

Diplomarbeit

**Evaluation des „All-comer“ Konzeptes im Rahmen
der Perkutanen Koronarintervention**

eingereicht von

Felix Pucher

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Kardiologie

unter der Anleitung von

Univ. FA Priv.-Doz. Dr. med. Gabor Toth-Gayor, PhD.

und

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Robert Zweiker

Graz, am 14.09.2020

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 14.09.2020

Felix Pucher eh

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken. Ohne deren endlosen Unterstützung und Motivation von Anfang an ich dieses Studium nicht hätte meistern können. Vielen Dank Mama und Papa!

Ebenso möchte ich mich bei meinem Bruder Oskar bedanken, der mich in meinen Bemühungen stets motivierte und bestärkte.

Ein großer Dank gilt auch meiner Freundin Johanna, welche mein Leben mit ihrer liebevollen Art bereichert und mir in jeder Lebenslage den Rücken stärkt.

Meinen Betreuern Univ. FA Priv.-Doz. Dr. med. Gabor Toth-Gayor PhD. und Univ.-Prof. Dr. med. univ. Robert Zweiker gilt ein besonderer Dank. Sie haben es mir ermöglicht, diese Diplomarbeit zu schreiben und unterstützten mich sehr geduldig und bemüht bei der Erstellung dieser.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	ii
Inhaltsverzeichnis	iii
Abkürzungen und deren Erklärung.....	v
Glossar	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	x
Zusammenfassung	xi
Abstract.....	xiii
1 Einleitung.....	1
1.1 Funktion des Herzkreislaufsystems.....	1
1.2 Die KoronargefäÙe	3
1.2.1 Anatomie der Koronarien.....	3
1.2.2 Physiologie der Koronarien.....	4
1.3 Koronare Herzkrankheit	5
1.3.1 Definition.....	5
1.3.2 Epidemiologie	6
1.3.3 Ätiologie	6
1.3.4 Pathogenese/Pathophysiologie	9
1.3.5 Klinik	12
1.4 Akutes Koronarsyndrom.....	14
1.4.1 Definition.....	14
1.4.2 Definition des Myokardinfarkts.....	15
1.4.3 Klassifikation des Myokardinfarkts.....	15
1.4.4 Diagnostik	18
1.4.5 ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI).....	19
1.4.6 Nicht-ST-Strecken-Hebungs-ACS (NSTEACS).....	20
1.4.7 Therapie.....	21
1.5 Herzkatheter und Koronarangiographie	25
1.5.1 Allgemeines	25
1.5.2 Historische Entwicklung.....	25
1.5.3 Aktueller Stand	27
1.5.4 Perkutane Koronare Intervention (PCI)	29
1.6 Ballondilatation und Stents.....	31
1.6.1 Verschiedene Stentarten	31

1.6.2	Stents, die bei der TARGET AC-Studie verglichen werden.....	32
2	Material und Methoden.....	35
2.1	<i>Studiendesign</i>	35
2.2	<i>Einschlusskriterien</i>	35
2.3	<i>Ausschlusskriterien</i>	36
3	Ergebnisse – Resultate	37
3.1	<i>Datenerhebung</i>	37
3.2	<i>Datenauswertung</i>	38
3.2.1	Statistik	38
3.2.2	Studienpopulation	39
3.2.3	Einschluss der ProbandInnen in die TARGET-AC Studie	40
3.2.4	Klinische Merkmale der EG-Gruppe im Vergleich zur NEG-Gruppe ...	41
3.2.5	Angiografische und prozedurale Merkmale der EG-Gruppe im Vergleich NEG-Gruppe.....	43
4	Diskussion	46
4.1	<i>Interpretation der Ergebnisse</i>	46
4.2	<i>TARGET-AC</i>	49
4.2.1	Ergebnisse.....	49
4.3	<i>Fazit</i>	51
5	Literaturverzeichnis	52
6	Anhang	60

