

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

1. Medizinische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schömig)

Klinische Erscheinungsformen des akuten Koronarsyndroms und deren Verläufe

Torben A. Spangenberg

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. J. Mehilli

2. Univ.-Prof. Dr. A. Kastrati

Die Dissertation wurde am 21.07.2009 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 27.01.2010 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	5
Verzeichnis der Abkürzungen	6
1. Einleitung	8
1.1. Der Begriff des akuten Koronarsyndroms	8
1.2. Pathophysiologie	9
1.3. Therapie	11
1.4. Verlauf	12
2. Zielsetzung	14
3. Methodik	15
3.1. Patienten	15
3.2. Angiographie und Stentimplantation	16
3.3. Patientennachsorge	18
3.4. Definitionen	18
3.5. Studienendpunkte	18
3.6. Statistische Auswertung	18
4. Ergebnisse	20
4.1. Klinische Charakteristika	20

Inhaltsverzeichnis

4.2. 30-Tages-Verlauf	23
4.3. 1-Jahres-Mortalität	24
4.4. Ergebnisse der multivariaten Analyse	27
5. Diskussion	30
6. Zusammenfassung	37
7. Summary	39
Literaturverzeichnis	41
A. Veröffentlichung	48
B. Lebenslauf	49

Tabellenverzeichnis

4.1. Klinische Charakteristika	21
4.2. Angiographische Ergebnisse	22
4.3. Art der Intervention, begleitende antithrombotische Therapie und Medikation bei Entlassung	23
4.4. Unabhängige Prädiktoren der 1-Jahres-Mortalität	28

Abbildungsverzeichnis

1.1. Klassifikation des akuten Koronarsyndroms	10
4.1. Kaplan-Meier-Kurven der 1-Jahres-Mortalität	25
4.2. Kaplan-Meier-Kurven des kombinierten Endpunkts Tod oder Myo- kardinfarkt	26
4.3. Landmark-Analyse des frühen und späten Mortalitätsrisikos . . .	27

Verzeichnis der Abkürzungen

ACE	Angiotensin Converting Enzyme; Angiotensin-konvertierendes Enzym
ACS	Acute Coronary Syndrome; akutes Koronarsyndrom
AP	Angina pectoris
AT II	Angiotensin II
bzw.	beziehungsweise
CI	Confidence Intervall; Konfidenzintervall
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase vom myokardialen Typ
d	dies; Tag
d. h.	das heißt
dl	Deziliter
EKG	Elektrokardiogramm
ENACT	European Network for Acute Coronary Treatment
g	Gramm
GP IIb/IIIa	Glykoprotein IIb/IIIa
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
ISAR-REACT	Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment
KHK	koronare Herzkrankheit

Verzeichnis der Abkürzungen

l	Liter
LAD	Left Anterior Descending; Ramus interventricularis anterior
LCA	Left Coronary Artery; Arteria coronaria sinistra
LCx	Left Circumflex artery; Ramus circumflexus
LV	linker Ventrikel
mg	Milligramm
μ g	Mikrogramm
min	Minute
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mV	Millivolt
NSTE-ACS	Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome; entsprechend einem NSTEMI oder instabiler Angina pectoris
NSTEMI	Non-ST Elevation Myocardial Infarction; Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt
OPERA	Observatoire sur la Prise en charge hospitalière, l'Evolution à un an et les caRactéristiques de patients présentant un infArctus du myocarde avec ou sans onde Q
OR	Odds Ratio
PCI	Percutaneous Coronary Intervention; perkutane Koronarintervention
RCA	Right Coronary Artery; Arteria coronaria dextra
STEMI	ST Elevation Myocardial Infarction; ST-Streckenhebungsinfarkt
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
vs.	versus
WHO	World Health Organization; Weltgesundheitsorganisation
z. B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach

1. Einleitung

1.1. Der Begriff des akuten Koronarsyndroms

Der Begriff „akutes Koronarsyndrom“ (ACS) umschreibt verschiedene klinische Manifestationsformen einer akuten myokardialen Ischämie und umfasst den akuten Myokardinfarkt sowie die instabile Angina pectoris. Trotz erheblicher Fortschritte im Verständnis seiner Pathophysiologie und Behandlung bleibt das akute Koronarsyndrom weiterhin schlecht charakterisiert und eine führende Ursache von Mortalität und Morbidität weltweit (10, 11, 30).

Häufigste Ursache eines ACS ist die koronare Herzkrankheit (KHK). Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems sind laut Angaben des Statistischen Bundesamtes die häufigste Todesursache in Deutschland; im Jahr 2006 entfielen 358 953 oder 43,7 % aller Todesfälle auf diese Gruppe. Die größte Untergruppe bildeten dabei die ischämischen Herzkrankheiten, sie führten zu 144 189 Sterbefällen, wovon wiederum 64 796 auf akute oder rezidivierende Myokardinfarkte entfielen (36). Während die Mortalitätsraten der KHK in den Industrieländern zurückgehen, steigt die Rate der Erkrankungen in den Entwicklungs- und Schwellenländern weiter an, so dass die koronare Herzkrankheit laut WHO mittlerweile weltweit häufigste Todesursache ist (43).

Im Jahr 2000 wurde von der European Society of Cardiology und dem American College of Cardiology eine neue Definition des Myokardinfarkts vorgestellt, die 2007 ergänzt wurde und jede ischämisch bedingte Myokardnekrose als Infarkt

1. Einleitung

bezeichnet (2, 40). Die Diagnose einer Myokardnekrose gelingt laborchemisch durch den Nachweis eines Anstiegs verschiedener Biomarker im Blut des Patienten wie z. B. der kardialen Troponine oder der Creatinkinase vom myokardialen Typ (CK-MB). Heutzutage werden die kardialen Troponine (I oder T) ihrer hohen Sensitivität und Spezifität wegen bevorzugt verwendet (3).

Mittels EKG und laborchemischem Nachweis von Biomarkern erfolgt somit eine Einteilung in die verschiedenen Untergruppen des ACS: Dazu gehören der ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI), der Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI) sowie die instabile Angina pectoris (AP). NSTEMI und instabile Angina pectoris werden aufgrund des EKG-Befundes auch unter dem Begriff des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Streckenhebung (NSTE-ACS) zusammengefasst (siehe Abbildung 1.1 auf der nächsten Seite).

1.2. Pathophysiologie

Am häufigsten liegt dem akuten Koronarsyndrom eine koronare Herzkrankheit zugrunde, die wiederum meist durch eine Atherosklerose verursacht wird. Atherosklerose bezeichnet einen multifaktoriell bedingten chronischen Prozess, der durch das Entstehen von fibrösen Plaques mit Lipideinlagerungen in den arteriellen Gefäßen gekennzeichnet ist. Symptomatisch können diese Plaques werden, wenn sie einerseits durch direkte Einengung des Gefäßlumens und den dadurch verminderten Blutfluss zu einer Ischämie im stromabwärts gelegenen Versorgungsgebiet führen. Andererseits kann es bei der Ruptur einer atherosklerotischen Plaque zur Ausbildung eines Thrombus kommen, der dann die betreffende Koronararterie teilweise oder vollständig verschließt und somit ebenfalls zu einer Ischämie führt. Häufigste Mechanismen sind eine komplette Zerreißung oder eine oberflächliche Erosion der fibrösen Plaquekappe, wodurch es zur Thrombozytenaktivierung und -aggregation kommt.

1. Einleitung

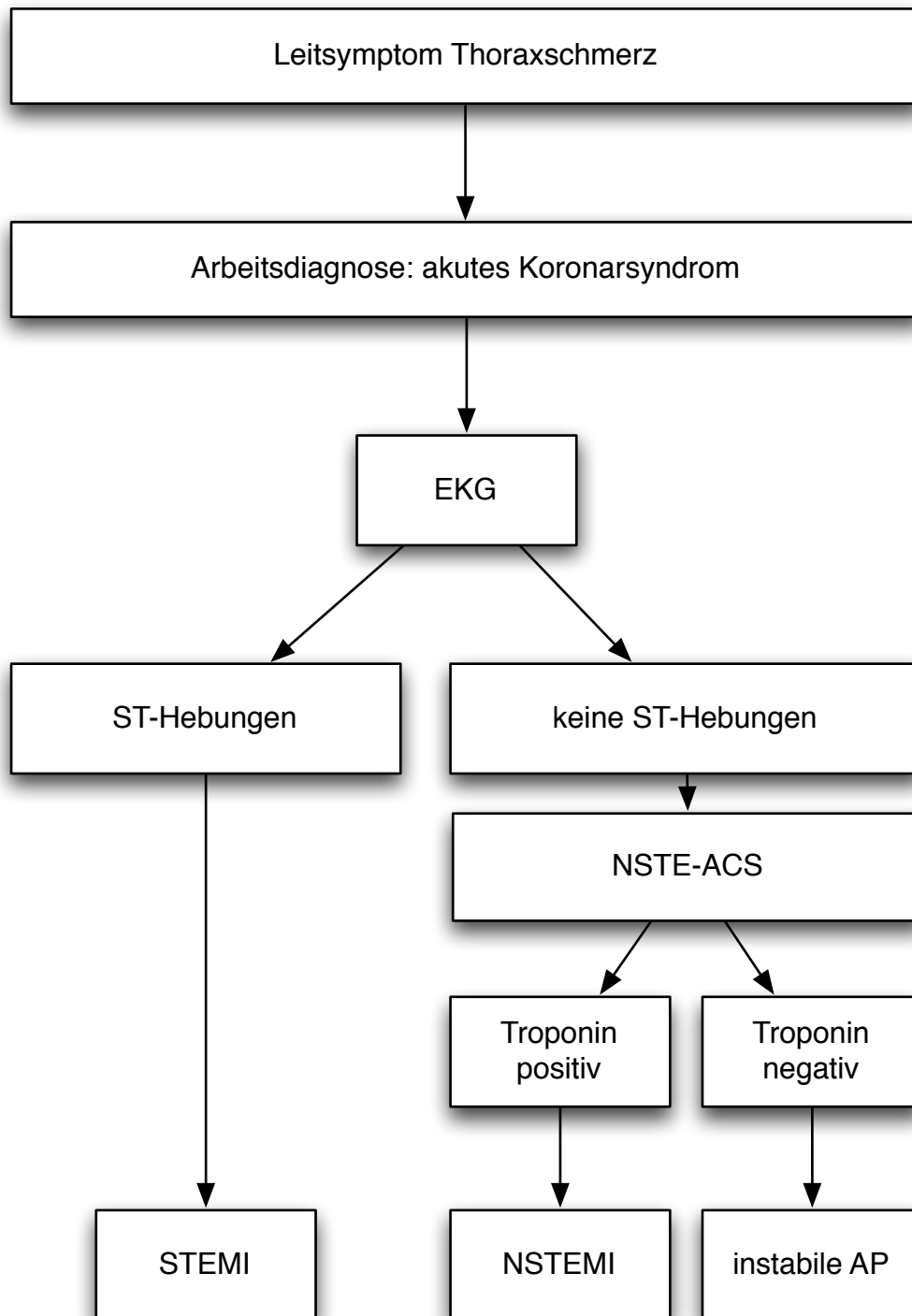


Abbildung 1.1.: Klassifikation des akuten Koronarsyndroms

EKG=Elektrokardiogramm, NSTE-ACS=akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung, NSTEMI=Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt, STEMI=ST-Streckenhebungsinfarkt

