

Aus dem Arbeitsbereich Notfallmedizin/Rettungsstellen
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Antithrombozytäre Therapie beim akuten Herzinfarkt in der
Notaufnahme und Blutungsrisiko im stationären Verlauf

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tim Arnold

aus Münster/Westfalen

Datum der Promotion: 05.06.2016

Inhaltsverzeichnis

1. Abstract	5
1.1. Abstract (Deutsch).....	5
1.2. Abstract (English)	7
2. Einleitung	8
2.1. Epidemiologie der Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems	8
2.2. Die stabile Angina Pectoris.....	8
2.3. Definition des Myokardinfarktes/ Abgrenzung zum akuten Koronarsyndrom.....	9
2.3.1. Die Verdachtsdiagnose Akutes Koronarsyndrom:	9
2.3.1.1. instabile Angina Pectoris	9
2.3.1.2. akuter Myokardinfarkt.....	10
2.3.1.2.1. ST-Streckenhebungs-Infarkt (STEMI).....	10
2.3.1.2.2. Nicht ST-Hebungs-Infarkt (NSTEMI)	10
2.4. Risikofaktoren des Myokardinfarktes	11
2.5. Pathophysiologie des Myokardinfarktes	12
2.5.1. Endotheliale Dysfunktion.....	12
2.5.2. Plaqueformation	13
2.5.3. Plaqueruptur.....	13
2.6. Diagnostik des akuten Myokardinfarktes	14
2.6.1. Biomarker	14
2.6.2. Bildgebung	15
2.7. Prognostik bei akutem Herzinfarkt.....	16
2.7.1. GRACE Score	16
2.7.2. TIMI Risk-Score	17
2.7.3. Killip Klassifikation.....	19
2.8. Therapie des akuten Myokardinfarktes	20
2.8.1. Aktuelle Therapiestandards	20
2.8.1.1. Revaskularisation.....	20
2.8.1.1.1. STEMI	20
2.8.1.1.2. NSTEMI.....	22
2.8.1.2. Medikamentöse Therapiestrategien	23
2.8.1.2.1. Antikoagulantien	24
2.8.1.2.1.1. Fondaparinux	24
2.8.1.2.1.2. Heparine.....	25

2.8.1.2.1.2.1. Unfraktioniertes Heparin	25
2.8.1.2.1.2.2. Niedermolekulare Heparine	26
2.8.1.2.1.3. Bivalirudin.....	26
2.8.1.2.2. Thrombozytenfunktionshemmer	27
2.8.1.2.2.1. Acetylsalicylsäure	27
2.8.1.2.2.2. Clopidogrel	28
2.8.1.2.2.3. Prasugrel.....	29
2.8.1.2.2.4. Ticagrelor	31
2.8.1.3. Blutungsscores.....	32
2.9. Fragestellung.....	33
3. Methodik	34
3.1. Studiendesign und Datenerhebung.....	34
3.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien	34
3.1.2. Datenerhebung	34
3.1.3. Endpunkte.....	35
3.1.4. Ethik.....	36
3.2. Statistische Auswertung	37
4. Ergebnisse.....	38
4.1. Studienkollektiv und Patientencharakteristika	38
4.1.1. Alter und Geschlecht.....	38
4.1.2. Infarkt Diagnosen entsprechend ICD-10.....	38
4.1.3. Manchester-Triage Kategorien.....	39
4.2. Medikationszeitpunkt.....	40
4.2.1. Präklinische Medikation	40
4.2.2. Medikation in der Notaufnahme	40
4.2.3. Medikation im Herzkatheterlabor.....	40
4.3. Substanzen.....	40
4.3.1. ASS	40
4.3.2. Tirofiban	41
4.3.3. Clopidogrel.....	41
4.3.4. Ticagrelor	41
4.3.5. Prasugrel.....	41
4.3.6. Kombinationen von Thrombozytenaggregationshemmern	42
4.4. Laborparameter bei Erstvorstellung.....	46
4.5. Klinischer Verlauf.....	47

4.5.1. Koronarangiographie und Prozeduren	47
4.5.2. Koronarintervention	49
4.5.3. Bypass-Operation	49
4.6. Endpunkte	50
4.6.1. Blutungsraten	50
4.6.2. Tod	51
4.6.3. Kombiniertes Endpunkt	52
5. Diskussion	54
5.1. Diskussion der Methoden	54
5.1.1. Vergleichbarkeit unserer Stichprobe mit anderen Studien	54
5.1.1.1. Alter der Patienten	54
5.1.1.2. Geschlechterverteilung	54
5.1.1.3. Infarkt Diagnosen und Prozeduren	54
5.1.1.4. Selektion der Patienten	55
5.2. Diskussion der Ergebnisse	56
5.2.1. Klinische Praxis der Thrombozytenfunktionshemmung beim	56
akuten Koronarsyndrom	56
5.2.2. Blutungsereignisse	57
5.3. Schlussfolgerungen	60
5.4. Limitationen	60
6. Abkürzungsverzeichnis	61
7. Literaturverzeichnis	63
8. Anhang	71
8.1. Eidesstattliche Versicherung	71
8.2. Lebenslauf	72
8.3. Danksagung	76

1. Abstract

1.1. Abstract (Deutsch)

Einleitung: Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems sind nach wie vor die Haupttodesursachen in Deutschland. Die Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) aus dem Jahr 2015 empfehlen die unmittelbare Initiierung einer dualen antithrombozytären Therapie bei einem Akuten Koronarsyndrom mit Acetylsalicylsäure und einem neuen P2Y₁₂-Inhibitor. Diese Arbeit hat zum **Ziel** herauszufinden, ob der Einsatz neuer Thrombozytenaggregationshemmer (Ticagrelor/Prasugrel) in der Notaufnahme bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden ist.

Methoden: Insgesamt wurden in unserer retrospektiven Studie alle 809 Patienten, die sich mit der Diagnose STEMI bzw. NSTEMI (ICD10-Codes I21.0 bis I21.9) 2014 entweder selbständig oder über den Rettungsdienst in einer der Notaufnahmen der Charité Universitätsmedizin Berlin vorstellten analysiert. Als primärer Endpunkt wurde eine Blutung, definiert als die Codierung des ICD10-Codes T81.0 bzw. D62 sowie die Notwendigkeit einer Transfusion von Blutprodukten definiert. Sekundärer Endpunkt war der Tod eines Patienten im Krankenhaus. Als kombinierten sekundären Endpunkt wählten wir die Kombination aus Blutung und Tod.

Ergebnisse: Im Gesamtkollektiv lag die Blutungsrate bei 20,1% (95%-Konfidenzintervall (KI): 17,1-23,2%). Unter Clopidogrel zeigte sich eine Blutungsrate von 16,3% (95%-KI: 10,1-24,2%), bei Ticagrelor 21,5% (95%-KI: 16,5-27,0%) und 18,5% (95%-KI: 10,3-29,0%) in der Prasugrelgruppe ohne, dass hier ein signifikanter Unterschied vorlag ($p=0,53$). Den sekundären Endpunkt Tod erreichten 5,9% (95%-KI: 4,3%-7,9%) aller Patienten, bezogen auf die Subgruppen zeigte sich eine höhere Sterberate für Patienten unter Clopidogrel von 8,7% (95%-KI: 4,3-15,1%) bei lediglich 3,0% für Ticagrelor (95%-KI: 1,3-5,7%) und 3,1% für Prasugrel (95%-KI: 0,5-9,2; $p=0,057$). 23,1% (95%-KI: 15,7-31,8%) der mittels Clopidogrel Behandelten erreichten den kombinierten Endpunkt, in der Ticagrelorgruppe waren es 22,7% (95%-KI: 17,7-28,4%) und unter Prasugrel 20% (95%-KI: 11,5-30,8%; $p=0,879$).

Diskussion: Die neuen Thrombozytenaggregationshemmer Ticagrelor und Prasugrel zeigen sich in der klinischen Praxis der Akutbehandlung des NSTEMI und STEMI in der Notaufnahme als sichere Standardmedikamente. Bei dieser explorativen Analyse von Routinedaten zeigt sich ein leicht erhöhtes Blutungsrisiko für Ticagrelor und Prasugrel im Vergleich zum bisherigen Standard Clopidogrel, welches jedoch statistisch nicht signifikant ist. Hinsichtlich der sekundären Endpunkte intrahospitaler Tod und Blutung sowie dem kombinierten Endpunkt zeigt sich im Trend ein Vorteil der neuen Medikamente gegenüber Clopidogrel.

Schlussfolgerungen: Die Blutungsrate bei unselektionierten Patienten mit akutem Herzinfarkt und überwiegend interventioneller Akuttherapie ist in der Routine im Vergleich zu publizierten Daten höher. Die neuen Thrombozytenhemmer erweisen sich als sichere Therapie mit sehr gutem Outcome. Die vorgelegten Routinedaten unterstützen die aktuellen Guidelines zur bevorzugten Verwendung der neuen Substanzen.

1.2. Abstract (English)

Introduction: Cardiovascular disease is the main cause of death in Germany. The new European Society of Cardiology (ESC) Guidelines 2015 recommend a rapid initiation of a dual antiplatelet therapy in acute coronary syndromes with acetylsalicylic acid and one of the new generation P2Y₁₂-inhibitors.

Aim of our study: To investigate whether the use of Ticagrelor in comparison to other platelet-inhibitors is associated with a greater bleeding risk in patients with acute myocardial infarction in the emergency room.

Methods: In our retrospective multicenter trial we included all 809 patients who were presenting in one of the three emergency departments of the Charité Berlin university hospitals in 2014 with the diagnosis of STEMI or NSTEMI, corresponding to the ICD-codes I21.0 to I21.9. Primary endpoints were the ICD-codes D62 btw. T81.0 as well as the need to transfuse blood products. Secondary endpoint was in-hospital death of any cause. As combined endpoint we chose death and bleeding.

Results: Overall bleeding rate was 20.1% (95%-confidence interval (CI): 17,1-23,2%). Clopidogrel had a bleeding rate of 16.3% (95% CI: 10,1-24,2%), whereas it was 21.5% (95%-CI: 16,5-27,0%) for Ticagrelor and 18.5% (95%-CI: 10,3-29,0%) for Prasugrel with no statistical significant difference between the groups (p=0.53). 5.9% (95%-CI: 4,3%-7,9%) of all patients died, whereas it was higher (8.7% (95%-CI: 4,3-15,1%)) for Clopidogrel than for Ticagrelor (3,0%; 95%-CI: 1,3-5,7%) and for Prasugrel (3,1%; (95%-KI: 0,5-9,2; p=0,057). 23.1% (95%-CI: 15,7-31,8%) in the Clopidogrel-group reached the combined endpoint death and bleeding, for Ticagrelor it was 22.7% (95%-CI: 17,7-28,4%) and 20% (95%-CI: 11,5-30,8%) in the Prasugrel-group without any statistical differences between the groups (p=0,879).

Discussion: The new platelet inhibitors Ticagrelor and Prasugrel are safe substances in the acute treatment of myocardial infarction in the emergency room. The potential reduction in mortality in comparison to the older drug Clopidogrel is facing the same bleeding risk on the other hand. Out of a bigger experience and more clinical trials Ticagrelor should be the favored drug.

Conclusion: Patients with acute myocardial infarction and mostly acute interventional treatment have a high risk of bleeding compared to the published data. The new platelet inhibitors are a safe therapeutic approach with a good outcome. Our data support the actual guidelines in their favored use of Prasugrel and Ticagrelor.

2. Einleitung

2.1. Epidemiologie der Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems

Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems sind nach wie vor die Haupttodesursachen in Deutschland. Von den insgesamt 869.582 erfassten Todesfällen in Deutschland im Jahr 2012 stellen die Krankheiten der Herz-Kreislaufsystems mit 40% die größte Gruppe der Todesursachen dar, gefolgt von 25% durch bösartige Neubildungen und auf Platz 3 mit 7% den Krankheiten des Atmungssystems (Statistisches Bundesamt Wiesbaden, 2014). Innerhalb der durch Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems Verstorbenen findet sich die ischämische Herzkrankheit mit 8,2% als häufigste Ursache, gefolgt vom akuten Myokardinfarkt mit 6%. Es konnte gezeigt werden, dass es in den vergangenen Jahren zu einer signifikanten Erhöhung des 5-Jahresüberlebens gekommen ist, bei Männern von 80% (Zeitraum 1985-1989) auf 89% (Zeitraum 1994-1998) und bei Frauen von 73% auf 84%. Diese Zahlen beziehen sich auf all jene Herzinfarktpatientinnen und -patienten, welche die ersten 28 Tage nach dem Akutereignis überlebt haben (1). Krankheiten des Kreislaufsystems stehen mit 35,4 Milliarden Euro bzw. 15,8% der Gesamtausgaben (Stand 2002) an der Spitze der Krankheitskosten in Deutschland, wobei hiervon ca. 1,2 Milliarden Euro auf den akuten Myokardinfarkt entfallen. (2, 3)

2.2. Die stabile Angina Pectoris

Die stabile Angina Pectoris ist von der Begrifflichkeit des akuten Koronarsyndroms abzugrenzen. Sie ist charakterisiert durch typische Thoraxschmerzen einhergehend mit linksthorakaler Enge und nicht selten auch Dyspnoe und vegetativen Begleiterscheinungen wie Hyperhidrosis, Tachykardie, Erbrechen und Übelkeit, jedoch - abgesehen vom schwersten Ausprägungsgrad entsprechend der Canadian Cardiovascular Society (CCS) mit Beschwerden bereits in Ruhe- durch körperliche Ertüchtigung oder psychoemotionale Belastung provozierbar. Typischerweise sistieren die Beschwerden in Phasen der körperlichen und/oder psychoemotionalen Ruhe nach wenigen Minuten. Die stabile Angina Pectoris ist Ausdruck einer relativen Minderperfusion des Myokards, zu Muskelzelluntergang und einem entsprechenden Biomarkeranstieg kommt es definitionsgemäß nicht. Aufgrund der Gefahr eines Progresses der stabilen zu einer instabilen Angina Pectoris und einer somit steigenden

Wahrscheinlichkeit eines akuten Myokardinfarktes sollte diese Patientengruppe ganz besonders in den Fokus der ärztlichen Behandlung gelangen und durch optimierte Behandlungen eine Reduktion der bestehenden Risikofaktoren erfahren (4).

2.3. Definition des Myokardinfarktes/ Abgrenzung zum akuten Koronarsyndrom

Der akute Myokardinfarkt stellt eine Entität eines sowohl diagnostisch, als auch therapeutisch und prognostisch heterogenen Gesamtsymptomkomplexes, auch bezeichnet als Akutes Koronarsyndrom, dar. Es gilt hier trotz eines gemeinsamen pathophysiologischen Substrats zwischen relativen und absoluten Ischämien des Myokards zu unterscheiden, woraus sich wesentliche Unterschiede in der weiteren Diagnostik- und Therapieplanung ergeben. Zur Differenzierung der verschiedenen Entitäten des akuten Koronarsyndroms dienen Klinik, EKG und Troponinbestimmungen.

2.3.1. Die Verdachtsdiagnose Akutes Koronarsyndrom:

Das Leitsymptom des akuten Koronarsyndroms (ACS) ist der akute Brustschmerz, häufig begleitet von weiteren Symptomen wie typischerweise linksthorakalem Engegefühl, Dyspnoe oder auch vegetativen Begleiterscheinungen wie Schweißausbruch, Übelkeit oder Erbrechen. Die klinische Verdachtsdiagnose „Akutes Koronarsyndrom“ wird anhand der Symptomatik, dem klinischen Untersuchungsbefund sowie der Konstellation an kardiovaskulären Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Hyperlipidämie und Adipositas aber auch arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus gestellt.

2.3.1.1. *instabile Angina Pectoris*

Die instabile Angina Pectoris stellt von den drei Entitäten des akuten Koronarsyndroms die mildeste Ausprägung dar, wenngleich sie als Vorform eines akuten Myokardinfarktes gewertet wird und somit entsprechende Aufmerksamkeit erfahren sollte. Definiert ist sie durch neu aufgetretene pektanginöse Beschwerden, wie auch durch Beschwerden, die bei bislang stabiler Angina Pectoris an Häufigkeit oder Intensität zugenommen haben. Das klassische Kriterium einer instabilen Angina Pectoris jedoch ist die sogenannte „Ruheangina“, also Beschwerden, die in Ruhe auftreten. Wie auch bei der stabilen Angina Pectoris kommt es bei der instabilen Variante zu keinem Enzymnachweis, das EKG bringt keine spezifischen Veränderungen hervor (5).

2.3.1.2. akuter Myokardinfarkt

Die schwerste Ausprägung der myokardialen Minderperfusion ist der akute Myokardinfarkt. Anhand des ST-Streckenverlaufes im EKG wird der akute Myokardinfarkt in zwei Kategorien eingeteilt.