Abkürzungen und deren Erklärung

Abb.	Abbildung
BMI	body mass index (Körpermasseindex)
bzw.	beziehungsweise
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
d.h.	das heißt
dL	deziliter
H ⁺	Wasserstoff
i.e.	id est (das heißt)
i.v.	intravenöse Injektion
K ⁺	Kalium
mg	milligram
mm	millimeter
mV	millivolt
NO	Stickstoffmonoxid
O ₂	Sauerstoff
vs.	versus
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z.B.	zum Beispiel
µg	Mikrogramm
µm	Mikrometer

Glossar

A.	Arteria (Plural Aa.Arteriae)
ACS	acute coronary syndrome (Akutes Koronarsyndrom)
AP	Angina pectoris
ATP	Angiotensintri-phosphat
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
aVR	augmented voltage right (verstärkte Spannung rechts)
BMS	Bare Metal Stent (blanker Metallstent)
CABG	coronary artery bypass graft (Koronararterielle Bypass-Operation)
CCS	Canadian Cardiovascular Society (Kanadische Kardiovaskuläre Gesellschaft)
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
cTn	kardiales Troponin
CTO	chronic total occlusion (Chronischer Totalverschluss)
DAPT	dual antiplatelet therapy (Duale Thrombozyten- aggregationshemmung)
DES	drug eluting stent (Medikamentenfreisetzender Stent)
EKG	Elektrokardiogramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HIS-Bündel	Fasciculus atrioventricularis (Wilhelm HIS)
IAP	Instabile Angina pectoris
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	left anterior descending artery (Vorderer, absteigender Ast der linken Koronararterie)
LCA	left coronary artery (Linke Koronararterie)

LDL	Low Density Lipoprotein (Lipoprotein niederer Dichte)
MCI	Myokardinfarkt/myocardial infarction
NSTEACS	acute coronary syndrome without ST-segment elevation (Akutes Koronarsyndrom ohne persistierende ST-Streckenhebung)
NSTEMI	non-ST-segment elevation myocardial infarction (Nicht-ST-Hebungsinfarkt)
NYHA	New York Heart Association (New Yorker Herzvereinigung)
PAD	peripheral artery disease (Periphere Arterienerkrankung)
PBMA	Poly N-Butylmethacrylat
PCI	percutaneous coronary intervention (Perkutane koronare Intervention)
PoCE	patient-oriented composite endpoint („PatientInnen-orientierter zusammengesetzter Endpunkt“)
PTCA	Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie
PVDF-HFP	Polyvinylidenfluorid Co-Hexafluorpropylen
RCA	right coronary artery (Rechte Koronararterie)
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RIVP	Ramus interventricularis posterior
STEMI	ST-segment elevation myocardial infarction (ST-Hebungsinfarkt)
TIA	Transiente ischämische Attacke
TLF	target lesion failure (Versagen der Zielläsion)
TLR	target lesion revascularization (Revaskularisation der Zielläsion)
ULN	upper limit of normal (obere Begrenzung des Referenzbereichs)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die mechanische Herzaktion: a.) Isovolumetrische Anspannungsphase (Systole): Das Herz kontrahiert sich, die Herzklappen sind geschlossen. b.) Austreibungsphase (Systole): Der Druck in der Kammer übersteigt den Druck in der Aorta, somit öffnen sich die Taschenklappen und Blut strömt aus. c.) Isovolumetrische Entspannungsphase (Diastole): Das Herz entspannt sich, die Herzklappen sind geschlossen. d.) Füllungsphase (Diastole): Der Druck in der Kammer ist niedriger als im Vorhof, somit öffnen sich die Segelklappen und Blut strömt ein. - Nachgezeichnete Abbildung, Quelle der Vorlage: M. Schünke, E. Schulte, U.Schumacher; Georg Thieme Verlag KG, Prometheus - LernAtlas der Anatomie, 3., überarbeitete und erweiterte Auflage 2012; 110

Abbildung 2: Übersicht des menschlichen Blutkreislaufs - Nachgezeichnete Abbildung, Quelle der Vorlage: M. Schünke, E. Schulte, U.Schumacher; Georg Thieme Verlag KG, Prometheus - LernAtlas der Anatomie, 3., überarbeitete und erweiterte Auflage 2012; 10