[modifiziert nach Bassand et al. (4)]

1. Einleitung

Die größte Neigung zu rupturieren weisen so genannte instabile (vulnerable) Plaques auf. Die Stabilität bzw. Instabilität einer Plaque hängt von mehreren Faktoren ab: So weisen instabile Plaques einen größeren Lipidkern ($> 40\%$ des Plaquevolumens), eine dünnere Plaqueschicht und stärkere inflammatorische Aktivität auf als stabile Plaques; zudem wird die Plaqueschicht durch hohe mechanische Belastung geschwächt (9). Das Fortschreiten der Thrombusbildung nach einer Plaqueruptur wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Dazu gehören zum einen Umstände, die eine Thrombenbildung begünstigen wie z. B. bei der Plaqueruptur freigesetztes extrazelluläres Kollagen, das die Thrombozytenaktivierung auslöst oder auch ein ebenfalls thrombogen wirkender lokal eingeschränkter Blutfluss, zum anderen die Neigung, eine entstandene Thrombose zu unterhalten, d. h. eine verminderte fibrinolytische oder erhöhte prothrombotische Aktivität.

Das Ausmaß der durch den Thrombus verursachten Ischämie spiegelt sich in den einzelnen Erscheinungsformen des akuten Koronarsyndroms wider. Beim ST-Streckenhebungsinfarkt liegt meist ein kompletter thrombotischer Verschluss eines Koronargefäßes vor, während partielle Verlegungen durch einen Thrombus eher bei den Formen des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Streckenhebung zu finden sind (14).

1.3. Therapie

Ziel der Therapie des akuten Koronarsyndroms ist die rasche Wiederherstellung des Blutflusses im Ischämiegebiet. Dieses Ziel kann auf verschiedenen Wegen erreicht werden: medikamentös mittels Lysetherapie, operativ im Rahmen einer Bypassoperation oder interventionell mittels perkutaner Koronarangioplastie. In seltenen Fällen findet lediglich eine rein konservative medikamentöse Therapie statt. Bei der Fibrinolyse wird versucht, den Thrombus medikamentös aufzulösen, während bei der PCI mit einem in die Koronararterie vorgeschobenen Ballonka-

1. Einleitung

theter die Stenose aufgedehnt wird und anschließend in den meisten Fällen ein Stent zur Stabilisierung des Ergebnisses implantiert wird. Die Überlegenheit der primären PCI gegenüber der Fibrinolyse bei Infarktpatienten wurde in verschiedenen Arbeiten sowohl für den Kurzzeit- als auch den Langzeitverlauf nachgewiesen (19). Für Patienten mit NSTEMI-ACS konnte ebenfalls gezeigt werden, dass eine frühe invasive Therapie das Überleben verbessert (5, 21).

Trotz der damit nachgewiesenen Vorteile einer invasiven gegenüber einer konservativen Therapie über das ganze Spektrum des akuten Koronarsyndroms zeigen große Register, dass in der Praxis erhebliche Unterschiede in der Behandlung zwischen den einzelnen Unterformen existieren und eine invasive Vorgehensweise bevorzugt bei Patienten mit STEMI angewandt wird (15, 26). Auch bei der nicht-invasiven Therapie bestehen Differenzen zwischen den einzelnen Patientengruppen; so scheinen Patienten mit NSTEMI trotz eines ungünstigeren kardiovaskulären Risikoprofils gegenüber Patienten mit STEMI weniger aggressiv behandelt zu werden, und dies sowohl während des Krankenhausaufenthaltes (1) als auch nach Entlassung im Sinne einer sekundären Prävention (26).

1.4. Verlauf

Allgemein wird angenommen, dass das Ausmaß der ischämischen Schädigung des Myokards bei einem STEMI größer ist als bei einem NSTEMI-ACS. Dennoch konnte gezeigt werden, dass Patienten mit NSTEMI bis zu 10 Jahre nach dem primären Ereignis ein höheres Mortalitätsrisiko aufweisen als solche mit STEMI (1). Dies macht die Notwendigkeit einer genaueren Charakterisierung der einzelnen Formen des akuten Koronarsyndroms deutlich.

Die meisten Informationen über Therapie, Verlauf und Prognose des akuten Koronarsyndroms entstammen nicht Studien, sondern Registern (8, 15, 26, 38). Problematisch hierbei ist die eingeschränkte Vergleichbarkeit der diagnostischen

1. Einleitung

und therapeutischen Ansätze. Wie schon erwähnt zeigen diese Register übereinstimmend, dass große Unterschiede existieren bei der Behandlung von Patienten mit STEMI und NSTEMI-ACS, und zwar nicht nur hinsichtlich der Anwendung invasiver und nicht-invasiver Therapien, sondern auch in der Diagnostik. Denn obwohl bekannt ist, dass die durch eine Koronarangiographie gewonnenen Erkenntnisse wichtige prognostische Bedeutung haben (6, 13, 23, 24, 34), wurde eine Angiographie in diesen Registern nur bei einem Teil der Patienten durchgeführt.

Ein weiteres Problem in Studien stellen Wechsel zwischen den Therapiegruppen – überwiegend vom nicht-invasiven zum invasiven Arm – dar, die zum Teil so häufig auftreten, dass ein Vergleich der therapeutischen Ansätze nahezu unmöglich wird (16). Diese Einschränkungen stellen ein großes Hindernis dar bei der genaueren Charakterisierung der verschiedenen Erscheinungsformen des akuten Koronarsyndroms, der Entwicklung einer optimalen Behandlungsstrategie und einer präziseren Prognosestellung.

2. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen den klinischen Erscheinungsformen des akuten Koronarsyndroms (instabile Angina pectoris, NSTEMI und STEMI) und dem klinischen Outcome bei Patienten zu untersuchen, die sich einer frühen PCI unterzogen.

3. Methodik

3.1. Patienten

Die vorliegende Studie basiert auf einem prospektiven Register, welches 10 455 Patienten mit akutem Koronarsyndrom – STEMI, NSTEMI und instabile Angina pectoris – umfasst, die sich im Zeitraum zwischen September 1997 und Dezember 2006 am Deutschen Herzzentrum München oder der 1. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar, München, einer Koronarangiographie mit früher PCI (innerhalb von 12 Stunden nach Aufnahme) unterzogen. Von diesen hatten 2 853 einen STEMI, 3 060 einen NSTEMI und 4 542 Patienten präsentierten sich mit instabiler Angina pectoris.

Die Diagnose eines STEMI wurde gestellt bei Vorliegen von Thoraxschmerzen über mindestens 20 Minuten zusammen mit typischen Veränderungen im Oberflächen-EKG (ST-Strecken-Hebung $\geq 0,1$ mV in ≥ 2 Extremitätenableitungen oder $\geq 0,2$ mV in ≥ 2 zusammenhängenden Brustwandableitungen, pathologische Q-Zacken oder neu aufgetretener kompletter Linksschenkelblock). Eine instabile Angina pectoris wurde diagnostiziert bei Auftreten von typischem Thoraxschmerz (mit progredientem Muster oder anhaltenden [> 20 min] oder wiederkehrenden Episoden in Ruhe oder bei minimaler Anstrengung) im Zusammenhang mit entweder einer ST-Strecken-Senkung $\geq 0,1$ mV und/oder T-Wellen-Umkehr in zwei zusammenhängenden EKG-Ableitungen und gleichzeitigem Vorliegen einer koronarangiographisch dokumentierten signifikanten koronaren Herzerkrankung. Die

3. Methodik

Diagnose eines NSTEMI erforderte ähnliche klinische und elektrokardiographische Kriterien wie die einer instabilen Angina pectoris; zusätzlich eine Erhöhung des Troponin T ($> 0,03 \mu\text{g/l}$) oder der Creatinkinase oder der CK-MB. Voraussetzung zum Einschluss in die Studie war bei allen Patienten der Nachweis einer signifikanten koronaren Herzerkrankung in der Koronarangiographie. Patienten, die sich einer dringlichen koronaren Bypass-Operation unterzogen (73 Patienten mit STEMI und 93 Patienten mit instabiler Angina pectoris) sowie Patienten, die konservativ behandelt wurden (154 Patienten mit STEMI oder NSTEMI und 210 Patienten mit instabiler Angina pectoris), wurden nicht in die vorliegende Studie eingeschlossen.