2.3.1.2.1. ST-Streckenhebungs-Infarkt (STEMI)

Entsprechend der universalen Definition von Thygesen et al. aus dem Jahr 2012 ist ein STEMI ein Syndrom aus Symptomen einer myokardialen Ischämie mit persistierenden charakteristischen EKG-Veränderungen (6). Diese sind definiert als eine neu aufgetretene ST-Hebung am J-Punkt in mindestens zwei benachbarten Ableitungen von mindestens 0,1 mV außer in den Ableitungen V2-3. Hier wird eine ST-Streckenhebung von mindestens 0,25 mV bei Männern unter 40 Jahren sowie mindestens 0,2 mV bei Männern über 40 Jahren gefordert. Für Frauen gilt als Grenzwert eine ST-Hebung von mindestens 0,15 mV für die Ableitungen V2-3. Der neu aufgetretene Linksschenkelblock ist in Verbindung mit einer typischen Klinik ebenfalls als STEMI-Äquivalent zu werten (7)

2.3.1.2.2. Nicht ST-Hebungs-Infarkt (NSTEMI)

Im Unterschied zum STEMI finden sich beim NSTEMI nicht zwingende bzw. unspezifische EKG-Veränderungen bei jedoch typischer Klinik eines akuten Koronarsyndroms. Dementsprechend kommt dem Biomarkernachweis, hier insbesondere des Strukturproteins Troponin, eine wesentliche diagnostische Bedeutung zu. Im Unterschied zur instabilen Angina Pectoris steigt beim NSTEMI das kardiale Troponin an, wobei jedoch zusätzlich eine typische Dynamik mit mindestens einem Messwert oberhalb der 99. Perzentile des oberen Referenzbereichs gefordert wird (6). Die Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) fordern in Abgrenzung zu einer chronischen Troponinämie bei grenzwertigen Befunden eine die natürliche biologische Streubreite übertreffende Veränderung der Troponinwertes im Verlauf um mehr als 50% (8, 9).

Die früher verwendeten Assays für Troponin T und I geraten aufgrund ihrer mangelnden Sensitivität zunehmend in den Hintergrund und werden durch moderne hochsensitive und ultrahochsensitive Methoden ersetzt, die bei 10- bis 100-fach niedrigeren Konzentrationen bereits positiv ausfallen.

2.4. Risikofaktoren des Myokardinfarktes

Nicht nur für die bestmögliche Behandlung eines Patienten nach akutem Myokardinfarkt, sondern auch für eine korrekte Risikostratifizierung im Rahmen der Akutdiagnostik ist die Kenntnis der wesentlichen Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Myokardinfarktes für den klinisch tätigen Arzt wesentlich. Zu differenzieren gilt es zwischen veränderlichen und nicht veränderlichen Risikofaktoren, wobei unter den nicht veränderlichen im Wesentlichen Alter und Geschlecht sowie erbliche Faktoren subsummiert werden. Unter den veränderlichen Risikofaktoren stellen weltweit der Nikotinabusus und Hyperlipidämien den am meisten vertretenen Risikofaktor dar, zusammen sind sie für zwei Drittel des Populations-bedingten Risikos für einen akuten Myokardinfarkt verantwortlich zu machen (10).

Weitere wesentliche Risikofaktoren sind Diabetes, Adipositas, die arterielle Hypertonie sowie psychologische Umstände wie dauerhafter Stress.

Die Erkenntnisse der 1948 in Framingham/ Massachusetts, USA begonnenen Framingham Heart Study sowie der 1978 in Münster initiierten Prospective Cardiovascular Münster Study (PROCAM) gelten noch heute als Meilensteine in der Beurteilung des individuellen Herzinfarkttrisikos von Patienten. Aus diesen beiden Kohorten- bzw. Beobachtungsstudien erwachsen letztlich einfach anwendbare Algorithmen, die ihren Fokus insbesondere auf die Früherkennung eines Erkrankungsrisikos für einen Herzinfarkt legen und somit die Möglichkeit präventiver Therapieansätze bei bislang beschwerdefreien Hochrisikopatienten erlauben (11, 12).

2.5. Pathophysiologie des Myokardinfarktes

Der Myokardinfarkt definiert sich als eine ischämische Myokardnekrose, in der Regel als Folge einer abrupten Abnahme der Koronardurchblutung eines Myokardabschnittes. Als muskulöses Hohlorgan ist das Herz von drei epikardialen Herzkranzarterien versorgt, die ebenso wie die übrigen arteriellen Gefäße des Körpers bei entsprechender Disposition einer arteriosklerotischen Veränderung unterworfen sind und somit den Ort für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit darstellen.

Atherosklerose entsteht über viele Jahre unter wesentlichem Einfluss verschiedener veränderlicher und unveränderlicher Risikofaktoren (13).

2.5.1. Endotheliale Dysfunktion

Das primäre Ereignis in der Entstehung der Atherosklerose ist eine Akkumulation von LDL (low-density Lipoprotein) in der subendothelialen Matrix. Die LDL-Akkumulation verhält sich hier proportional zur Menge der zirkulierenden LDL-Partikel. Durch beispielsweise im Rahmen von erhöhtem Schearstress geschädigte Endothelzellen können ihren Aufgaben wie Regulation von Thrombozyten- und Leukozytenadhäsion, aber auch der Hemmung der Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen nicht mehr nachkommen. Es kommt zu einem Eindringen von Monozyten in die Intima mit anschließender Differenzierung zu Makrophagen, wobei diese dann reaktive und allgemein endothelzellschädigende Sauerstoffradikale freisetzen. Hierdurch kommt es zu einer verminderten Verfügbarkeit von Stickstoffmonoxid, wodurch wiederum protektive Kräfte wie Vasodilatation und Antiproliferation gehemmt werden. Zusätzlich kommt es zu vermehrtem oxidativem Stress, der einerseits eine Oxidation der LDL-Partikel (ox-LDL) und hierdurch getriggert eine weitere Rekrutierung von Monozyten und Lymphozyten in die Gefäßwand bewirkt, andererseits die Ausschüttung proinflammatorischer Mediatoren und Adhäsionsmoleküle durch die Endothelzellen weiter verstärkt. Makrophagen phagozytieren u.a. über Scavenger-Rezeptoren das vorhandene ox-LDL und degenerieren zu Adipozyten-ähnlichen Zellen, den sogenannten Schaumzellen. Welche Bedeutung Scavenger-Rezeptoren haben, kann der Tatsache entnommen werden, dass sich in Mäusen ohne diese Rezeptoren weniger atherosklerotische Läsionen finden (14).

Zu diesem Zeitpunkt besteht keine wesentliche Lumeneinengung, allenfalls eine geringe Raumforderung im Bereich der Gefäßwand.

2.5.2. Plaqueformation

Der weitere Verlauf ist gekennzeichnet durch die sogenannte Plaqueformation, in der es durch Chemotaxis zu einer Akkumulation von glatten Muskelzellen und extrazellulärer Matrix kommt. Zusätzlich wandern weiterhin Makrophagen und im Rahmen der proinflammatorischen Gesamtsituation auch T-Zellen ein, bis letztlich die Kombination aus Lipiden, der großen Anzahl von Zellen und der Menge extrazellulärer Matrix eine Lumeneinengung und hiermit einhergehend eine Beeinträchtigung des Blutstroms bedingen. Glatte Muskelzellen und die durch sie vermehrt gebildete extrazelluläre Matrix bilden eine die Plaque vom Gefäßlumen abschirmende fibröse Kappe, die ihrerseits gefäßseitig mit Endothelzellen überzogen ist. Vulnerable Plaques zeigen generell eine dünne fibröse Kappe und eine erhöhte Anzahl an inflammatorischen Zellen, interessant scheint in diesem Zusammenhang, dass während bestehender Infekte die Inzidenz von Myokardinfarkten und Schlaganfällen zunimmt (13).

2.5.3. Plaqueruptur

Zur Plaqueruptur kommt es schließlich durch zunehmende Verdünnung der Kappe im Rahmen der fortbestehenden Inflammation, wobei als vorrangig vulnerabel solche Stellen gelten, die reich an Schaumzellen sind. Die Oberflächenpräsentation der inneren Gefäßwand an die Zellen des Blutes setzt eine Gerinnungskaskade in Gang, eine Thrombose entsteht. Der Grad der Thrombogenität der Läsion ist letztlich abhängig vom Vorhandensein eines Schlüsselproteins der Blutgerinnung, dem tissue factor. Dieser wird produziert von den in der Plaque befindlichen Makrophagen sowie der extrazellulären Matrix. Ox-LDL und Infektionen scheinen die Expression des tissue factors zu verstärken (15, 16).

2.6. Diagnostik des akuten Myokardinfarktes

Neben der Anamnese und einer körperlichen Untersuchung mit häufig unauffälligem Untersuchungsbefund und dem Fokus auf den Ausschluss nicht kardialer Ursachen der Beschwerden sind die rasche Ableitung eines 12-Kanal-EKGs sowie die Bestimmung des Troponins die Grundsäulen in der Diagnostik bzw. dem Ausschluss eines akuten Myokardinfarktes. Die ESC-Guidelines fordern eine Ableitung und Befundung des EKGs innerhalb der ersten 10 Minuten nach erstem medizinischen Kontakt mit Wiederholung nach drei und nach sechs Stunden bei entsprechendem Befund (9).

2.6.1. Biomarker

Unmittelbar nach Erstkontakt soll eine Bestimmung des Troponins erfolgen, wobei die ESC-Guidelines hier eine Zeitmarge von maximal 60 Minuten zur Erlangung des Ergebnisses fordern. Eine Kontrolle wird nach sechs bis neun Stunden, für den Fall des hochsensitiven Troponins (hs-Troponin) bereits nach drei Stunden empfohlen (9). Wie bereits im Abschnitt 2.2.1. erläutert, spielt die Troponinbestimmung eine wichtige Rolle in der Diagnosefindung im Sinne einer Differenzierung zwischen instabiler Angina Pectoris und einem akuten Myokardinfarkt, es erlaubt aber auch eine Risikoabschätzung, so beträgt der negativ prädiktive Wert einer einzelnen hs-Troponin-Bestimmung unter der Nachweisgrenze bei Aufnahme >95% und nähert sich bei einer zweiten Bestimmung nach drei Stunden der 100%-Marke. Aufgrund der höheren Sensitivität und Spezifität der Troponine geraten die früher verwendeten kardialen Marker Kreatinkinase (CK) und ihr Isoenzym CK-MB zunehmend in den Hintergrund. Durch die Möglichkeit einer 100-fach niedrigeren Messwertdetektion durch die hs-Troponin-Assays geraten auch die herkömmlichen Troponin-Assays zunehmend in den Hintergrund (17).

Trotz der hohen Sensitivität und Spezifität der neuen hs-Troponin-Assays finden sich jedoch auch häufig nicht kardiale Ursachen einer Troponinerhöhung, deren Kenntnis und Beachtung bei der Diagnosestellung jedenfalls berücksichtigt werden sollten. Dies gilt umso mehr bei den hochsensitiven Assays mit ihrer hohen Empfindlichkeit. Klinisch am bedeutendsten ist wohl die chronische oder akute Niereninsuffizienz zu nennen, aber auch hypertensive Krisen und Tachy- bzw. Bradyarrhythmien können mögliche Ursachen einer nicht durch ein akutes Koronarsyndrom bedingten Troponinerhöhung sein. Darüber hinaus zahlreiche nicht kardiale Erkrankungen wie die Sepsis. Einen Überblick gibt Tabelle 1.

Chronische oder akute Niereninsuffizienz
Schwere Herzinsuffizienz - akut oder chronisch
Hypertensive Krise
Tachy- oder Bradyarrhythmien
Lungenembolie , schwere pulmonale Hypertonie
Entzündliche Erkrankungen, z.B. Myokarditis
Akute neurologische Erkrankungen, z.B. Apoplex oder Subarachnoidalblutung
Aortendissektion, Aortklappenerkrankungen oder hypertrophe Kardiomyopathie
Herzkontusion, Ablationstherapie, Schrittmacherstimulation, Kardioversion oder Endomyokardbiopsie
Hypothyreose
Tako-Tsubo-Kardiomyopathie
Infiltrative Myokarderkrankungen wie Amyloidose, Hämochromatose, Sarkoidose, Sklerodermie
Medikamententoxizität, z.B. Adriamycin, 5-Fluorouracil, Herceptin, Schlangengifte
Verbrennungen, wenn >30% der Körperoberfläche betroffen sind
Rhabdomyolyse
Kritisch erkrankte Patienten, v.a. mit respiratorischer Insuffizienz und Sepsis
Fett gedruckt: häufige Ursachen.

Tabelle 1: Mögliche Ursachen einer nicht durch ein akutes Koronarsyndrom bedingten Troponinerhöhung (8).

2.6.2. Bildgebung

Eine wesentliche Neuerung im Vergleich zu den ESC-Guidelines von 2007 war neben der Verwendung des hs-Troponins die mit den ESC-Guidelines 2012 implementierte Empfehlung zum routinemäßigen Einsatz der Echokardiographie, um so die linksventrikuläre Pumpfunktion und regionale Kinetikstörungen rasch einzuschätzen und zu erkennen, aber auch um wichtige Differentialdiagnosen des akuten Thoraxschmerzes wie die Aortendissektion, die Aortenklappenstenose oder auch die akute Lungenembolie diagnostisch mit zu evaluieren. Eine kardiale Mehrzeilen Computertomographie sollte ihren Einsatz bei Patienten mit hohem negativ prädiktivem Wert mit negativem Troponin und EKG ohne Akutpathologien zum Ausschluss einer relevanten koronaren Herzerkrankung finden, wobei die invasive Diagnostik mittels Koronarangiographie die Diagnostik der Wahl für Patienten mit hohem Risiko eines akuten Myokardinfarktes darstellt (8, 9).

2.7. Prognostik bei akutem Herzinfarkt

2.7.1. GRACE Score

Der GRACE-Score (Global registry of acute coronary events) ist ein Score zur Abschätzung des Risikos eines Patienten mit Akutem Koronarsyndrom einen Tod oder eine Kombination aus Herzinfarkt und Tod während der initialen Hospitalisierung und den folgenden sechs Monaten zu erleiden. Als Variablen setzt sich der GRACE-Score aus Alter, Herzfrequenz, systolischem Blutdruck, Serum-Kreatinin, der Killip-Klasse sowie möglicher erhöhter kardialer Biomarker und ST-Streckenänderungen zusammen. Zusätzlich fließt in den GRACE-Score die Kreislaufsituation bei Erstvorstellung ein, wobei ein Kreislaufstillstand die Gesamtrisikokonstellation erhöht (18).

Bzgl. der initialen Vorstellung ist bei unter 108 Punkten das Risiko der Patienten im Krankenhaus zu sterben kleiner als ein Prozent. Ein mittleres Risiko (ein bis drei Prozent) haben Patienten mit 109 bis 140 Punkten, hierüber ist mit einer Sterberate während der Indexhospitalisierung von mehr als drei Prozent zu rechnen.

Ein hohes Risiko von mehr als drei Prozent innerhalb von sechs Monaten zu versterben ergibt sich bei einem Gesamtpunktwert von mehr als 118 Punkten, von einem mittleren Risiko mit der 6-Monatewahrscheinlich für einen Tod von immerhin noch drei bis acht Prozent spricht man zwischen 89 und 118 Punkten und bei einem Ergebnis unter 88 Punkten liegt die 6-Monate-Mortalität bei unter drei Prozent.

Die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie empfehlen zur Risikostratifizierung bei NSTEMI neben dem klinischen Bild und der Würdigung von Biomarkern eine Anwendung des GRACE-Scores (19).

Risiko-Kategorie	GRACE risk score (Punkte)	Mortalitätsrisiko während initialem Krankenhausaufenthalt
Niedrig	<109	<1%
Mittel	109 – 140	1-3%
hoch	>140	>3%
Risiko-Kategorie	GRACE risk score (Punkte)	6- Monate-Mortalitätsrisiko
Niedrig	<89	<3%
Mittel	89-118	3-8%
hoch	>118	>8%

Tabelle 2: Mortalitätsrisiko von Patienten mit einem NSTEMI in Abhängigkeit der GRACE-Score Punktezahl. GRACE= Global registry of coronary events. NSTEMI= akuter Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung.

2.7.2. TIMI Risk-Score

Wie der GRACE-Score eignet sich der TIMI Risk-Score (Thrombolysis in myocardial infarction) zur Risikoabschätzung bei Patienten mit Akutem Koronarsyndrom. Anhand von sieben Variablen wird die Wahrscheinlichkeit erfasst, in den ersten vierzehn Tagen nach initialer Vorstellung zu versterben, einen Myokardinfarkt zu erleiden bzw. sich einer notfallmäßigen Revaskularisation aufgrund einer neuerlichen Ischämie unterziehen zu müssen. Erfragt werden Alter, ST-Streckenänderungen, Risikofaktoren (Dyslipidämien, Rauchen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und eine positive Familienanamnese), die Einnahme von Acetylsalicylsäure in den letzten sieben Tagen, Ruheangina bzw. das Auftreten von mehr als zwei Angina-Pectoris-Anfällen in den vergangenen 24 Stunden, eine bekannte koronare Herzerkrankung sowie die Erhöhung der kardialen Biomarker.

Hieraus wird eine Gesamtpunktezahl ermittelt, wobei zwei oder weniger Punkte ein niedriges Risiko anzeigen, drei oder mehr Punkte hinweisend für ein hohes Risiko sind und daher eine rasche Intervention nahe legen (19).

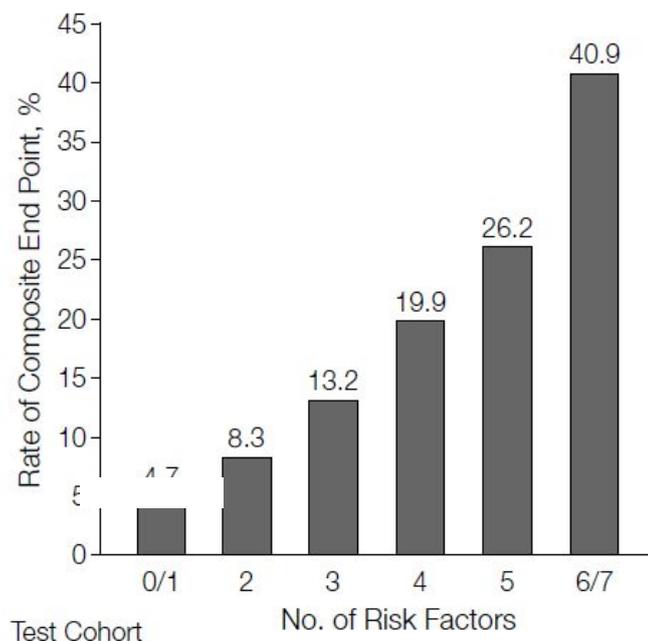


Abbildung 1: Risiko von Patienten mit einem Akuten Koronarsyndrom für einen Myokardinfarkt, Tod oder eine notfallmäßige Revaskularisation in den ersten 14 Tagen nach initialer Vorstellung in Abhängigkeit der TIMI-Score Punktezahl (20). TIMI: thrombolysis in myocardial infarction.

In einem direkten Vergleich bzgl. des prognostischen Voraussagewertes zeigte sich der GRACE-Score dem TIMI-Score in Bezug auf NSTEMI-Patienten überlegen, wobei andererseits die leichtere Anwendbarkeit des TIMI-Score in der Praxis hervorzuheben ist. Dies wiederum kann unter Berücksichtigung mittlerweile einfach zu erwerbender Smartphone-Apps und Online-Rechenmodelle kaum mehr in die Argumentation einfließen (21, 22).

2.7.3. Killip Klassifikation

Die bereits 1967 publizierte Klassifikation nach Killip und Kimball legt im Unterschied zum GRACE-Score und dem TIMI-Risk-Score einen größeren Fokus auf die klinische Expertise des Anwenders. Setzen sich der GRACE-Score und der TIMI-Risk-Score im Wesentlichen aus einer Kombination von anamnestischen Angaben und Zahlenwerten zusammen, so basiert die Einstufung der Killip-Klassifikation auf klinisch zu erhebenden Merkmalen wie Zeichen für eine Herzinsuffizienz, pulmonale Rasselgeräusche und Halsvenenstauung, das manifeste Lungenödem oder den kardiogenen Schock bzw. ausgeprägte Hypotonie und Zeichen der peripheren Vasokonstriktion (23). Anhand dieser Kriterien lässt sich dann die 30-Tage-Mortalitätsrate abschätzen. Aufgrund der Tatsache, dass zu dem damaligen Zeitpunkt keine modernen Thrombolyseverfahren zur Verfügung standen untersuchten Papp et al. im Zeitraum von 2006 bis 2008 bei 19.158 Patienten des Euro-Heart Survey-ACS-Registry die eingesetzten Therapieverfahren und intrahospitalen Komplikationen und untersuchten den Einfluss der Killip-Klasse bei Aufnahme auf das Outcome sowohl bei STEMI- als auch bei NSTEMI-Patienten in Europa. Die Autoren konnten in ihrer Untersuchung eine durch moderne Thrombolyseverfahren deutlich reduzierte 30-Tage-Mortalitätsrate im Vergleich zur Untersuchung von 1967 aufzeigen (24).

	Killip I	Killip II	Killip III	Killip IV
Papp. et al., STEMI	2,9%	13,6%	27,4%	50,5%
Papp et al., NSTEMI	1,5%	5,5%	9,8%	35,8%
Killip et al., STEMI/NSTEMI	6%	17%	38%	81%

Tabelle 3: 30-Tage-Mortalitätsrisiko gemäß Killip-Klassifikation im Vergleich von 1967 und heute.

Dennoch bleibt die Killip-Klassifikation eine einfache und valide Methode zur Risikostratifikation bei Patienten mit STEMI und NSTEMI mit einem zunehmenden Mortalitätsrisiko bei steigender Killip-Klasse (25).

2.8. Therapie des akuten Myokardinfarktes

Die therapeutische Vorgehensweise bei einem akuten Myokardinfarkt unterscheidet sich in einigen Punkten maßgeblich, je nachdem, ob es sich um einen STEMI oder NSTEMI handelt und welche Ergebnisse eine anhand geeigneter Scores durchzuführende Risikostratifizierung erbringt. Dies hat nicht zuletzt seine Gründe in der unterschiedlichen kurzfristigen Prognose der beiden Entitäten STEMI und NSTEMI, aber auch aufgrund der Heterogenität innerhalb der NSTEMI-Population.

Rund 5% all jener Patienten mit einem STEMI, die den primären Transport ins Krankenhaus überlebt haben, erleiden während des Krankenhausaufenthaltes einen Herzstillstand (7), die Krankenhausletalität ist bei STEMI-Patienten mit 10% beinahe doppelt so hoch wie bei NSTEMI-Patienten. Aufgrund des jedoch signifikant höheren Alters und der damit verbundenen höheren Anzahl an Komorbiditäten in der NSTEMI-Population ist die langfristige Prognose des NSTEMI nicht besser als jene des ST-Hebungsinfarktes (26).

2.8.1. Aktuelle Therapiestandards

2.8.1.1. Revaskularisation

2.8.1.1.1. STEMI

Entsprechend der aktuellen ESC-Guidelines ist bei der Diagnose eines STEMI im Falle einer primär möglichen und so geplanten perkutanen Katheterintervention (PCI) eine systembedingte Verzögerung von maximal 90 Minuten zu fordern, wobei unter einer systembedingten Verzögerung die Zeit vom ersten medizinischen Kontakt bis zum Erreichen der verantwortlichen Koronararterie mittels des Koronarangiographiedrahtes verstanden wird. Sollte eine primäre PCI nicht möglich sein und eine Thrombolyse das primäre Ziel darstellen, fordert die European Society of Cardiology eine maximale Verzögerung von 30 Minuten vom ersten medizinischen Kontakt bis zur Bolusgabe des Fibrinolytikums, jedoch nur sofern

eine primäre PCI nicht binnen 120 Minuten möglich ist. Im Anschluss an eine Fibrinolyse ist der Patient bei erfolgreicher Therapie binnen drei bis vier Stunden einer Koronarangiographie zu unterziehen, bei nicht erfolgreicher Fibrinolyse sollte umgehend eine Rescue-PCI angestrebt werden (27).

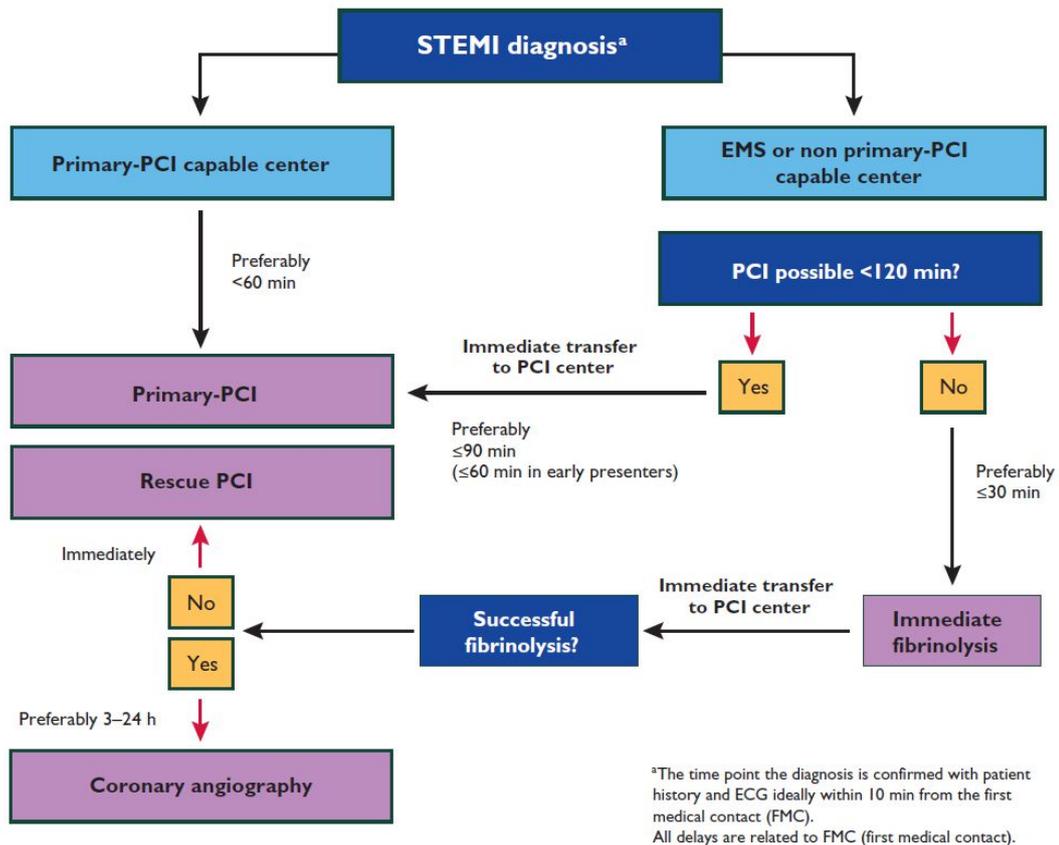


Abbildung 2: Reperusionsstrategien bei STEMI in den ersten 24 Stunden (27). EMS = emergency medical system; FMC = first medical contact; PCI = percutaneous coronary intervention; STEMI = ST-segment elevation myocardia I infarction

2.8.1.1.2. NSTEMI

Patienten mit der Diagnose eines NSTEMI und therapierefraktären pektanginösen Beschwerden sollten ebenso unverzüglich (< 2 Stunden) einer Koronarangiographie unterzogen werden wie jene, die schwerwiegende ventrikuläre Arrhythmien zeigen, einen Anhalt für eine schwere Herzinsuffizienz bieten bzw. hämodynamisch nicht stabil sind, dies unabhängig vom vorliegenden elektrokardiographischen Befund wie auch unabhängig der ermittelten Herzenzymkonzentrationen.

Im Übrigen sollte der Entscheidungsfindung des richtigen Zeitpunktes zur Durchführung einer invasiven Diagnostik Risikoscores zugrunde gelegt werden. Hier empfehlen die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie insbesondere die Anwendung des GRACE-Scores (8). In Bezug auf diese sollten Patienten mit einem GRACE-Score >140 Punkten oder einem relevanten Anstieg oder Abfall des Troponins und/oder dynamischen ST-Strecken- oder T-Wellen-Änderungen binnen 24 Stunden einer invasiven Diagnostik unterzogen werden. Bei einem GRACE-Score von <140 Punkten und einem relevanten Anstieg oder Abfall des Troponins und/oder dynamischen ST-Strecken- oder T-Wellen-Änderungen wird eine invasive Diagnostik innerhalb von 72 Stunden empfohlen, wobei hierdurch keine Erhöhung des Gesamtmortalitätsrisikos nachweisbar ist (9).

2.8.1.2. Medikamentöse Therapiestrategien

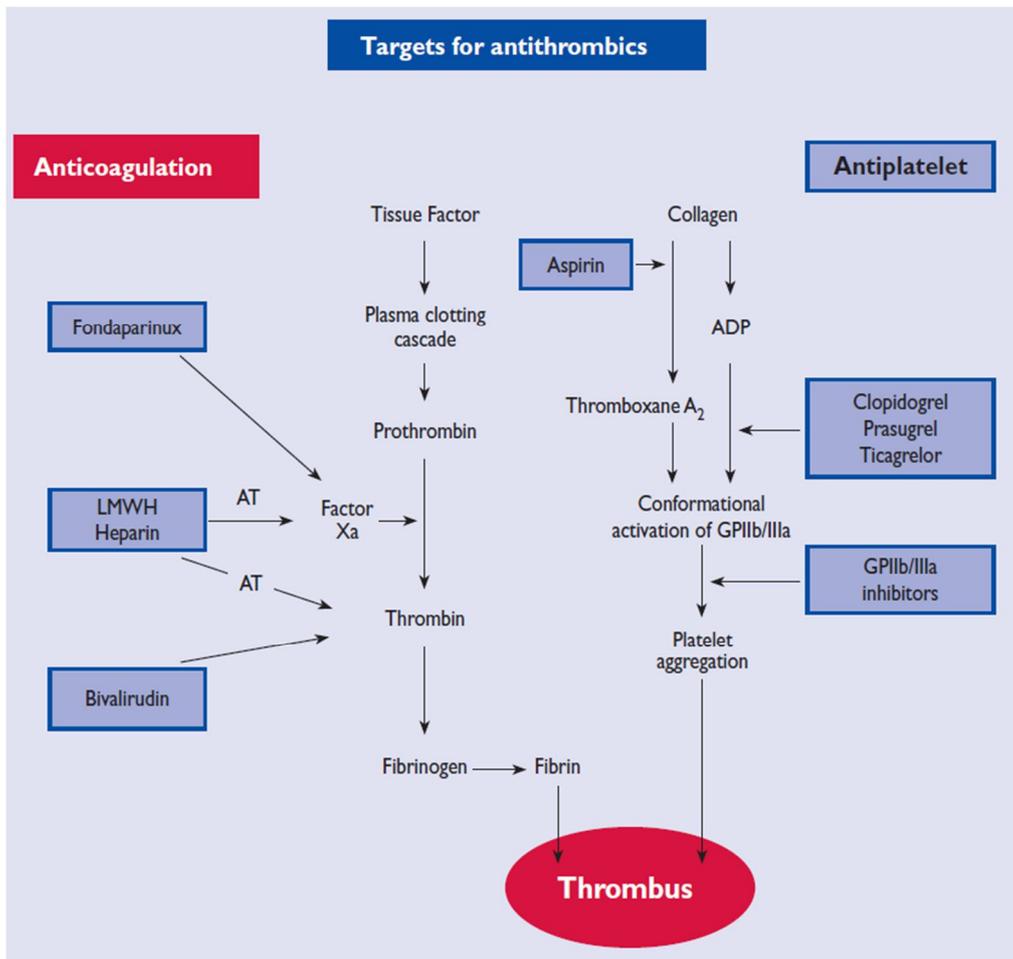


Abbildung 3: Angriffspunkte der wichtigsten antithrombotischen Substanzen.
 AT=Antithrombin. GP= Glykoprotein. LMWH= niedermolekulares Heparin.
 ADP= Adenosindiphosphat (5).

2.8.1.2.1. Antikoagulantien

2.8.1.2.1.1. Fondaparinux

Das synthetisch hergestellte Pentasaccharid Fondaparinux ist die derzeit einzige im klinischen Gebrauch befindliche Substanz mit einer hochselektiv hemmenden Wirkung auf den Faktor Xa. Es besteht keine Kreuzreaktivität zu HIT- (Heparininduzierte Thrombopenie) Antikörpern, so dass es bislang zu keiner dokumentierten Thrombopenie im Zusammenhang mit der Gabe von Fondaparinux gekommen ist. Aufgrund seiner langen Halbwertszeit von 15 Stunden nach subkutaner Injektion ist die einmal tägliche Gabe ausreichend. Fondaparinux wird renal eliminiert, bei Niereninsuffizienz sollten Therapiekontrollen wie bei den niedermolekularen Heparinen auch über die Ermittlung der Anti-Xa-Aktivität im Plasma erfolgen.

Entsprechend der aktuellen ESC-Guidelines aus dem Jahr 2015 erhält Fondaparinux aufgrund seines Sicherheits- und Effektivitätsprofils einen im Vergleich zu den vergangenen Leitlinien herabgestuften Empfehlungsgrad nunmehr der Klasse IB (vormals IA) für den NSTEMI sowie IIIB für den STEMI (5, 8, 9, 19). Die vor diesem Hintergrund interessante, aber aufgrund der kleinen Populationsgröße von nur 350 Patienten fraglich statistisch aussagekräftige ASPIRE-Studie wurde 2005 von Metha et al. publiziert. Es sollte die Sicherheit und Durchführbarkeit der Gabe von Fondaparinux im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin sowohl bei Patienten mit elektiver als auch mit Notfallkoronarangiographie untersucht werden. Als Ergebnis stellten die Autoren vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf Nachblutungsraten und Outcome, gemessen als Kombination aus Tod, Infarkt und dringlicher Revaskularisation, fest (28). Eine weitere interessante Arbeit erschien unter dem Synonym OASIS-6 im Jahr 2006. Hier stellten die Autoren bei einer 12.092 Patienten umfassenden Studienpopulation fest, dass bei Patienten mit STEMI, die nicht primär koronarangiographisch interveniert wurden, Fondaparinux im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin die Mortalität- und Reinfarktrate signifikant senkte ohne das Risiko von Blutungen und Schlaganfällen zu erhöhen (29, 30).