Arterielle Hypertonie war definiert als aktuelle Behandlung mit antihypertensiven Medikamenten oder als systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg und/oder diastolischer Druck ≥ 90 mmHg, gemessen an mindestens zwei verschiedenen Zeitpunkten. Hypercholesterinämie wurde definiert als Gesamtcholesterinkonzentration ≥ 240 mg/dl oder Therapie mit einem HMG-CoA-Reduktasehemmer. Als aktive Raucher galten solche Patienten, die aktuell Tabak rauchten. Diabetes mellitus war definiert als aktive Behandlung mit Insulin oder oralen Antidiabetika. Bei Patienten, die diätetisch eingestellt waren, war gemäß den WHO-Kriterien ein pathologischer Glukosespiegel im Nüchternzustand oder ein abnormer Glukosetoleranztest erforderlich (42).

3.2. Angiographie und Stentimplantation

Die Koronarangiographie wurde nach Standardkriterien durchgeführt. Die Auswertung der Daten erfolgte mithilfe quantitativer Koronaranalyse in einem Core-Labor. Die Diagnose einer koronaren Herzerkrankung wurde durch das Vorhandensein einer mindestens 50%igen Lumeneinengung in wenigstens einem der drei koronaren Hauptgefäße gesichert. Als Zielläsionen wurde solche angegeben mit (20):

3. Methodik

- akutem Verschluss
- intraluminalem Füllungsdefekt (oder Thrombus)
- ulzerierten Plaques mit in den Plaque hineinragender kontrastmittelgefüllter Tasche, mit oder ohne verzögerter Kontrastmittelauswaschung
- extraluminale Kontrastmittelanreicherung
- Dissektion oder intraluminalen Dissektionsmembranen

Die Offline-Analyse der digitalen Angiogramme erfolgte in einem Core-Labor unter Verwendung eines automatisierten Kantendetektionssystems (CMS; Medis Medical Imaging Systems, Neuen, Niederlande). Der initiale und postinterventionelle Fluss in der dem Infarktareal zugehörigen Arterie wurde nach dem TIMI-System eingeteilt (7). Die globale linksventrikuläre Auswurffraktion wurde mit der „Flächen-Längen“-Methode bestimmt (33). Als schwere Blutungen (TIMI „major“) galten intrakranielle Blutungen sowie klinische Zeichen einer Blutung mit einem Abfall des Hämoglobins um mehr als 5 g/dl, oder, falls ein Hämoglobin-Wert nicht verfügbar war, ein Abfall des Hämatokrits um mindestens 15 Prozentpunkte (39). Die Diagnose eines Schlaganfalls erforderte eine Bestätigung durch kraniale Computer- oder Kernspintomographie.

Stentimplantation und periinterventionelle Versorgung der Patienten erfolgten nach Standardkriterien. In der überwiegenden Zahl der Fälle wurden unbeschichtete Stents implantiert. Die postinterventionelle thrombozytenhemmende Medikation bestand aus Ticlopidin (500 mg/d) oder Clopidogrel (300 mg oder 600 mg als initiale Dosis, danach 75 mg/d für mindestens 4 Wochen bis 6 Monate) sowie Aspirin (200 mg/d lebenslang).

3.3. Patientennachsorge

Entsprechend dem Nachsorge-Protokoll wurden die Patienten einen Monat nach dem Eingriff telefonisch kontaktiert; nach 6 Monaten erfolgte eine ambulante oder stationäre Vorstellung und ein erneuter telefonischer Kontakt nach 12 Monaten. Als Informationsquelle für Todesfälle dienten Krankenhausakten, Todesbescheinigungen oder telefonische Auskünfte von Angehörigen der Patienten oder deren Hausärzten.

3.4. Definitionen

Die Diagnose eines Myokardinfarkts wurde gemäß den TIMI-Kriterien (39) gestellt. Die Patienten wurden angewiesen, sich beim Auftreten von thorakalen Beschwerden oder anderen kardialen Symptomen in der Ambulanz oder bei ihrem Hausarzt vorzustellen. In diesem Fall wurde wenigstens eine klinische, laborchemische und elektrokardiographische Kontrolle durchgeführt.

3.5. Studienendpunkte

Primärer Endpunkt dieser Analyse war die 1-Jahres-Mortalität. Ebenfalls ausgewertet wurde das Auftreten eines postinterventionellen Myokardinfarkts, Schlaganfalls und schwerer Blutungen.

3.6. Statistische Auswertung

Die Daten sind als Median mit 25. und 75. Perzentile oder als absolute Zahlen und Verhältnisse (Prozente) angegeben. Die Verteilung der Daten wurde mittels des einseitigen Kolmogorow-Smirnow-Tests analysiert. Kategoriale Merkmale wurden mit dem χ^2 -Test, stetige Merkmale mit dem Kruskal-Wallis-Test verglichen.

3. Methodik

Die Analyse der Überlebenszeiten wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt; Unterschiede in den Überlebenszeiten wurden mit dem log-rank-Test berechnet. Die Landmark-Analyse mit einer festgelegten Landmarke nach einem Monat diente dem Abschätzen des frühen und späten relativen Mortalitätsrisikos. Zur Ermittlung der unabhängigen Prädiktoren der Mortalität wurde das Cox Proportional Hazards Model verwendet. Alle Analysen wurden mithilfe des S-PLUS Statistikprogramms (Insightful Corp., Seattle, Washington, USA) durchgeführt. Eine statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert $< 0,05$ angenommen.

4. Ergebnisse

4.1. Klinische Charakteristika

Von insgesamt 10 455 Patienten präsentierten sich 2 853 mit STEMI, 3 060 mit NSTEMI und 4 542 Patienten hatten eine instabile Angina pectoris. Die klinischen Charakteristika sind Tabelle 4.1 auf der nächsten Seite zu entnehmen. Mit Ausnahme des Anteils an Frauen sowie des Body Mass Index wiesen alle Parameter signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen auf. Patienten mit einem NSTEMI waren älter und häufiger an Diabetes erkrankt, zudem ließ sich bei ihnen häufiger eine Hypercholesterinämie nachweisen. Erwartungsgemäß präsentierten sich Patienten mit STEMI häufiger mit einem kardiogenen Schock bzw. entwickelten einen solchen im weiteren Verlauf. Ebenfalls erhöht waren bei diesen Patienten die Marker für Myokardnekrose (CK-MB und Troponin) im Vergleich zu Patienten mit NSTEMI oder instabiler Angina pectoris. Die Gruppe der Patienten mit instabiler Angina pectoris wies im Vergleich zu den beiden anderen Kollektiven den höchsten Anteil an Patienten mit arterieller Hypertonie, vorangegangenen Myokardinfarkten und vorherigen koronaren Bypass-Operationen auf. Die angiographischen Ergebnisse sind in Tabelle 4.2 auf Seite 22 dargestellt. Der höchste Anteil an Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen, geringeren Gefäßdurchmessern sowie weiter distal gelegenen Zielläsionen fand sich in der Gruppe der Patienten mit einem NSTEMI. Die durchgeführte Art der Intervention – Ballonangioplastie bzw. Stentimplantation –, die begleitende antithrombotische Therapie mit einem

4. Ergebnisse

Tabelle 4.1.: Klinische Charakteristika

Merkmal	STEMI (n=2853)	NSTEMI (n=3060)	instabile AP (n=4542)	p-Wert
Alter [in Jahren]	63,8 [54,2; 73,1]	68,6 [59,4; 76,8]	66,1 [57,9; 73,7]	<0,001
Frauen	738 (25,9)	789 (25,8)	1188 (26,2)	0,927
Body Mass Index [kg/m ²]	26,3 [24,3; 29,0]	26,3 [24,2; 29,1]	26,4 [24,4; 29,1]	0,36
Diabetes mellitus	613 (21,5)	901 (29,4)	1104 (24,3)	<0,001
insulinpflichtig	162 (5,7)	328 (10,7)	340 (7,5)	<0,001
arterielle Hypertonie	928 (32,5)	1588 (51,9)	2742 (60,4)	<0,001
Raucher	1096 (38,4)	716 (23,4)	999 (22,0)	<0,001
Hypercholesterinämie	1614 (56,6)	2081 (68,0)	2929 (64,5)	<0,001
Z. n. Myokardinfarkt	514 (18,0)	844 (27,6)	1609 (35,4)	<0,001
Z. n. Bypass-Operation	143 (5,0)	411 (13,4)	639 (14,1)	<0,001
Kreatinin [mg/dl]	1,0 [0,9; 1,2]	1,1 [0,9; 1,2]	1,0 [0,9; 1,1]	<0,001
Blutdruck systolisch [mmHg]	124 [110; 140]	140 [120; 160]	145 [126; 168]	<0,001
Herzfrequenz [Schläge/min]	78 [67; 89]	73 [65; 83]	70 [61; 88]	<0,001
kardiogener Schock ^a	429 (15,0)	188 (6,1)	65 (1,4)	<0,001
CK-MB [U/l]	54,6 [24,7; 124,0]	23,1 [14,0; 50,3]	13,0 [8,0; 17,0]	<0,001
Troponin T [μ g/l]	0,43 [0,06; 1,64]	0,23 [0,06; 0,67]	0,01 [0,00; 0,01]	<0,001

Sämtliche Daten sind als absolute Zahlen (%) oder Mediane [25.; 75. Perzentile] angegeben.

^a Die Diagnose eines kardiogenen Schocks wurde zum Zeitpunkt der PCI gestellt.

Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten sowie die Medikation bei Entlassung sind Tabelle 4.3 auf Seite 23 zu entnehmen. Bei Patienten mit STEMI und NSTEMI betrug das mediane Zeitintervall von Schmerzbeginn bis zur Therapie 7,8 Stunden (25. und 75. Perzentile 4,0 und 18,7 Stunden). Nach Ausschluss von Patienten mit kardiogenem Schock wurden die Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Entlassungsmedikation deutlich geringer.

4. Ergebnisse

Tabelle 4.2.: Angiographische Ergebnisse

Merkmal	STEMI (n=2853)	NSTEMI (n=3060)	instabile AP (n=4542)	p-Wert
linksventrikuläre Auswurffraktion [%]	48,0 [39,0; 56,0]	51,0 [40,0; 60,0]	59,9 [49,9; 65,0]	<0,001
Grad der koronaren Herzerkrankung				<0,001
Eingefäßerkrankung	951 (33,3)	600 (19,6)	1170 (25,8)	
Zweigefäßerkrankung	845 (29,6)	793 (25,9)	1358 (29,9)	
Dreigefäßerkrankung	1057 (37,1)	1667 (54,5)	2014 (44,3)	
Mehrfgefäßerkrankung	1902 (66,7)	2460 (80,4)	3372 (74,2)	<0,001
behandeltes Koronargefäß				<0,001
LCA	27 (0,9)	87 (2,8)	122 (2,7)	
LAD	1229 (43,1)	1168 (38,2)	1884 (41,5)	
LCx	441 (15,5)	880 (28,8)	951 (20,9)	
RCA	1082 (37,9)	738 (24,1)	1304 (28,7)	
Bypassgefäß	74 (2,6)	187 (6,1)	281 (6,2)	
Gefäßdurchmesser [mm]	2,93 [2,60; 3,30]	2,76 [2,40; 3,14]	2,91 [2,52; 3,14]	<0,001
Zielläsionslokalisierung				<0,001
proximal	1211 (42,4)	1042 (34,1)	1872 (40,8)	
medial	1278 (44,8)	1368 (44,7)	1972 (43,4)	
distal	364 (12,8)	650 (21,2)	718 (15,8)	
TIMI-Flussgrad:				
präinterventionell				<0,001
0	1462 (51,2)	748 (24,4)	526 (11,6)	
1	325 (11,4)	206 (6,7)	244 (5,4)	
2	537 (18,8)	669 (21,9)	658 (14,5)	
3	529 (18,5)	1437 (47,0)	3114 (68,5)	
postinterventionell				<0,001
0	92 (3,2)	127 (4,1)	70 (1,5)	
1	56 (1,9)	45 (1,5)	24 (0,5)	
2	281 (9,9)	127 (4,2)	162 (3,6)	
3	2424 (85,0)	2761 (90,2)	4286 (94,4)	

Sämtliche Daten sind als absolute Zahlen (%) oder Mediane [25.; 75. Perzentile] angegeben.

4. Ergebnisse

Tabelle 4.3.: Art der Intervention, begleitende antithrombotische Therapie und Medikation bei Entlassung

Therapie	STEMI (n=2853)	NSTEMI (n=3060)	instabile AP (n=4542)	p-Wert
Art der Intervention				0,06
Ballonangioplastie	223 (11,3)	398 (13,0)	517 (11,4)	
Stent-Implantation	2530 (88,7)	2662 (87,0)	4025 (86,6)	
GP IIb/IIIa-Antagonisten	1686 (59,1)	1329 (43,4)	1328 (29,2)	<0,001
Medikation bei Entlassung				
Statine	2382 (83,5)	2703 (88,3)	4031 (88,7)	<0,001
β -Blocker	2494 (87,4)	2784 (91,0)	4203 (92,5)	<0,001
ACE-Hemmer	2391 (83,8)	2560 (83,7)	3790 (83,4)	0,91
AT II-Rezeptorblocker	108 (3,8)	173 (5,7)	255 (5,6)	<0,001

Sämtliche Daten sind als absolute Zahlen (%) angegeben.

4.2. 30-Tages-Verlauf

Innerhalb der ersten 30 Tage kam es zu insgesamt 558 Todesfällen. Davon ereigneten sich 280 bei Patienten mit STEMI, 197 bei Patienten mit NSTEMI und 81 Todesfälle gab es in der Gruppe der Patienten mit instabiler Angina pectoris (Mortalität nach der Kaplan-Meier-Methode entsprechend 9,8 %, 6,4 % und 1,8 % für STEMI, NSTEMI und instabile Angina pectoris; Odds Ratio [OR]=1,55, 95 % Konfidenz-Intervall [CI] 1,30-1,86, $p < 0,001$ für STEMI vs. NSTEMI; OR=5,73, 95 % CI 4,60-7,13, $p < 0,001$ für STEMI vs. instabile Angina pectoris und OR=3,69, 95 % CI 2,90-4,70, $p < 0,001$ für NSTEMI vs. instabile Angina pectoris).

Einen Myokardinfarkt erlitten 49 Patienten mit STEMI, 101 Patienten mit NSTEMI und 77 Patienten mit instabiler Angina pectoris (Kaplan-Meier-Schätzungen entsprechend 1,7 %, 3,3 % und 1,7 % für STEMI, NSTEMI und instabile Angina pectoris; OR=0,51, 95 % CI 0,37-0,71, $p < 0,001$ für STEMI vs. NSTEMI; OR=1,01, 95 % CI 0,70-1,44, $p = 0,85$ für STEMI vs. instabile Angina

4. Ergebnisse

pectoris und OR=1,96, 95 % CI 1,47-2,63, $p<0,001$ für NSTEMI vs. instabile Angina pectoris).

Der kombinierte Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt innerhalb von 30 Tagen trat bei 325 Patienten mit STEMI, 287 Patienten mit NSTEMI und 155 Patienten mit instabiler Angina pectoris auf (Kaplan-Meier-Schätzungen entsprechend 11,4 %, 9,4 % und 3,4 % für STEMI, NSTEMI und instabile Angina pectoris; OR=1,24, 95 % CI 1,05-1,47, $p=0,01$ für STEMI vs. NSTEMI; OR=3,64, 95 % CI 2,98-4,43, $p<0,001$ für STEMI vs. instabile Angina pectoris und OR=2,93, 95 % CI 2,39-3,58, $p<0,001$ für NSTEMI vs. instabile Angina pectoris).

Schwere Blutungen traten bei 82 Patienten (2,9 %) mit STEMI, 84 Patienten (2,8 %) mit NSTEMI und 33 Patienten (0,7 %) mit instabiler Angina pectoris auf ($p<0,001$). Schlaganfälle erlitten 21 Patienten (0,7 %) mit STEMI, 23 Patienten (0,7 %) mit NSTEMI und 6 Patienten (0,1 %) mit instabiler Angina pectoris ($p<0,001$).

4.3. 1-Jahres-Mortalität

Innerhalb des ersten Jahres nach PCI ereigneten sich insgesamt 976 Todesfälle. Von diesen entfielen 390 auf die Gruppe der Patienten mit STEMI, 366 auf die Gruppe mit NSTEMI und 220 Todesfälle ereigneten sich bei den Patienten mit instabiler Angina pectoris (Mortalität nach der Kaplan-Meier-Methode entsprechend 13,7 %, 12,0 % und 4,8 % für STEMI, NSTEMI und instabile Angina pectoris; OR=1,17, 95 % CI 1,01-1,35, $p=0,031$ für STEMI vs. NSTEMI; OR=3,00, 95 % CI 2,56-3,51, $p<0,001$ für STEMI vs. instabile Angina pectoris und OR=2,58, 95 % CI 2,20-3,04, $p<0,001$ für NSTEMI vs. instabile Angina pectoris (siehe Abbildung 4.1 auf der nächsten Seite)).

Myokardinfarkte ereigneten sich bei 87 Patienten mit STEMI, 139 Patienten mit NSTEMI und 114 Patienten mit instabiler Angina pectoris (Kaplan-Meier-

4. Ergebnisse

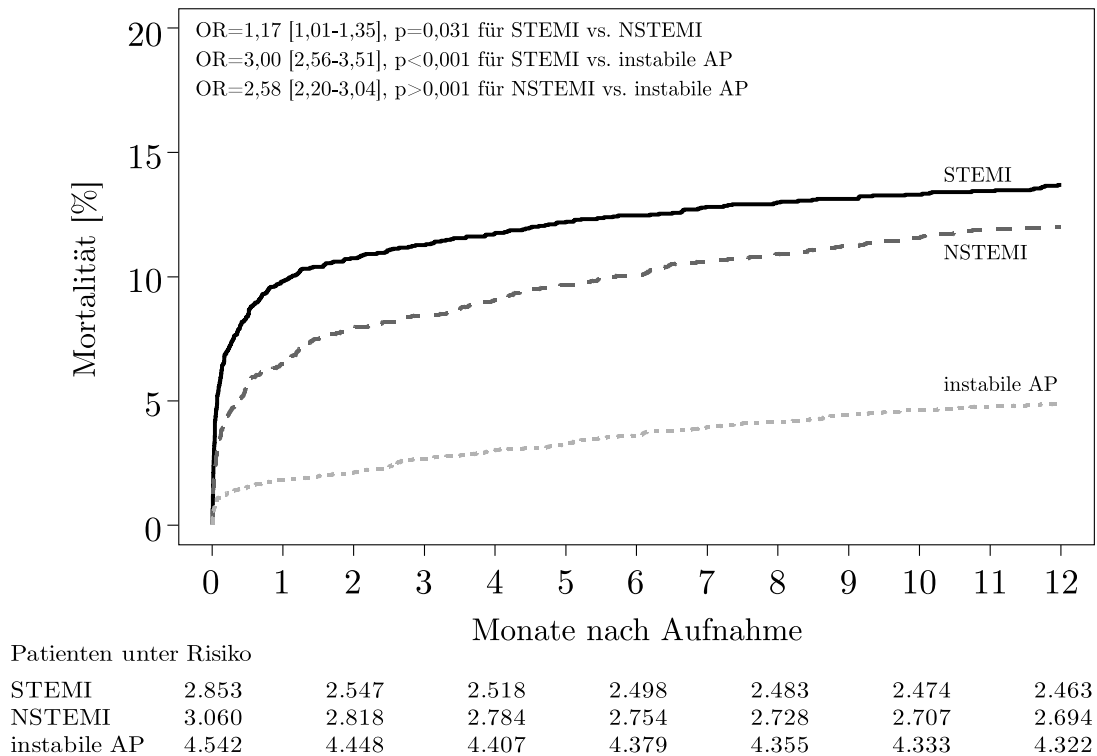


Abbildung 4.1.: Kaplan-Meier-Kurven der 1-Jahres-Mortalität

Schätzungen 3,1 %, 4,5 % und 2,5 % für STEMI, NSTEMI und instabile Angina pectoris; OR=0,66, 95 % CI 0,50-0,86, p=0,002 für STEMI vs. NSTEMI; OR=1,21, 95 % CI 0,91-1,60, p=0,17 für STEMI vs. instabile Angina pectoris und OR=1,83, 95 % CI 1,43-2,33, p<0,001 für NSTEMI vs. instabile Angina pectoris).