2.8.1.2.1.2. Heparine

2.8.1.2.1.2.1. Unfraktioniertes Heparin

Unfraktioniertes Heparin (im Alltagssprachgebrauch auch nur als Heparin bezeichnet) ist ein zwischen 6000 bis 30.000 Dalton großes Molekül, welches aus der Dünndarmmukosa von Schweinen oder aus Rinderlungen hergestellt wird. Die Inaktivierung von Thrombin durch Antithrombin wird um das Tausendfache beschleunigt, nachdem unfraktioniertes Heparin sowohl Antithrombin als Thrombin in einem Komplex gebunden hat. Neben einer Dosisanpassung bei Nieren- und Leberinsuffizienz sollte auch an die Nebenwirkung einer Heparininduzierten-Thrombozytopenie (HIT) gedacht werden. Unterschieden werden zwei Ausprägungsgrade der HIT, wobei es bei der HIT I durch die Heparinmoleküle selbst zu einer Aktivierung der Thrombozyten mit folglichem frühzeitigem Abfall der Thrombozytenzahl nach Beginn der Therapie kommt. Aufgrund seiner Reversibilität ist keine spezifische Therapie der HIT I notwendig. Die Häufigkeit einer HIT I wird bei Einsatz von unfraktioniertem Heparin mit 5-10% angenommen. Im Unterschied hierzu handelt es sich bei der HIT II um ein immunologisch vermitteltes Phänomen, welches zwischen dem 5. und 11. Behandlungstag nach Erstexposition mit unfraktioniertem Heparin auftritt. Durch Antikörper gegen die Heparinmoleküle kommt es zu Komplexbildungen und einer Thrombozytenbindung an diesen Komplex sowie zu einer zusätzlichen Thrombozytenaktivierung. Der nun gebildete Komplex aus Heparin, Antikörper und aktiviertem Thrombozyten bindet weitere solche Komplexe, ein thrombembolisches Geschehen stellt die gemeinsame Endstrecke dar. Im Unterschied zur HIT I nimmt die glücklicherweise nur mit einer Häufigkeit zwischen 0,5% und 3% auftretende HIT II rasch einen lebensbedrohlichen Verlauf. Daher ist es unabdingbar die Administration von Heparin unmittelbar zu beenden und die antithrombotische Therapie mit anderen Substanzen fortzuführen (31).

Die Therapiekontrolle des unfraktionierten Heparins erfolgt durch eine Bestimmung der aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit).

2.8.1.2.1.2.2. *Niedermolekulare Heparine*

Niedermolekulare Heparine (LMWH = low molecular weight heparin), auch bekannt als fraktionierte Heparine, definieren sich über ein mittleres Molekulargewicht von weniger als 6000 Dalton, wobei es sich um Fragmente von unfraktioniertem Heparin handelt. Sie bestehen aus variabel veresterten Glykosaminoglykanen, deren Herstellungsverfahren sich je nach Präparat unterscheiden. Hieraus leiten sich wiederum unterschiedliche Molekülgrößen mit folglich anderen pharmakokinetischen und gerinnungshemmenden Eigenschaften ab. Gemeinsam ist den LMWH die Vermittlung der gerinnungshemmenden Wirkung durch eine beschleunigte Inaktivierung des Faktors Xa über eine Komplexbildung mit Antithrombin. Die Gerinnungskaskade wird an dem Punkt der Prothrombinaktivierung inhibiert.

Ein wesentlicher Vorteil der LMWH ist ein im Vergleich zu den unfraktionierten Heparinen geringeres, wenngleich vom Spektrum her gleiches, Nebenwirkungsprofil. Insbesondere die deutlich niedrigere Inzidenz einer Heparininduzierten-Thrombozytopenie ist hier hervorzuheben. Da LMWH renal eliminiert werden stellt einerseits eine Niereninsuffizienz eine Anwendungsbeschränkung dar, andererseits erfolgt die Therapiekontrolle ebenso wie bei Fondaparinux über die im Plasma ermittelte Faktor-Xa-Aktivität (31).

2.8.1.2.1.3. *Bivalirudin*

Bivalirudin wirkt über eine direkte Bindung an den Thrombinkomplex und vermittelt so eine Inhibition der Konversion von Fibrinogen zu Fibrin. Die antiaggregatorische Wirkung von Bivalirudin korreliert gut mit der aPTT, zeigt eine lineare Pharmakokinetik bei einer kurzen Halbwertszeit von 25 Minuten, die Elimination erfolgt primär renal.

Im Rahmen der ACUITY-Studie konnte für Patienten mit NSTEMI/ACS und unmittelbar anschließender Katheterintervention für Bivalirudin eine Wirksamkeit vergleichbar mit Heparin bzw. LMWH in Kombination mit einem Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitor gezeigt werden, es fand sich zudem eine niedrigere Rate an Blutungskomplikationen (32).

Zusammengefasst geben die aktuellen ESC-Guidelines für die Gabe von Bivalirudin bei NSTEMI als Alternative zur Gabe von Heparin in Kombination mit einem Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitor bei Patienten mit intendierter dringender oder früh-invasiver Abklärung, vor allem bei Vorliegen eines erhöhten Blutungsrisikos, statt der vorherigen IB- nun eine IA-Empfehlung (9, 19).

2.8.1.2.2. Thrombozytenfunktionshemmer

Die Empfehlung zur unmittelbaren Initiierung einer dualen antithrombozytären Therapie bei einem Akuten Koronarsyndrom basiert auf den o.g. pathophysiologischen Vorgängen mit letztlich der Aktivierung von Thrombozyten und anschließender Thrombozytenaggregation als wesentlichem Faktor für die Entstehung eines arteriellen Thrombus.

2.8.1.2.2.1. Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure (ASS) wurde erstmals am 10. August 1897 synthetisiert und ab 1899 unter dem Markennamen „Aspirin“ vertrieben (33). ASS wirkt über eine irreversible Hemmung der Cyclooxygenasen, also Enzyme zur Herstellung von Prostaglandinen. Hieraus ergibt sich dosisabhängig die sowohl analgetische, als auch antirheumatische, antipyretische, antiphlogische und antithrombozytäre Wirkung von ASS. Die Substanz unterliegt einem hohen first-pass Effekt, wird rasch in den Hauptmetaboliten Salicylsäure überführt und zeigt eine hohe orale Bioverfügbarkeit.

Bereits vor mehr als 25 Jahren konnte in Studien eine niedrigere Inzidenz für die Entwicklung eines Myokardinfarktes bei bestehender instabiler Angina Pectoris unter Therapie mit ASS oder der Kombination aus ASS und Heparin gezeigt werden, ebenso fanden sich bereits damals niedrigere Reinfarktraten sowie ein signifikant geringeres Sterberisiko (34, 35).

Insofern liegen den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften diese bereits früh erhobenen Erkenntnisse zugrunde. Die Gabe von ASS bereits bei gestelltem Verdacht eines akuten Koronarsyndroms ist unumstritten (Empfehlungsgrad IA), auch über die initiale Dosierung (loading-dose) von 150 – 300 mg p.o. besteht Konsens (36). Interessanterweise findet sich in einem Kommentar von Aschenbach et al. zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur

Diagnostik und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne persistierende ST-Streckenhebung noch immer der Verweis darauf, dass in Deutschland trotz bestehender Empfehlungen nach wie vor die Administration von 500 mg ASS in intravenöser Form vorherrscht (8). Entsprechend der ESC-Guidelines ist eine intravenöse Gabe lediglich im Rahmen von Schluckproblemen empfohlen (9).

2.8.1.2.2.2. Clopidogrel

Clopidogrel ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Thienopyridine und wirkt über eine irreversible Hemmung des G-Protein-gekoppelten Adenosindiphosphatrezeptors (ADP) an der Thrombozytenoberfläche, über den eine ADP-abhängige Aktivierung des Thrombozyten mit konsekutiver Aggregation vermittelt wird. Die Substanz ist eine Prodrug, die in zwei Cytochrom P450-abhängigen Schritten hepatisch in den aktiven Metaboliten überführt wird. Aufgrund der P-Glykoprotein-abhängigen Resorption von Clopidogrel und einer diesbezüglich individuellen genetischen Varianz im entsprechenden Gen für die CYP2C19, ergibt sich der Umstand, dass es sogenannte „Nicht- bzw. schlechte Responder“ mit trotz bestehender Clopidogrel-Medikation entsprechend höherem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei instabiler Angina Pectoris bzw. nach Stentimplantation, gibt. Für die Prävalenz von „Nicht- bzw. Schlechtrespondern“ finden sich Angaben zwischen 5 und 26% (37, 38).

Mit einem Empfehlungsgrad IA wird aktuell die Gabe einer initialen loading-dose von 600 mg bei angestrebter Koronarintervention bzw. die Gabe von 300 mg bei nichtvorhandener und oder unklarer Interventionsindikation empfohlen, dies in jedem Falle in Kombination mit ASS. Für den Zeitraum von 12 Monaten wird eine Dosierung von 75 mg täglich empfohlen (9).

Zugrundeliegend sind die Daten zahlreicher Studien, in denen bei Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung und Akutem Koronarsyndrom bzw. NSTEMI eine signifikante Risikoreduktion für den Endpunkt Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis und Herzinfarkt durch die Einnahme von Clopidogrel in Kombination mit ASS gezeigt werden konnte (3). Auch im Rahmen einer längerfristigen Einnahme der dualen Thrombozytenaggregation nach einem Akuten Koronarsyndrom lassen sich signifikante Effekte in Bezug auf tödliche kardiovaskuläre Ereignisse, sowie auf akute Myokardinfarkte und Schlaganfälle aufzeigen (39). Allerdings konnte für die duale Thrombozytenaggregation mittels ASS und Clopidogrel im Vergleich zur ASS-

Monotherapie eine höhere Inzidenz für Blutungskomplikationen ohne eine Erhöhung des Risikos für intrazerebrale bzw. lebensbedrohliche Blutungen nachgewiesen werden (40). Im Rahmen einer Multicenterstudie konnten Berger et al. an einer Studienpopulation von 596 Patienten für die Einnahme von Clopidogrel innerhalb der vergangenen fünf Tage im Vergleich zur Nichteinnahme vor einer Bypassoperation ein 3-fach höheres Risiko für eine Rethorakotomie aufgrund von Blutungskomplikationen konstatieren (41).

2.8.1.2.2.3. Prasugrel

Prasugrel ist wie Clopidogrel ebenfalls ein Vertreter der Thienopyridine und übt seine pharmakologische Wirkung dementsprechend irreversibel inhibitorisch auf den ADP-Rezeptor $P2Y_{12}$ auf der Oberfläche von Thrombozyten aus. Auch Prasugrel ist zunächst ein Prodrug, welches allerdings im Unterschied zu Clopidogrel lediglich einen enzymatisch katalysierten Schritt benötigt, um in den aktiven Metaboliten überführt zu werden.

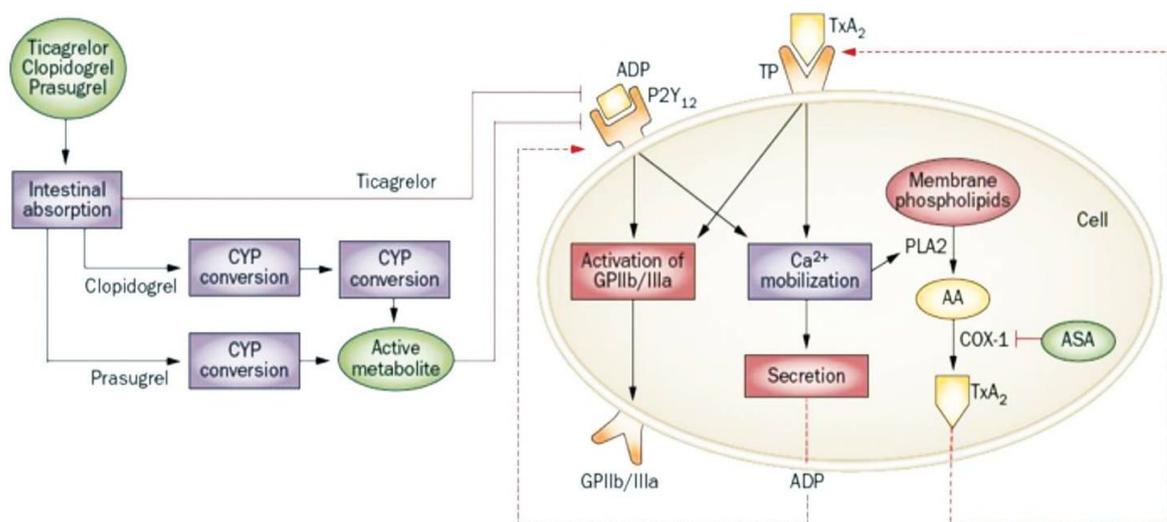


Abbildung 4: Hemmung der Thrombozytenaggregation durch ADP-Rezeptor-Blocker.
ADP= Adenosindiphosphat (42).

Hieraus erklärt sich eine deutlich schneller einsetzende antithrombotische Wirkung sowie geringere Unterschiede im individuellen Therapieansprechen (42). Wird für Clopidogrel ein Einsetzen der Wirkung nach zwei bis vier Stunden angenommen, so gilt für Prasugrel ein Wirkungsbeginn nach ca. 30 Minuten.

Die TRILOGY-ACS Studie (Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes) von Roe et. al aus dem Jahr 2012 zeigte, dass bei den untersuchten 7342 Patienten mit Akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebungen Prasugrel mit einer loading-dose von 30 mg gefolgt von einer täglichen Einnahme von 10 mg bei nicht invasiver, konservativer Therapie Clopidogrel mit einer Initialdosis von 300 mg bei nachfolgender Dosis von 75 mg täglich nicht überlegen war. In Bezug auf die Endpunkte Tod aus kardiovaskulärer Ursache, nicht-tödlicher Herzinfarkte bzw. Schlaganfall fand sich kein signifikanter Unterschied in der Behandlung mit Clopidogrel verglichen mit Prasugrel. Auch in Bezug auf Blutungskomplikationen zeigten sich die Wirkstoffe gleichwertig (1,8 vs. 2,5% der Fälle) (43).

In der TRITON-TIMI 38 Studie (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis in Myocardial Infarction 38) aus dem Jahr 2006 wurden 13608 Patienten mit geplanter PCI bei instabiler Angina Pectoris bzw. NSTEMI und einem TIMI-Risk-Score >3 bzw. Patienten mit STEMI in zwei Gruppen randomisiert. Die eine Gruppe erhielt initial 60 mg Prasugrel gefolgt von einer Tagesdosis von 10 mg, die andere Studiengruppe erhielt 300 mg Clopidogrel gefolgt von 75 mg täglich. Alle Patienten erhielten als Basistherapie Acetylsalicylsäure in einer Dosierung zwischen 75 und 162 mg. Als primäre Endpunkte wählten die Autoren auch hier Tod aus kardiovaskulärer Ursache, nicht-tödlicher Herzinfarkte bzw. Schlaganfall bei einem Nachbeobachtungszeitraum von 15 Monaten. In der Prasugrel-Gruppe stellte sich eine signifikante Reduktion des Risikos für die primären Endpunkte dar (9,9% der Fälle vs. 12,1% in der Clopidogrel-Gruppe), wobei dies maßgeblich mit einer niedrigeren Rate an Stent-Thrombosen in dieser Gruppe korrelierte. Demgegenüber stand jedoch eine höhere Rate an Blutungskomplikationen in Bezug auf die Einnahme von Prasugrel (2,4% vs. 1,8% der Fälle) (44), vor allem bei vorbestehenden zerebrovaskulären Ereignissen. Hinsichtlich der Gesamtmortalität fand sich letztlich kein signifikanter Unterschied (45).

2.8.1.2.2.4. Ticagrelor

Die 2010 in der Europäischen Union zugelassene Substanz Ticagrelor stellt eine weitere chemische Klasse der ADP-Rezeptor-Antagonisten dar. Es handelt sich hier um ein Cyclopentyltriazolopyrimidin, welches im Unterschied zu Prasugrel und Clopidogrel bereits als aktiver Metabolit vorliegt und zu einer reversiblen Hemmung des ADP-Rezeptors P2Y₁₂ führt.

Die PLATO-Studie (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes), veröffentlicht 2009, verglich Ticagrelor mit einer Initialdosis von 180 mg und einer Folgedosis von 90 mg zweimal täglich mit Clopidogrel in einer loading-dose von 300 mg gefolgt von 75 mg pro Tag in Bezug auf die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei 18.624 Patienten mit Akutem Koronarsyndrom. Alle Patienten erhielten Acetylsalicylsäure als Basismedikation. 61% der Patienten erhielten im Rahmen einer perkutanen Koronarintervention einen Stent, 10% der Fälle wurden einer Bypassoperation unterzogen. 25% wurden konservativ medikamentös geführt. Im Rahmen des Follow-up nach 12 Monaten zeigten sich in der Ticagrelor-Kohorte signifikant weniger Fälle von kardiovaskulär-bedingtem Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall (9,8% für Ticagrelor und 11,7% für Clopidogrel). Kein signifikanter Unterschied konnte für das Risiko von Blutungskomplikationen generell erhoben werden, wobei Ticagrelor im Rahmen einer Subset-Analyse für signifikant mehr Blutungskomplikationen verantwortlich war, die nicht im Zusammenhang mit einer Bypassoperation standen. Eine Risikoreduktion für das Erleiden eines Schlaganfalles konnte nicht gefunden werden (46). Im Rahmen der 2013 von Montalescot et al. veröffentlichten ATLANTIC-Studie (Ambulance or in-catheterization laboratory administration of ticagrelor for primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction) zeigte sich Ticagrelor auch im Rahmen der präklinischen Gabe bei STEMI in Bezug auf Blutungskomplikationen und Tod als sichere Substanz (47).

Die European Society of Cardiology empfiehlt in ihren Guidelines bei Patienten mit moderatem und hohem Risiko für kardiale ischämische Ereignisse die Gabe von Ticagrelor, unabhängig von der initial-medikamentösen Therapie, mit einem Empfehlungsgrad von IB (9, 19).

2.8.1.3. Blutungsscores

Die kausale Behandlung des akuten Myokardinfarktes ist die Beseitigung der kardialen Ischämieursache. Allerdings bedingt einerseits die invasive Katheterdiagnostik als auch die medikamentöse Therapie aus einer Kombination verschiedener antithrombotisch wirksamer Substanzen ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko. Statistisch konnte der Zusammenhang einer Blutungskomplikation bei Patienten mit einem Akuten Koronarsyndrom und einem schlechteren Outcome belegt werden (48), woraus sich die Bedeutung eines Risikoassessments für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Blutung ergibt.

Der CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) - bleeding-risk-score ist das aktuell gängigste Modell zur Risikostratifizierung von Myokardinfarktpatienten in Bezug auf das Risiko, eine Blutung im Rahmen des Akutereignisses zu erleiden. Der CRUSADE-Score ist ursprünglich lediglich für NSTEMI-Patienten validiert worden, mittlerweile scheint die Datenlage eine Anwendung auch bei STEMI-Patienten zu erlauben und auch hier eine adäquate Voraussage treffen zu können (49, 50). Eine Einschränkung des CRUSADE-Scores ist, dass er bislang lediglich für transfemorale Kathetertechniken validiert wurde, die Empfehlungen der Fachgesellschaften jedoch zunehmend einen radialen Zugangsweg favorisieren. Neben verschiedenen Patientencharakteristika (weibliches Geschlecht, Diabetes mellitus und pAVK in der Anamnese) berücksichtigt der CRUSADE-Score klinische Parameter (Herzfrequenz, systolischer Blutdruck und klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz) und Laborwerte wie den Hämatokrit und die glomeruläre Filtrationsrate, die Summation der Punktwerte für die einzelnen Faktoren ergibt dann die Klassifizierung als sehr niedriges Risiko bis sehr hohes Risiko eine Blutungskomplikation zu erleiden.

2.9. Fragestellung

Wie hoch ist die Inzidenz akuter Blutungen während des Index-Krankenhausaufenthaltes bei Notfallpatienten mit Myokardinfarkt in der klinischen Routine?

Ist der Einsatz der neuen Thrombozytenaggregationshemmer (primär Ticagrelor als Standard des Hauses und Prasugrel) in der Notaufnahme bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt im Vergleich zur anderen Thrombozytenaggregationshemmern mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden?

3. Methodik

3.1. Studiendesign und Datenerhebung

Die Studie erfolgte retrospektiv und wurde trizentrisch am Campus Mitte, Benjamin-Franklin und Virchow der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Es erfolgte eine Abfrage des zentralen Krankenhausinformationssystems (SAP Version 2014) für alle Patienten, die sich im Zeitraum vom 01.01.2013 bis zum 31.12.2013 über die jeweilige Notaufnahme vorstellten und bei denen die Diagnose STEMI bzw. NSTEMI äquivalent zu den ICD10-Codes I21.0 bis I21.9 codiert wurden.

3.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Insgesamt wurden 809 Patienten mit der Diagnose STEMI bzw. NSTEMI korrespondierend mit den ICD10-Codes I21.0 bis I21.9, die sich sowohl selbständig als auch über den Rettungsdienst in einer der Notaufnahmen der Charité Universitätsmedizin Berlin vorstellten, in unsere Arbeit eingeschlossen.

Anhand der Dokumentation im Krankenhausinformationssystem wurden dann Patienten ohne initialen Myokardinfarkt ausgeschlossen (n=151).

3.1.2. Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte auf Grundlage aller routinemäßig verfügbaren Informationen (Sekundärdaten) der identifizierten Patienten. Es erfolgte eine IT-Abfrage von Informationen aus dem Krankenhausinformationssystem, welche durch eine manuelle Erhebung von Daten aus Freitextfeldern der entsprechenden Dokumente ergänzt wurde:

Im Rahmen der manuellen Datenextraktion wurden die Notarztprotokolle, Erste-Hilfe-Scheine, Koronarangiographieprotokolle bzw. Operationsberichte der eingeschlossenen Patienten insbesondere bezüglich der verabreichten blutgerinnungsbeeinflussenden Medikation untersucht und die entsprechenden Daten extrahiert. Folgende blutgerinnungsbeeinflussende Medikation wurde zu den entsprechenden Zeitpunkten (präklinisch, Notaufnahme, prä- und periprozedural im Herzkatheterlabor) erhoben: Heparin, Fondaparinux, Bivalirudin, Tirofiban, Ticagrelor, Clopidogrel und Prasugrel.

In die bei der Anamneseerhebung eines Patienten routinemäßig angelegten Erste-Hilfe-Scheine wird sowohl die erhobene Eigenanamnese mit dem aktuellen Vorstellungsgrund als auch die aktuelle Medikation und Sozialanamnese als Freitext durch den behandelnden Arzt gesichert. Zudem wird die Uhrzeit und das Datum bei Erstkontakt erfasst. Aus vier verschiedenen Kategorien von Leitsymptomen (Kopfschmerz, Brustschmerz, Bauchschmerz, Luftnot) muss das zutreffende selektiert werden, alternativ besteht die Option „keines der Symptome“ anzukreuzen. Im Weiteren werden sowohl der körperliche Untersuchungsbefund, als auch präklinisch- und innerklinisch verabreichte Medikamente neben dem weiteren Behandlungsverlauf als Freitexteingaben verarbeitet.

Im Rahmen der IT-gestützten Sekundärdatenbankabfrage wurden zusätzlich folgende Variablen erhoben bzw. extrahiert: Alter, Geschlecht, DRG- und OPS-Code, Manchester-Triage-Kategorie, Vitalparameter bei Erstvorstellung mit Herzfrequenz, Blutdruck und peripherer Sauerstoffsättigung, verschlüsselte Haupt- und acht Nebendiagnosen, die Codierung des ICD-Codes T81.0 sowie D62, Tod, Intensivstationsaufenthalt und Länge, Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes sowie laborchemisch Quick-Wert, INR, aPTT, Thrombinzeit, Hämoglobinwert, Hämatokrit, Thrombozyten, Erythrozyten und Leukozyten sowie Troponin T und Kreatinin bei initialer Vorstellung.

Die Daten wurden aufwendig manuell ergänzt und plausibilisiert.

3.1.3. Endpunkte

Als primärer Blutungsendpunkt wurde die Codierung des ICD10-Codes T81.0 „Blutung und Hämatom als Komplikation eines Eingriffes, anderenorts nicht klassifiziert“ bzw. D62 „Akute Blutungsanämie“ sowie die Notwendigkeit einer Transfusion von sowohl Erythrozyten- als auch Thrombozytenkonzentraten entsprechend des OPS-Codes 8-800 „Transfusion von Vollblut, Erythrozytenkonzentrat und Thrombozytenkonzentrat“ definiert, einen sekundären Endpunkt stellte der Tod eines Patienten dar. Als kombinierten Endpunkt wählten wir die Verknüpfung aus Blutung und Tod. Die Verwendung dieses Endpunktes lehnt sich an frühere Analysen von Routinedaten im Kontext von Koronarangiographie und perkutaner Koronarintervention (PCI) an (51)

3.1.4. Ethik

Die Studie wurde entsprechend der ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen nach der Declaration of Helsinki in ihrer letzten Revision von Oktober 2013 durchgeführt. Eine Einwilligung der Patienten war bei retrospektiver Abfrage der Routinedaten und vollständiger Anonymisierung nicht erforderlich bzw. möglich.

3.2. Statistische Auswertung

Die statistische Aufbereitung der erhobenen Daten erfolgte mittels SPSS (Statistical Package for the Social Science) Version 22 der Firma IBM (International Business Machines Corporation, Armonk, New York, USA). Verwendet wurde die Software-Version IBM® SPSS® Statistics 24 für Windows.

Für die Charakterisierung der Patienten wurden für kategoriale Variablen Häufigkeitstabellen mit absoluten und relativen Häufigkeiten erstellt. 95%-Konfidenzintervalle (Wald) wurden ermittelt. Stetige und diskrete, numerische Variablen wurden anhand des Medians, sowie der Interquartilsabstände (IQR) beschrieben. Für den Vergleich zwischen verschiedenen Patientensubgruppen wurden die Daten dementsprechend aufgeteilt.

Um den Unterschied zwischen Gruppen zu untersuchen, wurde für kategoriale Variablen der Chi-Quadrat-Test verwendet und für stetige und diskrete numerische Variablen der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test für den Vergleich von zwei Gruppen beziehungsweise der Kruskal-Wallis Test für den Vergleich von mehr als zwei Gruppen.

Als untersuchte Risikofaktoren wurde die Thrombozytenaggregation hemmende Medikation ausgewertet (Acetylsalicylsäure, Ticagrelor, Clopidogrel und Prasugrel). Die primäre Analyse adressierte den Vergleich von Ticagrelor mit anderer die Thrombozytenaggregation hemmender Medikation. Aufgrund der Heterogenität der Kombinationen der verabreichten Thrombozytenaggregationshemmer wurde bei der Auswertung primär auf den Vergleich von Ticagrelor, Clopidogrel und Prasugrel fokussiert, unabhängig von der Begleitmedikation mit Acetylsalicylsäure. Weitere, unüblichere Kombinationen wurden in einer getrennten Subgruppe analysiert.

4. Ergebnisse

4.1. Studienkollektiv und Patientencharakteristika

4.1.1. Alter und Geschlecht

Das Durchschnittsalter unserer Studienpopulation belief sich auf 67,6 Jahre bei einem Median von 70 Jahren und einem Interquartilsabstand zwischen 57-77 Jahren. Der jüngste eingeschlossene Patient war zum Untersuchungszeitpunkt 24 Jahre alt, der älteste 100. 24,8% (n=163) waren weiblichen Geschlechts, 75,2% der Population (n=495) männlich.

4.1.2. Infarktdiagnosen entsprechend ICD-10

Es entfielen 37,2% (n=245) auf die Diagnose STEMI (entsprechend aufgegliedert der ICD-10 Codes mit 16,0% (n=105) auf die Codierung I21.0 (akuter transmuraler Myokardinfarkt der Vorderwand), 17,3% (n=114) auf den ICD-10 Code I21.1 (akuter transmuraler Myokardinfarkt der Hinterwand), 2,7% (n=18) auf die Codierung I21.2 (akuter transmuraler Myokardinfarkt an sonstigen Lokalisationen) sowie 1,2% (n=8) auf die Diagnose I21.3 (Akuter transmuraler Myokardinfarkt an nicht näher bezeichneter Lokalisation). Der Diagnose NSTEMI ließen sich 62,8% (n=413) des Patientenkollektivs zuordnen, wobei 62,6% (412) mit dem ICD-10 Code I21.4 (Akuter subendokardialer Myokardinfarkt) versehen waren und bei lediglich 0,2% (n=1) ein nicht näher bezeichneter akuter Myokardinfarkt (I21.9) codiert wurde.

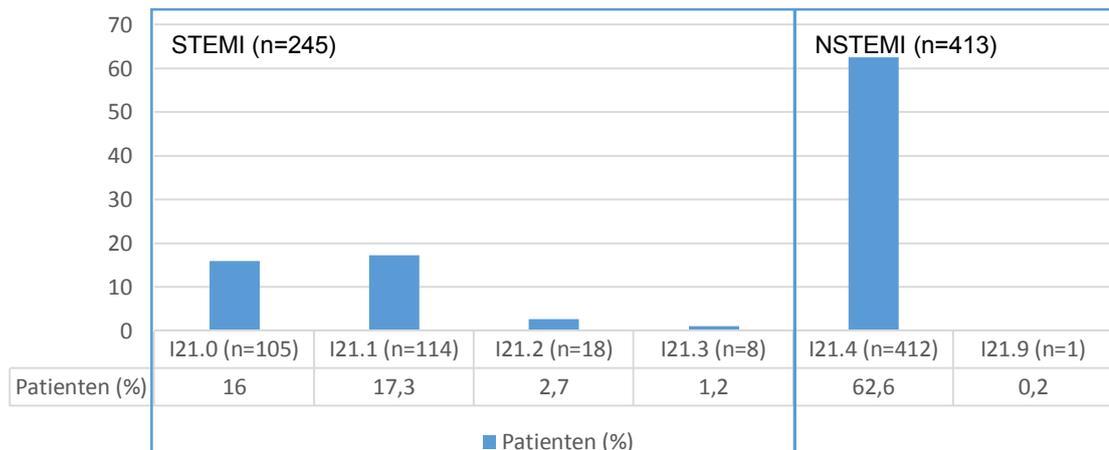


Abbildung 5: Infarktdiagnosen nach ICD-10. STEMI= akuter Myokardinfarkt mit persistierender ST-Streckenhebung. NSTEMI= akuter Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung.

4.1.3. Manchester-Triage Kategorien

Im Rahmen der durch das Pflegepersonal durchgeführten Manchester-Triage wurden insgesamt 490 Patienten (74,5% des Gesamtkollektivs) einer jeweiligen Manchester-Kategorie zugeordnet. Von allen Patienten erfolgter Triage, waren 6,5% der Patienten rot (n=32), 53,9% orange (n=264), 31,4% gelb (n=154) und 8,0% grün (n=39) triagiert. Ein Patient wurde mit der niedrigsten Dringlichkeit blau eingeschätzt (0,2%). Die fehlenden Werte erklären sich dadurch, dass Patienten mit Infarktverdacht häufig primär ärztlich gesehen werden und dann eine Triage entfallen kann.

4.2. Medikationszeitpunkt

4.2.1. Präklinische Medikation

67,1% (n=441) der Patienten stellten sich per Notarztwagen in der Notaufnahme vor. Gemessen am Gesamtkollektiv erhielten 35,7% der Fälle (n=235) eine präklinische gerinnungsbeeinflussende Medikation, 31,0% (n=204) wurden primär nicht durch den Notarzt gerinnungsaktiv mediziert und 33,0% (n=217) wurden nicht in Begleitung eines Notarztes vorstellig, erhielten daher auch keine präklinische Medikation.

4.2.2. Medikation in der Notaufnahme

In der Notaufnahme wurde 70,8% (n=466) der Patienten eine gerinnungsaktive Medikation zuteil, entsprechend wurden 29,2% (n=192) nicht medikamentös behandelt.

4.2.3. Medikation im Herzkatheterlabor

Eine invasive Diagnostik im Herzkatheter wurde bei 92,1% (n=606) der Patienten durchgeführt (Details siehe 4.5.1). Im Rahmen der invasiven Diagnostik im Herzkatheterlabor wurden 75,1% (n=494) aller Patienten gerinnungsaktiv behandelt, eine Koronarangiographie ohne dokumentierte Medikation periprozedural erhielten 17% der Fälle (n=112).

4.3. Substanzen

4.3.1. ASS

Insgesamt erhielten 63,4% der Patienten Acetylsalicylsäure (ASS; n=417). Präklinisch wurde in 26,9% (n=176) eine intravenöse Applikation bevorzugt, lediglich in 0,9% der Fälle (n=6) erfolgte die Gabe peroral. Im Rahmen der Erstversorgung durch die Notaufnahme erhielten 21,0% (n=138) ASS i.v. (intravenös), eine orale Gabe erfolgte in 11,4% (n=75) der Fälle. Zwei Patienten (0,3%) wurden im Herzkatheterlabor mit ASS intravenös behandelt, einem Patienten wurde ASS per os im Herzkatheterlabor administriert.

75,5% (n=315) derer, die ASS entweder per os oder intravenös zu einem beliebigen Zeitpunkt erhielten waren männlichen Geschlechts, dementsprechend waren 24,5% (n=102) der Patienten weiblich.

4.3.2. Tirofiban

Im Rahmen unserer Erhebung wurde Tirofiban ausschließlich periprozedural im Herzkatheterlabor und bei insgesamt 5,9% (n=39) des Patientenkollektivs verabreicht.

87,2% (n=34) derer, denen Tirofiban administriert wurde, waren männlichen Geschlechts, dementsprechend 12,8% (n=5) weiblich.

4.3.3. Clopidogrel

Gemessen am Gesamtkollektiv der Patienten haben insgesamt 17,6% (n=116) Clopidogrel erhalten. 4% (n=26) entfallen dabei auf die präklinische Gabe durch den Notarzt, 12,3% (n=81) auf die Notaufnahme und 1,7% (n=11) erhielten Clopidogrel unmittelbar periprozedural im Herzkatheterlabor. Mehrfachgaben waren möglich und traten bei zwei Patienten auf. Diese erhielten Clopidogrel sowohl in der Notaufnahme, als auch durch den Notarzt.