Der kombinierte Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt innerhalb eines Jahres trat bei insgesamt 1 239 Patienten auf. Davon entfielen 457 Ereignisse auf Patienten mit STEMI, 468 auf Patienten mit NSTEMI und 314 Ereignisse traten in der Gruppe der Patienten mit instabiler Angina pectoris auf (Kaplan-Meier-Schätzungen entsprechend 16,0 %, 15,3 % und 7,0 % für STEMI, NSTEMI und instabile Angina pectoris; OR=1,06, 95 % CI 0,93-1,20, p=0,40 für STEMI vs. NSTEMI; OR=3,11, 95 % CI 2,67-3,62, p<0,001 für STEMI vs. instabile Angina pectoris und OR=2,33, 95 % CI 2,03-2,68, p<0,001 für NSTEMI vs. instabile Angina pectoris (siehe Abbildung 4.2 auf der nächsten Seite)).

4. Ergebnisse

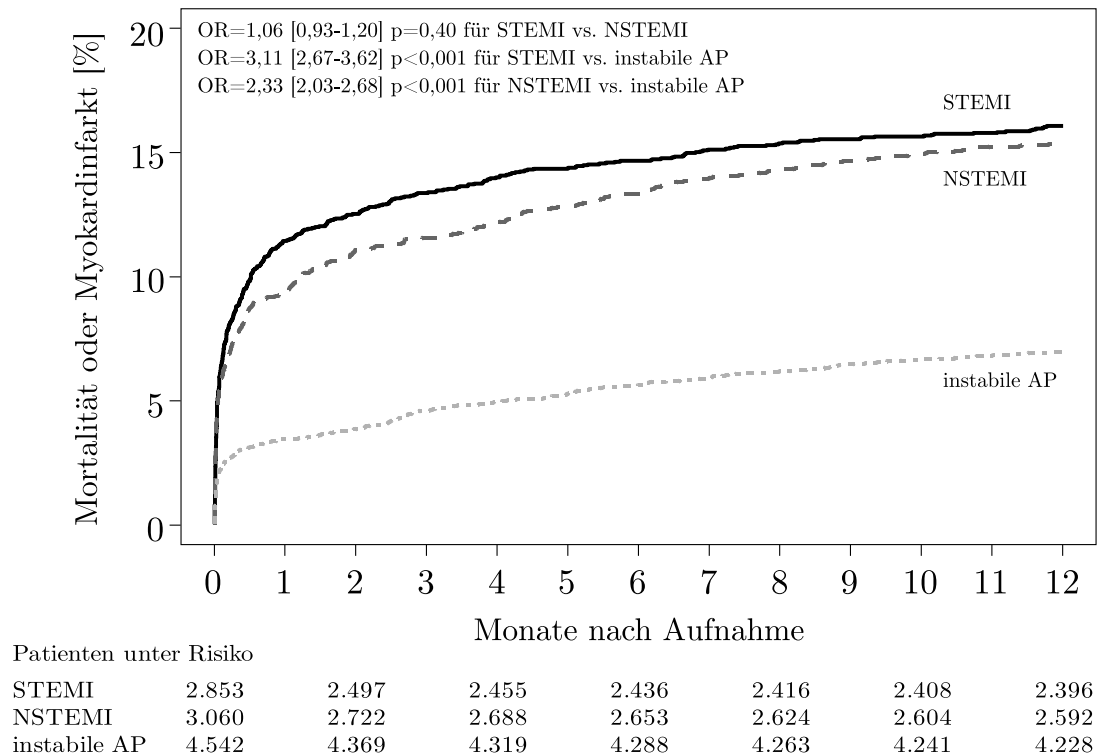


Abbildung 4.2.: Kaplan-Meier-Kurven des kombinierten Endpunkts Tod oder Myokardinfarkt

Zur Beurteilung des frühen und späten relativen Mortalitätsrisikos wurde eine Landmark-Analyse mit einer vordefinierten Landmarke nach einem Monat durchgeführt. Einen Monat nach dem primären Ereignis lebten noch 2 573 Patienten mit STEMI, 2 863 Patienten mit NSTEMI und 4 461 Patienten mit instabiler Angina pectoris. Im Zeitraum zwischen einem und zwölf Monaten nach dem Akutereignis verstarben 110 Patienten aus der Gruppe mit STEMI, 169 Patienten mit NSTEMI und 139 Patienten mit instabiler Angina pectoris (Kaplan-Meier-Schätzungen entsprechend 4,3 %, 6,0 % und 3,1 % für STEMI, NSTEMI und instabile Angina pectoris; OR=0,72, 95 % CI 0,56-0,91, p=0,007 für STEMI vs. NSTEMI, OR=1,38, 95 % CI 1,08-1,77, p=0,01 für STEMI vs. instabile Angina pectoris und OR=1,93, 95 % CI 1,54-2,40, p<0,001 für NSTEMI vs. instabile Angina pectoris (siehe Abbildung 4.3 auf der nächsten Seite)).

4. Ergebnisse

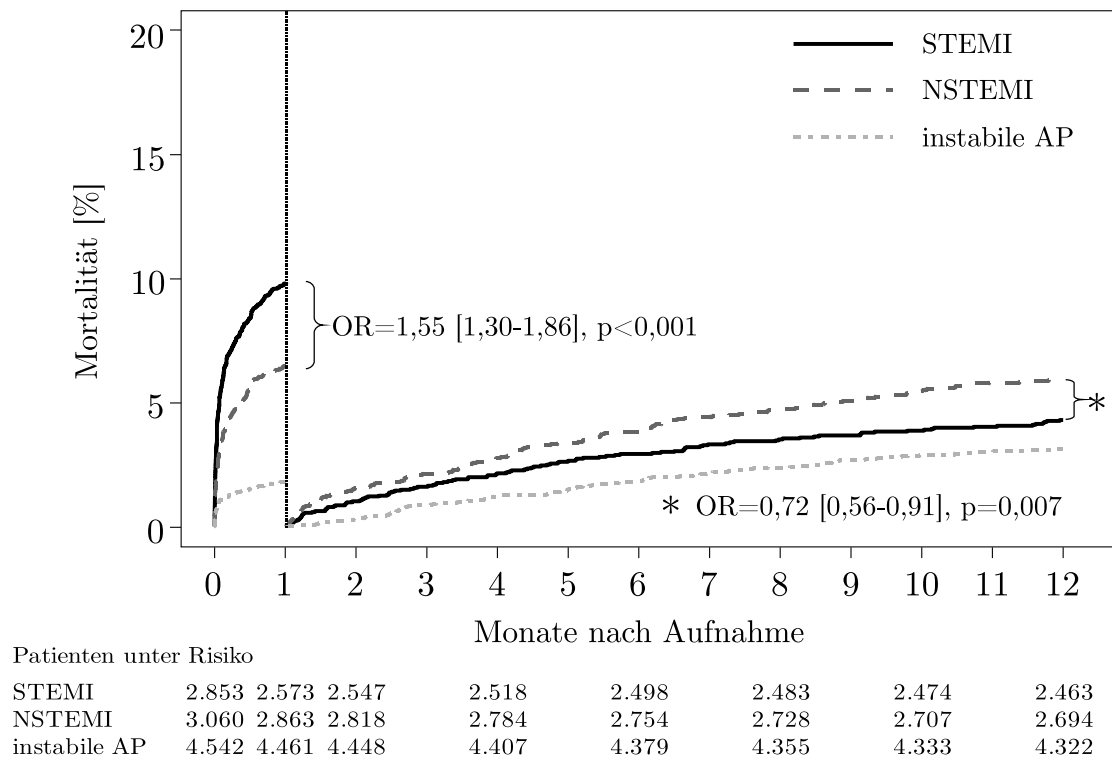


Abbildung 4.3.: Landmark-Analyse des frühen und späten Mortalitätsrisikos

4.4. Ergebnisse der multivariaten Analyse

Zur Ermittlung der unabhängigen Prädiktoren der 1-Jahres-Mortalität wurde das Cox Proportional Hazards Model verwendet. Dieses Modell beinhaltete folgende Variablen:

- Alter
- Geschlecht
- Diabetes mellitus
- arterielle Hypertonie
- Nikotinkonsum

4. Ergebnisse

Tabelle 4.4.: Unabhängige Prädiktoren der 1-Jahres-Mortalität

Variable	Hazard Ratio [95 % Konfidenzintervall]	p-Wert
kardiogener Schock	6,65 [5,27-8,40]	<0,001
Alter (pro Zunahme um 10 Jahre)	1,62 [1,47-1,79]	<0,001
weibliches Geschlecht	1,31 [1,07-1,61]	0,009
Diabetes mellitus	1,22 [1,01-1,49]	0,040
Kreatinin (pro Zunahme um 1 mg/dl)	1,12 [1,09-1,14]	<0,001
Mehrf Gefäßerkrankung	1,65 [1,23-2,22]	<0,001
LV Ejektionsfraktion (pro Abnahme um 10%)	1,78 [1,54-2,04]	<0,001
TIMI Flussgrad postinterventionell (0 vs. 3)	3,03 [2,22-4,00]	<0,001
STEMI vs. instabile AP	1,56 [1,13-2,14]	<0,001
NSTEMI vs. instabile AP	1,72 [1,30-2,29]	<0,001
STEMI vs. NSTEMI	0,90 [0,73-1,13]	0,366

- Hypercholesterinämie
- Kreatinin
- Schweregrad der koronaren Herzerkrankung
- Zustand nach Myokardinfarkt
- Zustand nach Bypass-Operation
- linksventrikuläre Ejektionsfraktion
- TIMI-Flussgrad vor und nach Intervention
- Einteilung in die verschiedenen klinischen Erscheinungsformen des akuten Koronarsyndroms (STEMI, NSTEMI und instabile Angina pectoris).

4. Ergebnisse

Die Ergebnisse der multivariaten Analyse sind in Tabelle 4.4 auf der vorherigen Seite aufgeführt. Nach Berücksichtigung möglicher Störgrößen war das Mortalitätsrisiko der Patienten mit STEMI und NSTEMI gegenüber denen mit instabiler Angina pectoris signifikant erhöht. Keinen signifikanten Unterschied gab es hingegen im Vergleich der Gruppen von Patienten mit STEMI und denen mit NSTEMI.

5. Diskussion

Auf Grundlage der Daten eines großen prospektiven Registers wurde in der vorliegenden Studie der Zusammenhang zwischen den verschiedenen klinischen Erscheinungsformen des akuten Koronarsyndroms und der 1-Jahres-Mortalität untersucht, wobei die Diagnose eines ACS mittels Koronarangiographie gesichert wurde. Eine weitere Besonderheit dieser Studie besteht darin, dass alle Patienten einer frühen invasiven Behandlung, zum größten Teil mit koronarer Stentimplantation, zugeführt wurden, wodurch ein potentieller Einfluss auf die Prognose dieser Patienten durch Ungleichheiten in der Behandlung ausgeschlossen wurde. Die wichtigsten Erkenntnisse dieser Studie waren:

1. Die klinischen Erscheinungsformen des akuten Koronarsyndroms als STEMI, NSTEMI und instabile Angina pectoris zeigten signifikante Unterschiede hinsichtlich der 30-Tages- und 1-Jahres-Mortalität, wobei die nicht adjustierte Sterblichkeit am höchsten bei Patienten mit STEMI und am niedrigsten bei denen mit instabiler Angina pectoris war.
2. Es zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der zeitlichen Verteilung der Todesfälle in den entsprechenden Untergruppen des akuten Koronarsyndroms. Frühe Todesfälle innerhalb der ersten 30 Tage zeigten sich vorwiegend bei Patienten mit STEMI, während späte Todesfälle (ab einem Monat bis zu einem Jahr) signifikant häufiger bei Patienten mit NSTEMI auftraten als bei solchen mit STEMI oder instabiler Angina pectoris.

5. Diskussion

3. Nach Berücksichtigung des Ausmaßes des kardiovaskulären Risikos für jede Form des akuten Koronarsyndroms zeigten sich für das Risiko, innerhalb eines Jahres zu versterben, keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit STEMI und NSTEMI; Patienten in diesen Gruppen hatten jedoch weiterhin ein erhöhtes Risiko im Vergleich zu denen mit instabiler Angina pectoris.

Frühere Studien zeigten große Unterschiede zwischen nicht-invasiver und invasiver Therapie und wiesen einen ausgeprägten Selektionsbias bei der Anwendung dieser Behandlungsmöglichkeiten bei den verschiedenen Formen des akuten Koronarsyndroms nach (8, 15, 26, 38). In der vorliegenden Studie wurde die Möglichkeit unterschiedlicher Einflüsse der Behandlung auf die Prognose ausgeschaltet, da alle Patienten einer frühen invasiven Therapie zugeführt wurden, die erwiesenermaßen das Überleben bei Patienten mit STEMI (44), NSTEMI (5, 21) und instabiler Angina pectoris (15) verbessert. Zudem zeigt eine kürzlich erschienene Studie, dass die Herzinsuffizienz- und Mortalitätsraten während des Krankenhausaufenthaltes bei Patienten mit ACS ebenso wie die 6-Monats-Mortalität über die letzten Jahre signifikant abgenommen haben, was wenigstens zum Teil auf den stark zunehmenden Einsatz einer primären PCI bei diesen Patienten zurückzuführen sein dürfte (12).

Da ein STEMI verglichen mit einem NSTEMI und der instabilen Angina pectoris mit dem größten Ausmaß an ischämischer Schädigung verbunden ist, hatte die Gruppe der Patienten mit STEMI erwartungsgemäß den höchsten Anteil an kardiogenen Schocks. Daher ist es nicht verwunderlich, dass diese Patienten im Vergleich die höchsten Frühmortalitätsraten aufwiesen. Wie kürzlich berichtet wurde, haben hingegen Patienten mit kardiogenem Schock, die die ersten 30 Tage nach STEMI überleben, eine günstige Prognose, die sich mit jährlichen Mortalitätsraten von 2-4% denen von Patienten ohne Schock annähert (35). Im Hinblick auf die Mortalität von Patienten mit NSTEMI liefert die vorliegende Arbeit einige

5. Diskussion

wichtige Beobachtungen: In Übereinstimmung mit früheren Studien fand sich bei Patienten mit NSTEMI signifikant häufiger ein ungünstigeres kardiovaskuläres Risikoprofil als bei Patienten, die sich mit einem STEMI oder instabiler Angina pectoris präsentierten. Dies umfasste ein höheres Alter, einen häufiger vorliegenden Diabetes mellitus und einen höheren Anteil an Patienten mit Hypercholesterinämie. Das auf diese Weise erhöhte Risiko mag ein wichtiger Grund sein für die Tatsache, dass diese Patienten im Vergleich zu Patienten mit STEMI bei Langzeitbeobachtungen bis zu zehn Jahren eine erhöhte Mortalität aufweisen (1). Vor allem bei älteren Patienten mit akutem Koronarsyndrom wird die Sterblichkeit während der Nachbeobachtungszeit auf Reinfarkte und eine Herzinsuffizienz zurückgeführt (29, 37). Die Erkenntnis, dass es bei Patienten mit NSTEMI in der Zeit zwischen einem Monat und einem Jahr nach dem Akutereignis signifikant häufiger zu Myokardinfarkten kam, legt die Vermutung nahe, dass Myokardinfarkte ein entscheidender Faktor für die in dieser Gruppe erhöhte Rate an Spätmortalität sind.

Frühere Studien haben gezeigt, dass die Ergebnisse der Angiographie wichtige prognostische Informationen liefern (6, 13, 23, 24, 34). In diesem Zusammenhang bedeutsam ist die Tatsache, dass in dieser Studie Patienten mit NSTEMI eine ausgedehntere koronare Herzerkrankung aufwiesen, der Durchmesser der Gefäße mit Zielläsionen geringer war und die Läsionen weiter distal gelegen waren. Diese Tatsache könnte ebenfalls Auswirkungen auf die Pathophysiologie eines NSTEMI haben, da die Ergebnisse einer kürzlich veröffentlichten Studie darauf hindeuten, dass weiter distal gelegene Läsionen nach einem thrombotischen Verschluss eher zu einer spontanen Reperfusion neigen (22). Im Gegensatz zu Patienten mit STEMI, bei denen die Mortalitätsrate innerhalb des ersten Monats nach PCI höher war, kam es bei Patienten mit NSTEMI zu höheren Raten im Zeitraum zwischen einem Monat und einem Jahr nach Intervention. Wichtige Faktoren dieses erhöhten Risikos bei Patienten mit NSTEMI im Vergleich zu anderen ACS-

5. Diskussion

Patienten könnten das weiterhin bestehende erhöhte demographische Risiko und das angiographische kardiovaskuläre Risiko sein.

Eine weitere Beobachtung dieser Studie betrifft das Verteilungsmuster der 1-Jahres-Mortalität innerhalb der Untergruppen des ACS. Aktuell wird diskutiert, ob STEMI und NSTEMI eigenständige Krankheitsentitäten darstellen oder nicht (26, 31). Auf Grundlage der Daten des OPERA-Registers kamen Montalescot et al. zu dem Schluss, dass STEMI und NSTEMI trotz Unterschieden in der Versorgung Ähnlichkeiten aufweisen hinsichtlich ihrer Prognose und der unabhängigen Variablen des Verlaufs (26). Andere Forscher vermuten verschiedene pathologische Mechanismen hinter den klinischen Erscheinungsformen STEMI und NSTEMI (31) und dass manche Patienten dazu neigen könnten, wiederholt okklusive Thromben und damit einen STEMI zu entwickeln, während andere Patienten nichtokklusive Thromben und einen NSTEMI entwickeln (32). Ausgehend vom Verlauf der Mortalitätskurve und des unadjustierten geschätzten Mortalitätsrisikos über ein Jahr zeigten unsere Daten, dass die 1-Jahres-Sterblichkeit bei Patienten mit STEMI leicht erhöht war im Vergleich zu solchen mit NSTEMI. Nach Berücksichtigung verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren in der multivariaten Analyse waren diese Unterschiede aber nicht mehr signifikant; vielmehr zeigte eine Tendenz hin zu einer höheren Sterblichkeit bei Patienten mit NSTEMI, dass sich STEMI und NSTEMI zumindest in Bezug auf die Prognose sehr ähnlich sind.