75,0% (n=87) derer, die Clopidogrel erhielten, waren männlichen Geschlechts, 25,0% (n=29) weiblich.

4.3.4. Ticagrelor

37,1% (n=244) aller Patienten wurden mit Ticagrelor behandelt, wobei es in 4,4% (n=29) der Fälle außerklinische, in 32,1% (n=211) in der Notaufnahme und in 1,1% (n=7) unmittelbar im Herzkatheterlabor gegeben wurde. Vergleichbar zu Clopidogrel, wurde im Rahmen dieser Studie auch die Mehrfachgabe von Ticagrelor festgestellt. Insgesamt erhielten drei Patienten Ticagrelor sowohl in der Notaufnahme, als auch im Herzkatheterlabor.

75,0% (n=183) der Ticagrelor-Gruppe waren Männer, insofern entfallen 25,0% (n=61) auf Frauen.

4.3.5. Prasugrel

Eine Therapie mit Prasugrel wurde insgesamt 12,5% aller Patienten zuteil (n=82), wobei dies in 0,9% (n=6) bereits durch den Notarzt, bei 9,4% (n=62) in der Notaufnahme und bei 2,1% (n=14) während der Vorstellung im Herzkatheterlabor gegeben wurde.

Die Geschlechterverteilung innerhalb derer, die Prasugrel erhielten, erbrachte einen männlichen Anteil von 80,5% (n=66) bei einem weiblichen von 29,5% (n=16).

4.3.6. Kombinationen von Thrombozytenaggregationshemmern

Bei 20,4% (n=134) der eingeschlossenen Fälle wurde keine Kombinationstherapie aus verschiedenen Thrombozytenaggregationshemmern, sondern lediglich eine Monotherapie dokumentiert, die in 8,2% (n=54) aus ASS, in 4,1% (n=27) aus Clopidogrel sowie in 4,4% (n=29) aus Ticagrelor und in 1,5% (n=10) aus Prasugrel bestand. Tirofiban wurde in 2,1% (n=14) als thrombozytenaggregationshemmende Monotherapie verabreicht.

Eine Kombination aus zwei Thrombozytenaggregationshemmern konnte für 52,9% (n=348) aller Patienten ermittelt werden, wobei hier die Zusammenstellung aus ASS und Ticagrelor mit 31% (n=204) den größten Anteil ausmacht. Es folgen ASS und Clopidogrel mit einem Gesamtanteil von 11,7% (n=77) und ASS mit Prasugrel mit 8,4% (n=55). Andere Zweifachkombinationen machen 1,1% (n=7) aus, letztlich erhielten 0,8% der Patienten (n=5) Tirofiban gemeinsam mit ASS.

Verschiedene, vermutlich akzidentiell verursachte, Drei- und Vierfachkombinationen machen 3,3% (n=22) am Gesamtkollektiv aus.

Anzahl der verabreichten Thrombozytenaggregationshemmer	Häufigkeit % (n)	Kombinationen	Häufigkeit % (n)
0	23,4% (154)		
1	20,4% (134)	ASS Tirofiban Clopidogrel Ticagrelor Prasugrel	8,2% (54) 2,1% (14) 4,1% (27) 4,4% (29) 1,5% (10)
2	52,9% (348)	ASS + Tirofiban ASS + Clopidogrel ASS + Ticagrelor ASS + Prasugrel andere (verschiedene)	0,8% (5) 11,7% (77) 31,0% (204) 8,4 % (55) 1,1% (7)
3	3,0% (20)	Verschiedene Kombinationen	
4	0,3% (2)	Verschiedene Kombinationen	

Tabelle 4: Kombinationen von Thrombozytenaggregationshemmern (TAH).
ASS= Acetylsalicylsäure.

Bei insgesamt zwei Patienten konnte anhand der vorliegenden Dokumentation die Medikamentengabe durch den Notarzt, bei zwei Patienten im Herzkatheter nicht ermittelt werden.

Wie bereits unter 4.3.1. geschildert, findet sich bei 36,6% der Patienten keine Dokumentation für eine zusätzliche Behandlung mittels ASS. Da es jedoch der klinischen Praxis in unseren Kliniken sowie den Empfehlungen der gültigen Leitlinien entspricht, Patienten mit einem Akuten Koronarsyndrom mittels zweier Thrombozytenaggregationshemmer zu medizieren, ist als Ursache hierfür einerseits von einer mangelhaften Dokumentation der Medikamentengabe, andererseits aber auch einer bereits bestehenden ASS-Therapie in der Heimmedikation der Patienten auszugehen. Für die Analysen unserer Endpunkte wurden die Kohorten entsprechend des administrierten Thrombozytenaggregationshemmers, also ASS-Monotherapie, Ticagrelor, Clopidogrel oder Prasugrel gebildet. Dabei wurde aufgrund oben genannter Gründe davon ausgegangen, dass alle Patienten, welche Ticagrelor, Clopidogrel oder Prasugrel erhielten, zusätzlich mit ASS mediziert wurden. Insofern wurden die o.g. Gruppen entsprechend der genannten Leitsubstanzen, also Ticagrelor (n=233, davon 29 Patienten ohne dokumentierte ASS-Begleitmedikation und 204 Patienten mit ASS-Begleitmedikation), Clopidogrel (n=104, 27 Patienten ohne ASS-Begleitmedikation, 77 Patienten mit ASS-Begleitmedikation), und Prasugrel (n=65, 10 Patienten ohne ASS-Begleitmedikation, 55 Patienten mit ASS-Begleitmedikation), zusammengefasst und unabhängig einer etwaigen Begleitmedikation mittel ASS ausgewertet (Abbildung 6).

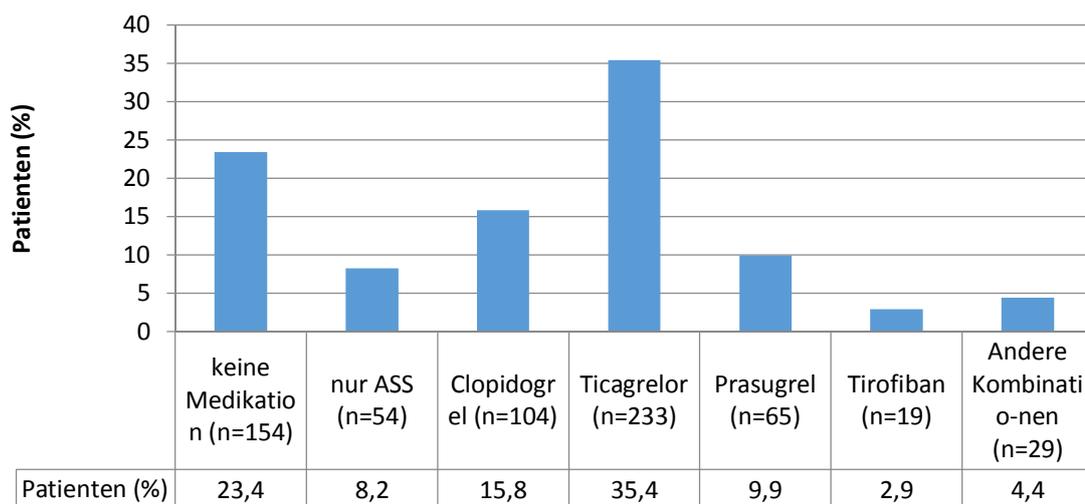


Abbildung 6: Thrombozytenaggregationshemmende Leitsubstanzen und deren Verteilung auf die entsprechenden Subgruppen.

4.4. Laborparameter bei Erstvorstellung

Bei der im Rahmen der Erstvorstellung in der Notaufnahme ermittelten Laborparameter zeigte sich im Blutbild für den Hämoglobinwert ein Median von 14,1 g/dl, für den Hämatokrit von 0,41 l/l sowie Erythrozyten von 4,68/pl. Im Median lagen die Thrombozyten 232/nl, die Leukozyten bei 9,75/nl (Tabelle 5). Die ermittelten Gerinnungsparameter kamen mit einer INR von 1,08 im Median zur Darstellung (entspricht einem Quick-Wert von 86%), die aPTT bei 35,9 sec. Das Troponin T lag bei 86,50 ng/l und das Kreatinin im Median bei 1,03 mg/dl.

Laborwert	Median (IQR)
Quickwert (TPZ) in %	86 (77-99)
INR	1,08 (1,00-1,18)
aPTT (sec)	35,9 (31,7-136,4)
Thrombinzeit (sec)	61,7 (19,5-150,0)
Hämoglobin (g/dl)	14,1 (12,8-15,2)
Hämatokrit (l/l)	0,41 (0,38-0,44)
Erythrozyten (/pl)	4,68 (4,30-5,00)
Leukozyten (/nl)	9,75 (7,82-12,39)
Thrombozyten (/nl)	232 (194-280)
TnT (ng/l)	86,50 (27,97-274,50)
Kreatinin (mg/dl)	1,03 (0,88-1,28)

Tabelle 5: Laborparameter bei Erstvorstellung in der Notaufnahme.

4.5. Klinischer Verlauf

4.5.1. Koronarangiographie und Prozeduren

Gemessen am Gesamtstudienkollektiv wurde bei 92,1% (n=606) eine Koronarangiographie durchgeführt, wobei in 77,8% (n=512) der Fälle eine perkutane Koronarintervention erfolgte und sich 7,3% (n=48) einer Bypassoperation unterziehen mussten. Insgesamt ergibt sich damit eine Interventionsquote von 84,5%.

In 7,9% (n=52) der Fälle wurde von einer invasiven Diagnostik abgesehen und keine Koronarangiographie durchgeführt. In 36,5% (n=19) dieser Subgruppe findet sich die Begründung hierfür in einem für eine invasive Diagnostik zu schlechten Allgemeinzustand, in 34,5% (n=18) wurde der Herzkatheter durch den Patienten abgelehnt. Eine signifikante Troponinerhöhung, die jedoch aus klinischer Sicht nicht einem akuten Myokardinfarkt zugeordnet und somit keiner invasiven Diagnostik unterzogen wurde ("myocardial injury") ließ sich in 9,6% (n=5) der Fälle ermitteln, ein entweder bereits bekannter nicht mehr intervenierbarer Koronarstatus bzw. ein im Vorfeld bekannter Bypassbefund zeigte sich bei 13,5% (n=7) der nicht koronarangiographierten Patienten. Für einen Patienten fand sich keine dokumentierte Begründung für ein konservatives Prozedere, ein Patient verstarb noch während des innerklinischen Transportes zum Herzkatheterlabor (3,8%). Ein weiterer Patient wurde anstelle einer invasiven Diagnostik einer Ergometrie unterzogen, die als negativ befundet wurde.

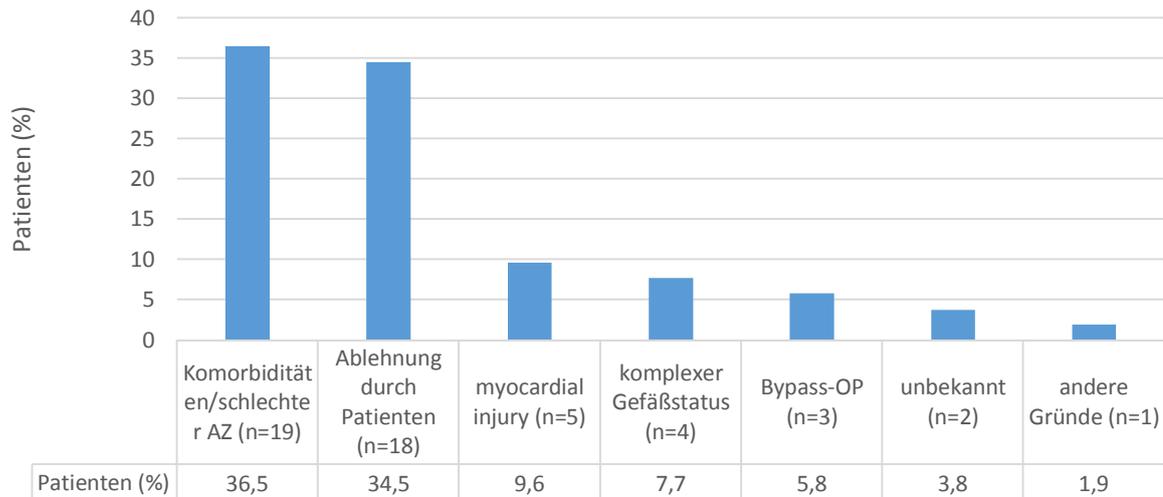


Abbildung 7: Patienten ohne Koronarangiographie. Komplexer Gefäßstatus: bereits bekannter, nicht intervenierbarer Befund der Koronarien; unbekannt: keine Begründung für konservatives Procedere dokumentiert, Patient am selben Tag verstorben; andere Gründe: Ergometrie negativ.

Bezogen auf die entsprechenden Subgruppen erhielten 87,7% (n=135) all jener, die zuvor nicht medikamentös behandelt wurden eine invasive Diagnostik. In den weiteren Subgruppen waren es 85,2% (n=46) jener mit ASS-Monotherapie, 86,5% (n=90) mit Clopidogrel und 95,3% (n=222) der Patienten, die Ticagrelor erhielten.

Sowohl 100% (n=65) der Prasugrel-, als auch 100% (n=19) der Tirofiban-Subgruppe wurden einer invasiven Diagnostik unterzogen. Ebenso wurde bei jenen, die eine Kombination von Thrombozytenaggregationshemmern erhalten haben, zu 100% (n=29) eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt.

4.5.2. Koronarintervention

Eine Koronarintervention erhielten 77,8% (n=512) aller in unsere Studie eingeschlossenen Patienten. Bezogen auf die entsprechenden Subgruppen waren dies 62,3% (n=96) der Patienten ohne jegliche thrombozytenbeeinflussende Medikation vor dem Eingriff, in der ASS-Gruppe 68,5% (n=37), in der Clopidogrel-Gruppe 73,1% (n=76) und 83,3% (n=194) bei all jenen, die Ticagrelor erhielten. Ein Anteil von 93,8% (n=61) aus dem Prasugrel-Kollektiv erhielt im Rahmen einer Koronarangiographie eine Intervention. Sowohl aus der Tirofibankohorte als auch jener, die eine Kombination erhielten wurden jeweils 100% interveniert (n= 19 für Tirofiban, n=29 für andere Kombinationen).

4.5.3. Bypass-Operation

Insgesamt 7,3% aller untersuchten Patienten (n=48) wurden im Weiteren einer Bypassoperation unterzogen, wobei dies 9,7% (n=15) der Patienten sind, die keine thrombozytenaggregationshemmenden Medikamente erhielten, differenziert auf die weiteren Subgruppen 5,6% (n=3) derer die ASS erhielten, 10,6% (n=11) jener, denen Clopidogrel administriert und 6,9% (n=16) solcher, denen Ticagrelor gegeben wurde. 3,1% der Prasugrel-Subgruppe erhielten einen Bypass (n=2), 100% (n=19) der Tirofiban-Kohorte. Von den anderen Kombinationen waren es 3,4% (n=1).

4.6. Endpunkte

4.6.1. Blutungsraten

Im Rahmen unserer Studie ergab sich eine Gesamtblutungsrate von 20,1% (95%-KI: 17,1-23,2%; n=132). Diese setzt sich zusammen aus Patienten mit der ICD-10 Diagnose D62 „Akute Blutungsanämie inklusive Anämie nach intra- und postoperativer Blutung“ (7,3%; 95%-KI: 5,5-9,4%; n=48), Patienten mit der Diagnose T81.0 „Blutung und Hämatom als Komplikation eines Eingriffes“ (7,9%; 95%-KI: 6,0-10,1%; n=52), sowie Patienten mit einer Transfusion von Blutbestandteilen (13,2% 95%-KI: 10,8-16,0%; n=87). Eine Mehrfachnennung war möglich.

In Hinblick auf die durchgeführte Subgruppenanalyse zeigte sich bei jenem Kollektiv, welches nicht mit einem Thrombozytenaggregationshemmer behandelt worden ist eine Gesamtblutungsrate von 18,2% (95%-KI: 12,6-24,8%; n=28), wobei für 9,1% (95%-KI: 5,2-14,3%; n=14) der ICD-10-Code D62 und für 5,2% (95%-KI: 2,4-9,5%; n=8) die Ziffer T81.0 verschlüsselt wurde. Eine Transfusion erhielten 13,6% (95%-KI: 8,8-19,6%; n=21).

Bei jenen, die ASS als Monotherapie erhielten zeigte sich eine Gesamtblutungsrate von 27,8% (95%-KI: 17,0-40,6%; n=15), in dieser Gruppe wurde in 7,4% der Fälle (95%-KI: 2,4-16,4%; n=4) der ICD-10-Code D62 codiert, ebenfalls für 7,4% (95%-KI: 2,4-16,4%; n=4) die T81.0. Eine Transfusion war bei 24,1% (14,0-36,5%; n=13) der Patienten notwendig.

Für das Gesamtkollektiv aller mittels Clopidogrel behandelten Patienten zeigte sich ohne Berücksichtigung einer zusätzlich bestehenden gerinnungsbeeinflussenden Komedikation mit ASS eine Gesamtblutungsrate von 16,3% (95%-KI: 10,1-24,2%; n=17) bei 7,7% (95%-KI: 3,6-13,8%; n=8) codierter Ziffer D62, 3,8% (95%-KI: 1,2-8,7%; n=4) ICD-10-Code T81.0 und einer Transfusionsrate von 13,5% (95%-KI: 7,8-20,9%; n=14).

In der Ticagrelor-Subgruppe ermittelte sich, ebenfalls unabhängig einer zusätzlichen gerinnungsbeeinflussenden Komedikation mit ASS, die Gesamtblutungsrate mit 21,5% (95%-KI: 16,5-27,0%; n=50). Die Ziffer D62 wurde für 7,3% (95%-KI: 4,4-11,1%; n=17) der Patienten angewandt, die Codierung T81.0 in 11,2% (95%-KI: 7,5-15,6%; n=26). Ebenfalls 11,2% (95%-KI: 7,5-15,6%; n=26) der Patienten wurden Blutprodukte transfundiert.

18,5% (95%-KI: 10,3-29,0%; n=12) aller mit Prasugrel behandelten Patienten, ohne Berücksichtigung zusätzlicher Medikation mit ASS, wiesen den Endpunkt Blutung auf, bei 4,6% (95%-KI: 1,2-11,5%; n=3) fand sich der ICD-Code D62, bei 10,8% (95%-KI: 4,8-19,8%; n=7) die Ziffer T81.0. 7,7% (95%-KI: 2,8-15,8%; n=5) wurden mit Blutprodukten transfundiert.

26,3% (95%-KI: 10,3-48,3%; n=5) aller Patienten, die mit Tirofiban behandelt worden sind erlitten eine Blutungskomplikation sowie 17,2% (n=5) jener, die andere außer der oben genannten klinisch üblichen Kombinationen thrombozytenaktivitätshemmender Medikamente (Gabe weiterer Thrombozytenaggregationshemmer außer ASS) erhielten. In der Tirofibangruppe ergab sich sowohl für die ICD-10-Ziffern D62 als auch T81.0 ein Anteil von jeweils 5,3% (95%-KI: 0,3-21,2% für beide; n=1), für andere als der oben genannten Kombinationen thrombozytenbeeinflussender Medikamente für die Codierung D62 3,4% (95%-KI: 0,2-14,3%; n=1) sowie für den ICD-Code T81.0 wurden 6,9% (95%-KI: 1,2-19,8%; n=2) ermittelt. 21,1% (95%-KI: 7,1-42,4%; n=4) der mit Tirofiban behandelten Patienten erhielten eine Transfusion von Blutbestandteilen, für jene mit einer anderen Kombination ließ sich ein Anteil von 13,8% (95%-KI: 4,5-29,2%; n=4) erheben.

Für die genannten Substanzen ließ sich zwischen den in Tabelle 6 aufgeführten Gruppen in Bezug auf den kombinierten Blutungsendpunkt kein signifikanter Unterschied ermitteln ($p=0,6$).

4.6.2. Tod

Den sekundären Endpunkt Tod erreichten 5,9% (95%-KI: 4,3-7,9%; n=39) aller in unsere Studie eingeschlossenen Patienten. Bezogen auf die Subgruppen zeigte sich eine Sterberate von 15,8% (95%-KI: 4,2-36,0%; n=3) für die Gruppe der mit Tirofiban behandelten Patienten, für ASS 14,8% (95%-KI: 7,1-25,8%; n=8) sowie 6,5% (95%-KI: 3,3-11,1%; n=10) für die Gruppe der medikamenten-naiven Patienten. Für die unabhängig einer Begleitmedikation mit ASS mittels Clopidogrel behandelten Patienten ermittelten wir eine erhöhte Sterberate von 8,7% (95%-KI: 4,3-15,1%; n=9) im Vergleich zu 3,1% für Prasugrel und (95%-KI: 0,5-9,2%; n=2) 3,0% (95%-KI: 1,3-5,7%; n=7) für Ticagrelor ($p=0,005$ über alle Gruppen).

Aus der Gruppe anderer, entsprechend der klinischen Praxis nicht üblichen und nicht oben genannten Kombinationen erreichte kein Patient den genannten Endpunkt.

4.6.3. Kombiniertes Endpunkt

Der kombinierte Endpunkt aus Blutung und Tod wurde von 24,2% (95%-KI: 21,0-27,5%; n=159) der untersuchten Gesamtpopulation erreicht, wobei 24,7% (95%-KI: 18,3%-31,9%; n=38) auf die Subgruppe ohne jegliche thrombozytenbeeinflussende Medikation entfallen. 37,0% (95%-KI: 25,0-50,3%; n=20) jenes Kollektivs, welches nur ASS erhielt und 23,1% (95%-KI: 15,7-31,8%; n=24) aller, die unabhängig einer weiteren Komedikation mit ASS Clopidogrel erhielten, erreichten den kombinierten Endpunkt. In der Gruppe aller mit Ticagrelor behandelten Patienten und ohne Berücksichtigung weiterer gerinnungsbeeinflussender Substanzen findet sich der gemeinsame Endpunkt für 22,7% (95%-KI: 17,7-28,4%; n=53), bei gleichen Voraussetzungen gilt dies für Prasugrel in 20% (95%-KI: 11,5-30,8%; n=13) der Fälle. 31,6% (95%-KI: 14,0-53,9%; n=6) der Patienten, die mit Tirofiban behandelt wurden erlitten eine Blutungskomplikation und verstarben ebenso wie 17,2% (95%-KI: 6,6-33,5%; n=5) jener, die eine andere, nicht oben genannte und klinisch nicht übliche Kombination erhielten.

In Bezug auf den kombinierten Endpunkt Blutung und Tod konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden ($p=0,3$ über alle Gruppen).

Einen Überblick gibt Tabelle 6.

	Alle (n=658)	Kein TAH (n=154)	Nur ASS (n=54)	Clopidogrel (n=104)	Ticagrelor (n=233)	Prasugrel (n=65)	Tirofiban (n=19)	Kombi-nationen außerhalb der klinischen Praxis (n=29)
Blutung gesamt % (95%-KI; n)	20,1 (17,1-23,2; 132)	18,2 (12,6-24,8; 28)	27,8 (17,0-40,6; 15)	16,3 (10,1-24,2; 17)	21,5 (16,5-27,0; 50)	18,5 (10,3-29,0; 12)	26,3 (10,3-48,3; 5)	17,2 (6,6-33,5; 5)
D62 % (95%-KI; n)	7,3 (5,5-9,4; 48)	9,1 (5,2-14,3%; 14)	7,4 (2,4-16,4; 4)	7,7 (3,6-13,8; 8)	7,3 (4,4-11,1; 17)	4,6 (1,2-11,5; 3)	5,3 (0,3-21,2; 1)	3,4 (0,2-14,3; 1)
T81.0 % (95%-KI; n)	7,9 (6,0-10,1; 52)	5,2 (2,4-9,5; 8)	7,4 (2,4-16,4; 4)	3,8 (1,2-8,7; 4)	11,2 (7,5-15,6; 26)	10,8 (4,8-19,8; 7)	5,3 (0,3-21,2; 1)	6,9 (1,2-19,8; 2)
Transfusion % (95%-KI; n)	13,2 (10,8-16,0; 87)	13,6 (8,8-19,6; 21)	24,1 (14,0-36,5; 13)	13,5 (7,8-20,9; 14)	11,2 (7,5-15,6; 26)	7,7 (2,8-15,8; 5)	21,1 (7,1-42,4; 4)	13,8 (4,5-29,2; 4)
Tod % (95%-KI; n)	5,9 (4,3-7,9; 39)	6,5 (3,3-11,1; 10)	14,8 (7,1-25,8; 8)	8,7 (4,3-15,1; 9)	3,0 (1,3-5,7; 7)	3,1 (0,5-9,2; 2)	15,8 (4,2-36,0; 3)	0
Kombinierter EP % (95%-KI; n)	24,2 (2,1-27,5; 159)	24,7 (18,3-31,9; 38)	37,0 (25,0-50,3; 20)	23,1 (15,7-31,8; 24)	22,7 (17,7-28,4; 53)	20,0 (11,5-30,8; 13)	31,6 (14,0-53,9; 6)	17,2 (6,6-33,5; 5)

Tabelle 6: Endpunkte. Übersicht über die Verteilung der ermittelten Endpunkte über die verschiedenen Subgruppen. TAH= Thrombozytenaggregationshemmer. ASS= Acetylsalicylsäure. EP= Endpunkt. „Keine TAH“ bedeutet, dass bis zum Verlassen des Herzkatheterlabors diese nicht dokumentiert wurde.

5. Diskussion

5.1. Diskussion der Methoden

5.1.1. Vergleichbarkeit unserer Stichprobe mit anderen Studien

5.1.1.1. Alter der Patienten

Im Vergleich mit anderen großen Studien zeigt sich in unserer Studienpopulation ein höheres medianes Alter, wobei dies vermutlich dem generell steigenden Alter der Patienten in den Notaufnahmen zuzuschreiben ist. Roberts et al. kommen zu der Erkenntnis, dass in den USA im Zeitraum von 1993 und 2003 die Zahl der Patienten im Alter von 65 bis 75 in der Notaufnahme um 34% zugenommen hat (45, 46, 52).

Außerdem werden konkordant hierzu und bei gleichsam fortschreitenden Verbesserungen der Kathetertechniken zunehmend auch hochbetagte Patienten einer invasiven Diagnostik unterzogen. Ebenfalls kann eine Rolle spielen, dass unsere Arbeit lediglich universitär vorgestellte Patienten eingeschlossen hat, wobei eine gewisse Selektion hin zu komplexeren, nicht selten in diesem Zusammenhang auch höher betagten Patienten unterstellt werden kann.

5.1.1.2. Geschlechterverteilung

Bezogen auf die Geschlechterverteilung zeigt unsere Arbeit, vergleichbar mit denen anderer Autoren, einen Anteil weiblicher Patienten am Gesamtkollektiv von ~25% (1, 45, 46).

5.1.1.3. Infarktdiagnosen und Prozeduren

Die im Rahmen unserer Arbeit ermittelte Rate von Myokardinfarkten mit persistierender ST-Hebung zeigt sich mit 37% in dem anhand der Literatur zu erwartenden Bereich (46). Interessanterweise wurden in unserer Erhebung ein signifikant höherer Patientenanteil einer invasiven Diagnostik unterzogen als in vergleichbaren Studien, wo sich eine durchschnittliche Rate für eine Koronarangiographie von ca. 74% findet (53). Vor dem Hintergrund jedoch unserer

im Vergleich zu anderen Arbeiten deutlich engeren Einschlusskriterien, die nicht die Gesamtheit aller akuten Koronarsyndrome umfasste, sondern lediglich den bereits eingetretenen Myokardinfarkt im Sinne eines nicht-ST-Hebungsinfarktes bzw. eines Myokardinfarktes mit persistierender ST-Hebung, leitet sich hieraus auch eine höhere Quote an invasiver Diagnostik ab. Konkordant hierzu ist auch die ebenfalls höhere Rate an Bypass-Operationen zu sehen (7,3% in unserer Studie im Vgl. zu ~5% in der Literatur (53)).

5.1.1.4. Selektion der Patienten

Obwohl sichergestellt ist, dass sämtliche Patienten, die Kontakt zur Notaufnahme hatten, in die Studie eingeschlossen wurden, fehlen Patienten, die direkt und ohne wenigstens kurzen Kontakt zur Notaufnahme oder primär über die Intensivstation versorgt wurden. Diese Gruppe ist klein, weil auch Patienten, die ohne wesentliche Verzögerung in den Herzkatheter gehen, meist administrativ in der Notaufnahme erfasst werden, da der Herzkatheter Patienten nicht aufnehmen kann (keine Betten führende Einrichtung). Dennoch ist nicht ausgeschlossen, dass ein kleiner Teil der Patienten primär im Herzkatheter versorgt und formal auf anderen Stationen aufgenommen wurde. Patienten mit Herzinfarkt, die direkt über die Intensivstation versorgt werden sind in der Regel im Schock oder reanimiert worden und stellen eine kleine, schwerer erkrankte Subgruppe dar. Es ist daher davon auszugehen, dass unsere Stichprobe repräsentativ für den typischen Infarktpatienten ist und lediglich komplizierte Fälle mit Schock und präklinischer Reanimation unterrepräsentiert sind.

5.2. Diskussion der Ergebnisse

5.2.1. Klinische Praxis der Thrombozytenfunktionshemmung beim akuten Koronarsyndrom

Bei bereits präklinisch bestehendem Verdacht eines akuten Koronarsyndroms erfolgt unmittelbar durch den Notarzt nach elektrokardiographischer Prüfung die Gabe von unfraktioniertem Heparin sowie von ASS. Interessanterweise zeigen unsere Daten, dass trotz entsprechender Empfehlungen der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie einer vorzugsweise oralen Gabe, ASS noch immer vorwiegend intravenös verabreicht wird. Auch bei der oralen Gabe werden weiterhin als mittlerweile veraltet aufgefasste und nicht mehr leitliniengemäße Dosierungen von 500 mg statt der empfohlenen 150-300 mg administriert (27). Dieser Trend setzt sich nach unseren Daten so in der Notaufnahme fort, wo ebenfalls der intravenösen Gabe von ASS sowie der Dosierung 500 mg eindeutig der Vorzug gegeben wurde, obwohl schriftliche Standards ein anderes Vorgehen regeln.

Ein verzerrender Effekt durch die Tatsache, dass im Rahmen unserer Studie für 36,6% keine nachvollziehbare Dokumentation hinsichtlich einer Gabe von ASS vorliegt, kann nicht ausgeschlossen werden. Letztlich ist aber aufgrund der in unseren Kliniken herrschenden Praxis sowie aufgrund der Empfehlungen durch die Leitlinien von einem Dokumentationsmangel oder einer bereits bestehenden Dauermedikation mit ASS auszugehen. Insofern darf in den Augen der Autoren angenommen werden, dass bei jenen mit Ticagrelor, Clopidogrel oder auch Prasugrel behandelten Patienten eine Begleittherapie mittels ASS stattfand.

Allein aufgrund einer eingeschränkten Verfügbarkeit der neuen Thrombozytenaggregationshemmer auf den Notarzteinsatzfahrzeugen in Berlin wurden diese lediglich vereinzelt (sowohl für Ticagrelor als auch für Clopidogrel in 4%) präklinisch verabreicht. Ein weiterer möglicherweise maßgeblicher Aspekt mag in diesem Zusammenhang die nach wie vor ungewisse Studienlage zum Einfluss des Zeitpunktes der Gabe des zweiten Thrombozytenaggregationshemmers auf das Outcome sein. So zeigt die ATLANTIC-Studie (Ambulance or in-catheterization laboratory administration of ticagrelor for primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction) bei Patienten mit STEMI, dass die präklinische Gabe von Ticagrelor zwar in Bezug auf

Blutungskomplikationen und Tod sicher ist, jedoch die Koronarperfusion vor Intervention nicht verbessern werden konnte und es keinen Überlebensvorteil gibt (2, 47).

Eine entscheidende Einschränkung ist jedoch, dass in dieser Studie die Zeitdifferenz zwischen den zwei untersuchten Gruppen, präklinische vs. innerklinische Gabe von Ticagrelor, lediglich 31 Minuten im Mittel betrug, so dass durchaus auch eine zu kurze Wirkungszeitspanne als Ursache nicht signifikanter Ergebnisse diskutiert werden kann (54). Auch bezüglich der präklinischen Gabe von Prasugrel zeigt sich die Studienlage bisher unzureichend. Die prospektive Multicenter-Studie MULTIPRAC (MULTInational non-interventional study of patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with PRimary Angioplasty and Concomitant use of upstream antiplatelet therapy with prasugrel or clopidogrel) verglich die prähospital Gabe von Clopidogrel im Vergleich zu Prasugrel bei Patienten mit STEMI über eine Studienperiode von drei Jahren. Die Autoren konnten eine über den Untersuchungszeitraum zunehmende Häufigkeit für die präklinische Administration von Prasugrel (12,5% der Patienten erhielten Prasugrel im ersten Quartal der Untersuchung, 67% im letzten Quartal) ohne damit einhergehenden Anstieg der Blutungskomplikationen im Vergleich zu Clopidogrel zeigen. Allerdings ist einschränkend anzumerken, dass zwischen den untersuchten Populationen teilweise erhebliche Unterschiede bestanden- so war die Gruppe jener mit Prasugrel behandelten Patienten nicht nur im Median 10 Jahre jünger, sondern beinhaltete auch deutlich weniger Patienten mit niedrigem Körpergewicht, chronischer Niereninsuffizienz oder eine Anamnese für zerebrovaskuläre Erkrankungen (transiente ischämische Attacke oder Apoplex) (55).

In der Notaufnahme zeigt sich jedenfalls ein deutlicher, den aktuellen Leitlinien folgender Trend mit Bevorzugung der Substanz Ticagrelor, was auch dem geltenden Standard entspricht, der allerdings eine Abweichung in der Verantwortung des jeweils verantwortlichen Katheterarztes erlaubt.

5.2.2. Blutungsereignisse

Die Vorliegende Untersuchung beschäftigt sich mit der Frage nach dem Blutungsrisiko allgemein und von Ticagrelor im Besonderen im Vergleich zu anderen Thrombozytenaggregationshemmern bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt in der Notaufnahme.