Im Hinblick auf die Gruppe der Patienten mit instabiler Angina pectoris zeigt die vorliegende Studie, dass diese im ersten Jahr nach PCI ein geringes Mortalitätsrisiko aufweist, das signifikant niedriger ist als bei der Gruppe der Patienten mit STEMI oder NSTEMI. Daher machen unsere Daten deutlich, dass Ergebnisse über die Wirksamkeit neuartiger Behandlungen oder die Beurteilung der Prognose von Patienten mit NSTEMI oder instabiler Angina pectoris in Studien, in denen diese Formen als NSTEMI-ACS zusammengefasst werden (8, 17, 38), irreführend sein könnten, da diesen beiden Gruppen vermutlich systematische Unterschiede

5. Diskussion

zugrunde liegen, die das Therapieansprechen oder die Prognose maßgeblich beeinflussen. Wie in der ISAR-REACT 2-Studie bei Patienten mit NSTEMI-ACS gezeigt wurde, profitierten nur Patienten mit NSTEMI, nicht aber solche mit instabiler Angina pectoris von einer antithrombotischen Therapie mit Abciximab im Rahmen einer dringlichen PCI (17). Im Hinblick auf das Ergebnis und das Ansprechen auf die Therapie zeigten sich größere Übereinstimmungen zwischen Patienten mit instabiler Angina pectoris und solchen mit stabiler koronarer Herzerkrankung, die sich einer elektiven PCI unterzogen, als solchen mit NSTEMI (18). Es darf spekuliert werden, ob diese Unterschiede im Ansprechen und in der Prognose zwischen Patienten mit NSTEMI und instabiler Angina pectoris die bestehenden Kontroversen hinsichtlich des richtigen Zeitpunkts einer frühen PCI (25, 28, 41) bei Patienten mit NSTEMI-ACS erklären können. In Anbetracht der Bedeutung, die periinterventionelle Blutungen für die Mortalität haben (27), könnten niedrigere Raten an Blutungen bei Patienten mit instabiler Angina pectoris ein Faktor sein, der die geringe Mortalität in dieser Patientengruppe erklärt.

Einige der Beobachtungen bezüglich des Ausmaßes des kardiovaskulären Risikos und der Verläufe in den einzelnen Untergruppen des akuten Koronarsyndroms dürften klinische Bedeutung haben. Obwohl Patienten mit STEMI und NSTEMI offenbar unterschiedliche kardiovaskuläre Risikoprofile aufweisen – wobei ein ungünstigeres Profil bei Patienten mit NSTEMI zu finden ist – scheinen die Ergebnisse wie z. B. bei der 1-Jahres-Mortalität in beiden Gruppen relativ ähnlich zu sein. Hingegen zeigen sich bei Patienten mit NSTEMI und instabiler Angina pectoris signifikante Unterschiede hinsichtlich der Ergebnisse, obwohl die Patienten in diesen Gruppen ein ähnliches Risikoprofil aufweisen. Diese vergleichende Analyse von kardiovaskulärem Risiko und Verlauf bei Patienten mit ACS zeigt, dass das klinische Bild selbst, also die Erscheinungsform des akuten Koronarsyndroms, eine wichtige prognostische Bedeutung hat. Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen die Ansicht, dass NSTEMI-ACS eine heterogene Gruppe von Patienten umfasst, die

5. Diskussion

auffallende Unterschiede sowohl im Hinblick auf das Ansprechen auf eine Therapie als auch im klinischen Verlauf aufweisen, und unterstreichen damit die Notwendigkeit, diese Patienten in die Gruppen NSTEMI und instabile Angina pectoris zu unterteilen. Diese Strategie könnte weitreichende therapeutische Konsequenzen haben. Konkret bedeutet dies, dass Patienten mit NSTEMI wohl eine ähnliche therapeutische Strategie benötigen wie Patienten mit STEMI sowohl im Hinblick auf die eingesetzten Mittel (mechanische Reperfusion) als auch deren unverzügliche Anwendung (so früh wie möglich).

Obwohl alle in diesem Register eingeschlossenen Patienten mit einer invasiven Strategie, die auf einer PCI basierte, behandelt wurden, könnte die Weiterentwicklung der Behandlungsmodalitäten – wie z. B. der Einsatz medikamentenbeschichteter Stents, neuer antithrombotischer Medikamente und die Ausweitung der dualen Thrombozytenhemmenden Therapie auf bis zu ein Jahr nach PCI – im Verlauf der Studie Auswirkungen auf die Wirksamkeit der invasiven Behandlung gehabt haben. Da aber die primäre Zielsetzung dieser Studie ein Vergleich des klinischen Verlaufs über alle Untergruppen des akuten Koronarsyndroms war und Patienten fortlaufend in das Register eingeschlossen wurden, ist es unwahrscheinlich, dass eine derartige Weiterentwicklung der Therapie den klinischen Verlauf bei den einzelnen Untergruppen auf unterschiedliche Weise beeinflusst hat.

Zusammenfassend zeigten die Daten dieses großen prospektiven Registers, dass das klinische Erscheinungsbild bei Patienten mit ACS die 1-Jahres-Mortalität beeinflusst, wobei die nicht adjustierte Sterblichkeit am höchsten ist bei Patienten mit STEMI und am niedrigsten bei Patienten mit instabiler Angina pectoris. Nach Berücksichtigung des Ausmaßes des mit jeder Form des ACS verbundenen kardiovaskulären Risikos wurden die Unterschiede zwischen STEMI und NSTEMI hinsichtlich der 1-Jahres-Mortalität kleiner; beide Formen hatten aber ein weiterhin erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten mit instabiler Angina pectoris. Diese Daten legen den dringenden Schluss nahe, dass die momenta-

5. *Diskussion*

ne Praxis, NSTEMI und instabile Angina pectoris als eine einheitliche Gruppe innerhalb des ACS anzusehen, nicht gerechtfertigt ist und künftige Studien zu Behandlungsstrategien zwischen diesen beiden Krankheitsentitäten unterscheiden sollten.

6. Zusammenfassung

Hintergrund: Ziel der Studie war es, den Zusammenhang zwischen klinischer Erscheinungsform bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS), die einer frühen perkutanen Koronarintervention (PCI) zugeführt wurden, und dem klinischen Verlauf zu untersuchen.

Methoden: Im Rahmen dieses prospektiven Registers unterzogen sich zwischen September 1997 und Dezember 2006 insgesamt 10 455 Patienten mit ACS einer frühen PCI an einem Universitätskrankenhaus. Indikation für eine PCI waren ein ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI; n=2 853), ein Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI; n=3 060) und eine instabile Angina pectoris (n=4 542). Primärer Endpunkt der Studie war die 1-Jahres-Mortalität.

Ergebnisse: Innerhalb eines Jahres kam es zu insgesamt 976 Todesfällen; davon entfielen auf die Gruppe der Patienten mit STEMI 390, der Patienten mit NSTEMI 366 Todesfälle und in der Gruppe mit instabiler Angina pectoris kam es zu 220 Todesfällen (Mortalität nach der Kaplan-Meier-Methode entsprechend 13,7%, 12,0% und 4,8%; odds ratio [OR]=1,17, 95% Konfidenzintervall [CI] 1,01-1,35, p=0,031 für STEMI vs. NSTEMI; OR=3,00, 95% CI 2,56-3,51, p<0,001 für STEMI vs. instabile Angina pectoris und OR=2,58, 95% CI 2,20-3,04, p<0,001 für NSTEMI vs. instabile Angina pectoris). Das Cox Proportional Hazards Model zeigte, dass die klinische Erscheinungsform ein unabhängiger Prädiktor der 1-Jahres-Mortalität war (hazard ratio [HR]=0,90, 95% CI 0,73-1,13, p=0,366 für

6. Zusammenfassung

STEMI vs. NSTEMI; HR=1,56, 95 % CI 1,13-2,14, $p < 0,001$ für STEMI vs. instabile Angina pectoris; HR=1,72, 95 % CI 1,30-2,29, $p < 0,001$ für NSTEMI vs. instabile Angina pectoris).

Schlussfolgerung: Diese Studie zeigt, dass das klinische Erscheinungsbild bei Patienten mit ACS die 1-Jahres-Mortalität beeinflusst, wobei die nicht adjustierte Sterblichkeit am höchsten ist bei Patienten mit STEMI und am niedrigsten bei Patienten mit instabiler Angina pectoris. Diese Daten legen den dringenden Schluss nahe, dass die momentane Praxis, NSTEMI und instabile Angina pectoris als eine einheitliche Gruppe innerhalb des ACS anzusehen, nicht gerechtfertigt ist und künftige Studien über Behandlungsstrategien zwischen diesen beiden Krankheitsentitäten unterscheiden sollten.

7. Summary

Objectives: The objective of this study was to assess the relationship between presentation pattern and mortality in patients with acute coronary syndromes (ACS) undergoing early percutaneous coronary intervention (PCI).

Methods: This prospective registry included 10 455 patients with ACS undergoing early PCI between September 1997 and December 2006 in 2 tertiary hospitals. Indication for PCI was ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI; n=2 853), non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI; n=3 060) and unstable angina (n=4 542). The primary outcome was 1-year mortality.

Results: At 1 year there were 976 deaths, of which 390 occurred in patients with STEMI, 366 in patients with NSTEMI and 220 in patients with unstable angina (Kaplan-Meier estimates of mortality 13.7%, 12.0% and 4.8% respectively; odds ratio [OR]=1.17, 95% confidence interval [CI] 1.01-1.35, p=0.031 for STEMI vs. NSTEMI; OR=3.00, 95% CI 2.56-3.51, p<0.001 for STEMI vs. unstable angina, and OR=2.58, 95% CI 2.20-3.04, p<0.001 for NSTEMI vs. unstable angina). In the Cox proportional hazards model ACS form was an independent correlate of 1-year mortality (Hazard Ratio [HR]=0.90, 95% CI 0.73-1.13, p=0.366 for STEMI vs. NSTEMI; HR=1.56, 95% CI 1.13-2.14, p<0.001 for STEMI vs. unstable angina; HR=1.72, 95% CI 1.30-2.29, p<0.001 for NSTEMI vs. unstable angina).

7. Summary

Conclusions: Presentation pattern affects 1-year mortality in patients with ACS, with unadjusted mortality being highest in patients with STEMI and lowest in patients with unstable angina. These data strongly suggest that current consideration of NSTEMI and unstable angina within a unitary group of ACS is not justified and future studies on treatment strategies should distinguish between these two pathologies.

Literaturverzeichnis

- [1] Allen LA, O'Donnell CJ, Camargo CA, Giugliano RP und Lloyd-Jones DM: Comparison of long-term mortality across the spectrum of acute coronary syndromes. *American Heart Journal* 151 (2006): 1065–71.
- [2] Alpert JS, Thygesen K, Antman E und Bassand JP: Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 36 (2000): 959–69.
- [3] Babuin L und Jaffe AS: Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal De l'Association Medicale Canadienne* 173 (2005): 1191–202.
- [4] Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KAA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L und Wijns W: Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *European Heart Journal* 28 (2007): 1598–1660.
- [5] Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL und Askari AT: Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *Journal of the American College of Cardiology* 48 (2006): 1319–25.