Es konnte gezeigt werden, dass unabhängig von der Wahl und dem Zeitpunkt der Administration des Thrombozytenaggregationshemmers mit einem relativ hohen Blutungsrisiko von ca. 20% gerechnet werden muss.

Unsere Erkenntnisse zeigen sich im generellen Trend konsistent mit denen der PLATO-Studie mit dem Fokus auf Blutungskomplikationen bei dem neuen P2Y₁₂-Inhibitor Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel. Aufgrund enger definierter Blutungskriterien der PLATO-Studie findet sich dort allerdings eine insgesamt geringere Rate an Blutungen von 11,6% für Ticagrelor im Vergleich zu der durch uns ermittelten Blutungsrate von 21%, aber für beide Untersuchungen gilt eine in der Clopidogrel-Gruppe vergleichbare Auftretenswahrscheinlichkeit für Blutungen (in unserer Erhebung 16%, bei PLATO 11,2%) (46).

Interessanterweise berichten Bavishi et al. in ihrer kürzlich veröffentlichten Meta-Analyse von vier randomisierten Studien mit dem Fokus auf Blutungskomplikationen bei den neuen P2Y₁₂-Inhibitoren Prasugrel und Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel von einer erhöhten Blutungsrate der neuen P2Y₁₂-Inhibitoren bei Patienten mit NSTEMI (56). Innerhalb der Gruppe der neuen P2Y₁₂-Inhibitoren zeigte sich vor allem für Prasugrel ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Blutungskomplikation. Zudem fällt auf, dass in dieser Meta-Analyse eine im Vergleich zu unseren Daten niedrige Gesamtblutungsrate von 6,5% für die neuen Thrombozytenaggregationshemmer im Vergleich zu 5,6% für Clopidogrel ermittelt wurde. Einen Grund hierfür sehen wir am ehesten darin, dass Bavishi et al. im Vergleich zu unserer Arbeit mit den deutlich enger gefassten TIMI-Kriterien für große und kleine Blutungskomplikationen arbeiteten, während wir Routinedaten auf der Basis von ICD-10 und OPS-301 Codes verwendet haben. Allerdings sind unsere Routinedaten deswegen nicht weniger valide, zumal diese abrechnungsrelevanten Daten einer intensiven Prüfung unter Androhung harter Sanktionen durch den Medizinischen Dienst der Krankenkassen unterliegen. Es ist eher anzunehmen, dass unter Routinebedingungen mit Einschluss stärker gefährdeter Patienten als in kontrollierten klinischen Studien die Rate an Blutungen höher ist.

Interessanterweise konnte unsere Untersuchung allerdings trotz der etwas höheren Blutungsrate den bereits mehrfach beschriebenen positiven Effekt der neuen Thrombozytenaggregationshemmer auf den Endpunkt Tod erheben bzw. eine geringere Letalität für die neueren Substanzen Ticagrelor und Prasugrel bestätigen. So zeigt sich passend hierzu sowohl in der PLATO-Studie als auch der Meta-Analyse von Bavishi et

al. ein deutlicher Vorteil für die neuen Substanzen. Interessant ist vor allem, dass sich dieser Effekt auch über einen Untersuchungszeitraum von 12 Monaten postinterventionell fortsetzt (46) und somit nicht nur einen kurzfristigen Überlebensvorteil darstellt.

Des Weiteren scheinen die neuen P2Y₁₂-Inhibitoren vor allem beim Myokardinfarkt mit persistierender ST-Hebung die Mortalität signifikant zu senken (57), ein Effekt, der sich in der Kohorte der NSTEMI verliert. Demgegenüber wiederum steht ein vor allem in der Gruppe der NSTEMI erhöhtes Blutungsrisiko, welches bislang nicht für STEMI beschrieben ist. Berger et al. führen dies in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2009 vor allem auf das statistisch höhere Alter der NSTEMI-Patienten sowie deren schwerere Komorbiditäten zurück (58).

Ursachen der Überlegenheit der neuen Thrombozytenaggregationshemmer sind eine bessere Bioverfügbarkeit, ein schnellerer Wirkungsbeginn, eine effektivere Plättchenhemmung wie auch ein konsistenteres Patientenansprechen, bislang sind keine Non-Responder bekannt. Combescure et al. beschreiben in einer Meta-Analyse mit 3.960 Patienten aus dem Jahr 2010 eine Clopidogrel Non-Responderrate von 25%. Darüber hinaus sei Clopidogrel mit einem dreifach höheren Risiko für neuerliche Ischämien assoziiert (59).

Allerdings kann auch ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden, da die ESC-Leitlinien zum STEMI den Einsatz von Clopidogrel dann empfehlen, wenn Kontraindikationen gegen den Einsatz von Ticagrelor oder Prasugrel vorliegen (27). Hieraus wiederum leitet sich ab, dass all jene mit diesen beiden Substanzen behandelten Patienten jedenfalls in Hinsicht auf entsprechende Kontraindikationen wie z.B. stattgehabte zerebrovaskuläre Ereignisse gesünder sind, als solche, die aufgrund dieser Kontraindikationen bzw. bestehenden Komorbiditäten Clopidogrel erhalten.

In den aktuell gültigen ESC-Guidelines zum akuten Myokardinfarkt mit persistierender ST-Streckenhebung ist Ticagrelor die Substanz der 1. Wahl unabhängig von der medikamentösen Vorbehandlung, Prasugrel wird vor allem bei Clopidogrel-naiven Patienten und nur in Kenntnis des Koronarstatus (nach Koronarangiographie) empfohlen (19, 27).

5.3. Schlussfolgerungen

Die Blutungsrate bei unselektionierten Patienten mit akutem Herzinfarkt und überwiegend interventioneller Akuttherapie ist in der Routine im Vergleich zu publizierten Daten höher. Die neuen Thrombozytenhemmer erweisen sich als sichere Therapie mit sehr gutem Outcome. Die vorgelegten Routinedaten unterstützen die aktuellen Guidelines zur bevorzugten Verwendung der neuen Substanzen, wobei Ticagrelor ein breiteres Einsatzgebiet aufweist, dass in unserer Untersuchung auch abgebildet wurde.

5.4. Limitationen

In unserer Arbeit verwendeten wir als Surrogat für den Endpunkt Blutung die Codierung der ICD-10 Diagnosen D62 und T81.0 als auch die Notwendigkeit der Transfusion von Blutprodukten (siehe Diskussion). Dies stellt im Unterschied zu vergleichbaren Studien insofern eine Limitation dar, als dass zum einen Patienten, die bereits vor dem eigentlichen Ereignis eine transfusionsbedürftige Anämie -unabhängig etwaiger Blutungskomplikationen- aufwiesen und transfundiert wurden möglicherweise mit eingeschlossen wurden, als auch, dass letztlich hierdurch keine weitere Kategorisierung entstandener Blutungen mehr stattfand. Da wir unsere Studie retrospektiv und anhand von verfügbaren Routinedaten durchführten, konnten Scores wie die TIMI-Blutungskriterien oder auch der Crusade-Score nicht ermittelt werden (60), so dass die Vergleichbarkeit mit klinischen Studiendaten nur eingeschränkt möglich ist.

Eine weitere Limitation stellt die bei 36,6% aller Patienten nicht sicher nachvollziehbare ASS-Gabe dar. Allerdings erscheint ein derart hoher Anteil an Patienten ohne Komedikation mittels ASS aufgrund der klinischen Praxis nicht plausibel. Ursächlich zu diskutieren ist einerseits eine bereits in der Heimmedikation bestehende ASS-Einnahme, andererseits aber auch Versäumnisse in Bezug auf die Dokumentation durch den behandelnden Arzt. Letztlich ist hierdurch eine Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen.

6. Abkürzungsverzeichnis

ACCF/AHA	American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ACUITY	Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy
ADP	Adenosindiphosphat
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASPIRE	Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism after a first unprovoked event
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Antithrombin
ATLCANTIC	Ambulance or in-catheterization laboratory administration of ticagrelor for primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CRUSADE	Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines
CYP	Cytochrom P450
EKG	Elektrokardiogramm
EMS	emergency medical system
FMC	first medical contact
GRACE	Global registry of acute coronary events
GP	Glykoprotein
HIT	Heparininduzierte Thrombopenie

ICD	International classification of disease
IQR	Interquartilsabstand
i.v.	intravenös
LDL	Low density lipoprotein
LMWH	niedermolekulares Heparin
MULTIPRAC	MULTInational non-interventional study of patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with PRimary Angioplasty and Concomitant use of upstream antiplatelet therapy with prasugrel or Clopidogrel
NSTEMI	Myokardinfarkt ohne ST-Hebung PROCAM Prospective Cardiovascular Münster Study
OASIS	Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes
pAVK	peripher arterielle Verschlusskrankheit
PCI	perkutane Katheterintervention
PLATO	Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes
p.o.	per os
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction
TRILOGY-ACS	Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes
TRITON-TIMI	Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis in Myocardial Infarction

7. Literaturverzeichnis

1. Höwel H. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt. 2006;Heft 33:1.
2. Montalescot G, van 't Hof AW. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2014;371(24):2339.
3. Mehta SR, Yusuf S. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events Study I. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *European heart journal*. 2000;21(24):2033-41.
4. Gayet JL, Paganelli F, Cohen-Solal A. Update on the medical treatment of stable angina. *Archives of cardiovascular diseases*. 2011;104(10):536-44.
5. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Jr., et al. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(23):e179-347.
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(16):1581-98.
7. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr., Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362-425.

8. Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne persistierende ST-Streckenhebung. *Der Kardiologe*. 2012;4:19.
9. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Giornale italiano di cardiologia*. 2012;13(3):171-228.
10. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
11. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105(3):310-5.
12. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47.
13. Classen DK. *Innere Medizin*. 2004;5. Auflage:222-225.
14. Suzuki H, Kurihara Y, Takeya M, Kamada N, Kataoka M, Jishage K, et al. A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection. *Nature*. 1997;386(6622):292-6.
15. Schonbeck U, Mach F, Sukhova GK, Herman M, Graber P, Kehry MR, et al. CD40 ligation induces tissue factor expression in human vascular smooth muscle cells. *The American journal of pathology*. 2000;156(1):7-14.
16. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407(6801):233-41.

17. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *The New England journal of medicine*. 2009;361(9):858-67.
18. Tang EW, Wong CK, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *American heart journal*. 2007;153(1):29-35.
19. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2015.
20. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *Jama*. 2000;284(7):835-42.
21. de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *European heart journal*. 2005;26(9):865-72.
22. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PloS one*. 2009;4(11):e7947.
23. Killip III T. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *American Journal of Cardiology* 1967;20(4):7.
24. Papp A. Value of Killip classification first described in 1967 for risk stratification of STEMI and NSTEMI-ACS in the new millennium: lessons for the Euro Heart Survey ACS Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(14).

25. DeGeare VS, Boura JA, Grines LL, O'Neill WW, Grines CL. Predictive value of the Killip classification in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2001;87(9):1035-8.
26. Freisinger E, Fuerstenberg T, Malyar NM, Wellmann J, Keil U, Breithardt G, et al. German nationwide data on current trends and management of acute myocardial infarction: discrepancies between trials and real-life. *European heart journal*. 2014;35(15):979-88.
27. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European heart journal*. 2012;33(20):2569-619.
28. Mehta SR, Steg PG, Granger CB, Bassand JP, Faxon DP, Weitz JI, et al. Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Arixtra Study in Percutaneous Coronary Intervention: a Randomized Evaluation (ASPIRE) Pilot Trial. *Circulation*. 2005;111(11):1390-7.
29. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *Jama*. 2006;295(13):1519-30.
30. Schiele F. Fondaparinux and acute coronary syndromes: update on the OASIS 5-6 studies. *Vascular health and risk management*. 2010;6:179-87.
31. Aktories F, Hofmann, Starke. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 2005;9. Auflage:531.
32. Stone GW, White HD, Ohman EM, Bertrand ME, Lincoff AM, McLaurin BT, et al. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *Lancet*. 2007;369(9565):907-19.
33. Sneader W. The discovery of aspirin: a reappraisal. *Bmj*. 2000;321(7276):1591-4.

34. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *The New England journal of medicine*. 1988;319(17):1105-11.
35. Theroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, de Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation*. 1993;88(5 Pt 1):2045-8.
36. Antithrombotic Trialists C. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Bmj*. 2002;324(7329):71-86.
37. Geisler T, Langer H, Wydymus M, Gohring K, Zurn C, Bigalke B, et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *European heart journal*. 2006;27(20):2420-5.
38. Muller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schonig A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thrombosis and haemostasis*. 2003;89(5):783-7.
39. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, Gersh BJ, Commerford PJ, Blumenthal M, et al. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;107(7):966-72.
40. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *The New England journal of medicine*. 2001;345(7):494-502.
41. Berger JS, Frye CB, Harshaw Q, Edwards FH, Steinhubl SR, Becker RC. Impact of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes requiring coronary artery bypass surgery: a multicenter analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(21):1693-701.

42. Chua D, Nishi C. New antiplatelet agents for cardiovascular disease. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2013;185(16):1405-11.
43. Roe MT, Ohman EM, Investigators TA. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes. The New England journal of medicine. 2013;368(2):188-9.
44. Wiviott SD, Antman EM, Gibson CM, Montalescot G, Riesmeyer J, Weerakkody G, et al. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). American heart journal. 2006;152(4):627-35.
45. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. The New England journal of medicine. 2007;357(20):2001-15.
46. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. The New England journal of medicine. 2009;361(11):1045-57.
47. Montalescot G, Lassen JF, Hamm CW, Lapostolle F, Silvain J, ten Berg JM, et al. Ambulance or in-catheterization laboratory administration of ticagrelor for primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: rationale and design of the randomized, double-blind Administration of Ticagrelor in the cath Lab or in the Ambulance for New ST elevation myocardial Infarction to open the Coronary artery (ATLANTIC) study. American heart journal. 2013;165(4):515-22.
48. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. Circulation. 2006;114(8):774-82.

49. Ariza-Sole A, Sanchez-Elvira G, Sanchez-Salado JC, Lorente-Tordera V, Salazar-Mendiguchia J, Sanchez-Prieto R, et al. CRUSADE bleeding risk score validation for ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Thrombosis research*. 2013;132(6):652-8.
50. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119(14):1873-82.
51. E. Jeschke HTB, P. Dirschedl, K. Heyde, B. Levenson, J. Malzahn, T. Mansky, M. Möckel, C. Günster. Komplikationen und Folgeeingriffe nach koronaren Prozeduren in der klinischen Routine. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2013;138(12):570–5.
52. Roberts DC, McKay MP, Shaffer A. Increasing rates of emergency department visits for elderly patients in the United States, 1993 to 2003. *Ann Emerg Med*. 2008;51(6):769-74.
53. James S, Akerblom A, Cannon CP, Emanuelsson H, Husted S, Katus H, et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y(12) receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *American heart journal*. 2009;157(4):599-605.
54. Alexopoulos D, Moulias A, Kanakakis I, Xanthopoulou I. Pre-hospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction: Ready for prime time? *Int J Cardiol*. 2015;194:41-3.
55. Clemmensen P, Grieco N, Ince H, Danchin N, Goedicke J, Ramos Y, et al. MULTInational non-interventional study of patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with PRimary Angioplasty and Concomitant use of upstream antiplatelet therapy with prasugrel or clopidogrel--the European MULTIPRAC Registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4(3):220-9.

56. Bavishi C, Panwar S, Messerli FH, Bangalore S. Meta-Analysis of Comparison of the Newer Oral P2Y Inhibitors (Prasugrel or Ticagrelor) to Clopidogrel in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *The American journal of cardiology*. 2015.
57. Bellemain-Appaix A, Brieger D, Beygui F, Silvain J, Pena A, Cayla G, et al. New P2Y12 inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(19):1542-51.
58. Berger JS, Elliott L, Gallup D, Roe M, Granger CB, Armstrong PW, et al. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *Jama*. 2009;302(8):874-82.
59. Combescure C, Fontana P, Mallouk N, Berdague P, Labruyere C, Barazer I, et al. Clinical implications of clopidogrel non-response in cardiovascular patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010;8(5):923-33.
60. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-47.

8. Anhang

8.1. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Dr. med. univ. Tim Arnold, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Antithrombozytäre Therapie beim akuten Herzinfarkt in der Notaufnahme und Blutungsrisiko im stationären Verlauf“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

8.2. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

8.3. Danksagung

Mein großer Dank gilt meinem Mentor und Förderer Herrn Prof. Dr. Martin Möckel, der mich mit viel Geduld und seinem großen Schatz an Wissen zielstrebig durch diese Promotion begleitete.

Nicht weniger Dank gebührt dem Studienteam des Arbeitsbereichs Notfall- und Akutmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin, allen voran jedoch Anna Slagman, die mich stets mit kompetentem Input, Kreativität und guter Laune an die Hand nahm.

Mein abschließender Dank gehört meiner Lebensgefährtin Susanne John, die mich in all den langen Tagen und Nächten am Schreibtisch tatkräftig unterstützte sowie meinen Geschwistern Jan und Felix für ihre Zuversicht.

Ich widme diese Promotion meiner verstorbenen Mutter Ute und meinem Vater Heinrich Arnold.