- [6] Bugiardini R, Manfrini O und de Ferrari GM: Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Archives of Internal Medicine* 166 (2006): 1391–5.
- [7] Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D und Ludbrook P: Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 76 (1987): 142–54.
- [8] Collinson J, Flather MD, Fox KA, Findlay I, Rodrigues E, Dooley P, Ludman P, Adgey J, Bowker TJ und Mattu R: Clinical outcomes, risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK (PRAIS-UK). *European Heart Journal* 21 (2000): 1450–7.
- [9] Falk E, Shah PK und Fuster V: Coronary plaque disruption. *Circulation* 92 (1995): 657–71.
- [10] Fox KAA, Cokkinos DV, Deckers J, Keil U, Maggioni A und Steg G: The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. European Network for Acute Coronary Treatment. *European Heart Journal* 21 (2000): 1440–9.
- [11] Fox KAA, Goodman SG, Anderson FA, Granger CB, Moscucci M, Flather MD, Spencer F, Budaj A, Dabbous OH und Gore JM: From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *European Heart Journal* 24 (2003): 1414–24.

- [12] Fox KAA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA, Granger CB, Flather MD, Budaj A, Quill A und Gore JM: Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 297 (2007): 1892–900.
- [13] Freeman MR, Williams AE, Chisholm RJ und Armstrong PW: Intracoronary thrombus and complex morphology in unstable angina. Relation to timing of angiography and in-hospital cardiac events. *Circulation* 80 (1989): 17–23.
- [14] Fuster V: Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 90 (1994): 2126–46.
- [15] Goldberg RJ, Currie K, White K, Brieger D, Steg PG, Goodman SG, Dabbous O, Fox KAA und Gore JM: Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *The American Journal of Cardiology* 93 (2004): 288–93.
- [16] Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JGP, Verheugt FWA, Cornel JH und de Winter RJ: Long-term outcome after an early invasive versus selective invasive treatment strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and elevated cardiac troponin T (the ICTUS trial): a follow-up study. *Lancet* 369 (2007): 827–35.
- [17] Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schühlen H, Dirschinger J, Berger PB und Schömig A: Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 295 (2006): 1531–8.

- [18] Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dirschinger J, Dotzer F, ten Berg JM, Neumann FJ, Bollwein H, Volmer C, Gawaz M, Berger PB und Schömig A: A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *The New England Journal of Medicine* 350 (2004): 232–8.
- [19] Keeley EC, Boura JA und Grines CL: Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *The Lancet* 361 (2003): 13–20.
- [20] Kerensky RA, Wade M, Deedwania P, Boden WE und Pepine CJ: Revisiting the culprit lesion in non-Q-wave myocardial infarction. Results from the VANQWISH trial angiographic core laboratory. *Journal of the American College of Cardiology* 39 (2002): 1456–63.
- [21] Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E und Wallentin L: 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet* 368 (2006): 998–1004.
- [22] Leibowitz D, Gerganski P, Nowatzky J, Weiss AT und Rott D: Relation of spontaneous reperfusion in ST-elevation myocardial infarction to more distal coronary culprit narrowings. *The American Journal of Cardiology* 101 (2008): 308–10.
- [23] Lichtlen PR, Bargheer K und Wenzlaff P: Long-term prognosis of patients with anginalike chest pain and normal coronary angiographic findings. *Journal of the American College of Cardiology* 25 (1995): 1013–8.
- [24] Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P und Wallentin L: Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease:

- a FRISC II substudy. *Journal of the American College of Cardiology* 38 (2001): 979–86.
- [25] Mehta RH, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack CV, Brindis RG, Smith SC, Harrington RA, Fintel D, Fraulo ES, Califf RM, Gibler WB, Ohman EM und Peterson ED: Recent trends in the care of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: insights from the CRUSADE initiative. *Archives of Internal Medicine* 166 (2006): 2027–34.
- [26] Montalescot G, Dallongeville J, van Belle E, Rouanet S, Baulac C, Degrandart A und Vicaud E: STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). *European Heart Journal* 28 (2007): 1409–17.
- [27] Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J, Seyfarth M, Neumann FJ, Schömig A und Kastrati A: Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *Journal of the American College of Cardiology* 51 (2008): 690–7.
- [28] Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, Schmitt C, Seyfarth M, Dirschinger J und Schömig A: Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment (‘cooling-off’ strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 290 (2003): 1593–9.
- [29] Nicod P, Gilpin E, Dittrich H, Polikar R, Hjalmarson A, Blacky AR, Henning H und Ross J: Short- and long-term clinical outcome after Q wave and non-Q wave myocardial infarction in a large patient population. *Circulation* 79 (1989): 528–36.

- [30] Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern SM, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lloyd-Jones D, McDermott M, Meigs J, Moy C, Nichol G, O'Donnell C, Roger V, Sorlie P, Steinberger J, Thom T, Wilson M und Hong Y: Heart disease and stroke statistics–2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 117 (2008): e25–146.
- [31] Rott D und Leibowitz D: STEMI and NSTEMI are two distinct pathophysiological entities. *European Heart Journal* 28 (2007): 2685; author reply 2685.
- [32] Rott D, Weiss AT, Chajek-Shaul T und Leibowitz D: ST-deviation patterns in recurrent myocardial infarctions. *The American Journal of Cardiology* 98 (2006): 10–3.
- [33] Sandler H und Dodge HT: The use of single plane angiocardiograms for the calculation of left ventricular volume in man. *American Heart Journal* 75 (1968): 325–34.
- [34] Sharma GV, Deupree RH, Luchi RJ und Scott SM: Identification of unstable angina patients who have favorable outcome with medical or surgical therapy (eight-year follow-up of the Veterans Administration Cooperative Study). *The American Journal of Cardiology* 74 (1994): 454–8.
- [35] Singh M, White J, Hasdai D, Hodgson PK, Berger PB, Topol EJ, Califf RM und Holmes DR: Long-term outcome and its predictors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated by shock: insights from the GUSTO-I trial. *Journal of the American College of Cardiology* 50 (2007): 1752–8.
- [36] Statistisches Bundesamt Deutschland: Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland 2008. Wiesbaden (2008): 247–8.

- [37] Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, López-Sendón J, Budaj A, Goldberg RJ, Klein W und Anderson FA: Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation* 109 (2004): 494–9.
- [38] Steg PG, Iung B, Feldman LJ, Maggioni AP, Keil U, Deckers J, Cokkinos D und Fox KAA: Determinants of use and outcomes of invasive coronary procedures in acute coronary syndromes: results from ENACT. *European Heart Journal* 24 (2003): 613–22.
- [39] The TIMI Study Group: Definitions Used In TIMI Trials. (2008): <http://www.timi.org>. Abgerufen am 15.10.2008.
- [40] Thygesen K, Alpert JS und White HD: Universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 50 (2007): 2173–95.
- [41] van de Werf F, Gore JM, Avezum A, Gulba DC, Goodman SG, Budaj A, Brieger D, White K, Fox KAA, Eagle KA und Kennelly BM: Access to catheterisation facilities in patients admitted with acute coronary syndrome: multinational registry study. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 330 (2005): 441.
- [42] World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva (1999): 3–6.
- [43] World Health Organization: The Atlas of Heart Disease and Stroke. Geneva (2004): 46–9.
- [44] Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, van't Hof AW und Suryapranata H: Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine* 341 (1999): 1413–9.

A. Veröffentlichung

Ergebnisse dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Ndrepepa G, Mehilli J, Schulz S, Iijima R, Keta D, Byrne RA, Pache J, Seyfarth M, Schömig A, Kastrati A: Patterns of Presentation and Outcomes of Patients with Acute Coronary Syndromes. *Cardiology* 113 (2009): 198-20

B. Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name: Torben Spangenberg
Geburtsdatum: 02. November 1982 in Stuttgart
Familienstand: ledig

AUSBILDUNG

06/2009 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note: 1,50
10/2004-05/2009 Medizinstudium, klinischer Abschnitt
Technische Universität München
09/2004 Ärztliche Vorprüfung, Note: 2,00
10/2002-09/2004 Medizinstudium, vorklinischer Abschnitt
Ludwig-Maximilians-Universität München
06/2002 Abitur, Note: 1,4
09/1993-06/2002 Wilhelmsgymnasium, München

PRAKTISCHES JAHR

06/2008-07/2008 Kardiologie, Intensivstation: Deutsches Herzzentrum München
04/2008-05/2008 Kardiologie: Toronto East General Hospital, Toronto, Kanada
02/2008-04/2008 Neurologie: Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australien
12/2007-02/2008 Neurologie: National Neuroscience Institute, Singapur
08/2007-12/2007 Unfallchirurgie, Viszeralchirurgie, chirurgische Intensivstation:
Klinikum Schwabing, München

B. Lebenslauf

FAMULATUREN

- 03/2007-04/2007 Unfallchirurgie: Klinikum Bogenhausen, München
08/2006 Gefäßchirurgie: Klinikum rechts der Isar der TU München
03/2006 Onkologie: Ospedale San Camillo-Forlanini, Rom, Italien
02/2005-03/2005 Kardiologie: Klinikum Bogenhausen, München

PFLEGEPRAKTIKUM

- 07/2003-08/2003 u. Neurologie: Klinikum rechts der Isar der TU München
02/2003-03/2003

WAHLFÄCHER

Herzchirurgie, Endokrinologie, Gefäßchirurgie

KENNTNISSE & FÄHIGKEITEN

SPRACHEN

- Englisch: Cambridge Certificate of Proficiency in English; Grade A (06/2007)
Italienisch: Grundkenntnisse
Französisch: Grundkenntnisse
Latinum
Graecum

EDV

Windows XP, Mac OS X, MS Office, LyX, Adobe Photoshop