Abbildung 3: Anatomie des Koronargefäßsystems - Nachgezeichnete Abbildung, Quelle der Vorlage: Erdmann E. Klinische Kardiologie. 8., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage ed: Springer Medizin Verlag; 2011; 14

Abbildung 4: Gefäßveränderungen bei Atherosklerose - Nachgezeichnete Abbildung, Quelle der Vorlage: S. Silbernagl, F. Lang; Georg Thieme Verlag KG, Taschenatlas Pathophysiologie - 4. aktualisierte und erweiterte Auflage 2013; 253

Abbildung 5: Seldinger-Technik - Nachgezeichnete Abbildung, Quelle der Vorlage: Urban & Fischer 2003 - Roche Lexikon Medizin, 5. Auflage

Abbildung 6: Platzieren eines Ballonkatheters und Dilatation der Stenose (PTCA) - Nachgezeichnete Abbildung, Quelle der Vorlage: M. Schünke, E. Schulte, U.Schumacher; Georg Thieme Verlag KG, Prometheus - LernAtlas der Anatomie, 3., überarbeitete und erweiterte Auflage 2012; 122

Abbildung 7: Stent-Implantation - Nachgezeichnete Abbildung, Quelle der Vorlage: M. Schünke, E. Schulte, U.Schumacher; Georg Thieme Verlag KG, Prometheus - LernAtlas der Anatomie, 3., überarbeitete und erweiterte Auflage 2012; 123

Abbildung 8: Interventionsgrund der Studienpopulation

Abbildung 9: Verteilung der verschiedenen Gründe warum die PatientInnen nicht an der TARGET AC-Studie teilnahmen.

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve

Abbildung 11: Beurteilungsbogen Seite 1

Abbildung 12: Beurteilungsbogen Seite 2

Abbildung 13: Beurteilungsbogen Seite 3

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Schweregrade der Angina Pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS) - Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, 5. Auflage. Version 1. 2019. DOI: 10.6101/AZQ/000419.	13
Tabelle 2: NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz - Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. 2019. DOI: 10.6101/AZQ/000465.	14
Tabelle 3: GRACE-Score - Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A Validated Prediction Model for All Forms of Acute Coronary Syndrome: Estimating the Risk of 6-Month Postdischarge Death in an International Registry. JAMA. 2004;291(22):2727-2733. doi: 10.1001/jama.291.22.2727	24
Tabelle 4: Prognostizierte Gesamtmortalität (GRACE-Score) - Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A Validated Prediction Model for All Forms of Acute Coronary Syndrome: Estimating the Risk of 6-Month Postdischarge Death in an International Registry. JAMA. 2004;291(22):2727-2733. doi: 10.1001/jama.291.22.2727	25
Tabelle 5: Klinische Merkmale und Risikofaktoren	42
Tabelle 6: Klinische Präsentation.....	43
Tabelle 7: Logistische Gegebenheiten.....	44
Tabelle 8: Angiografische und prozedurale Merkmale.....	45

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Koronare Herzkrankheit ist eine der häufigsten kardiovaskulären Erkrankungen. Deswegen hat die klinische Forschung für die Therapie dieser Krankheit einen hohen Stellenwert. Die Ergebnisse klinischer Studien sind aufgrund einer niedrigen Einschlussrate und einer möglichen Verzerrung der Stichprobenziehung bei der Rekrutierung von PatientInnen möglicherweise nicht für die Gesamtpopulation repräsentativ.

Bei einem „All-comer“-Studiendesign sollen möglichst alle potentiellen PatientInnen konsekutiv in die Studie eingeschlossen werden. Dadurch soll die Gesamtpopulation für die klinische Praxis besser repräsentiert werden.

Ziel der Arbeit war es, herauszufinden, inwieweit ein „All-comer“-Studiendesign repräsentativ für die Darstellung der Gesamtpopulation ist.

Methoden: Die Abteilung für Kardiologie des LKH Universitätsklinikum Graz ist eines von mehreren ausgewählten Zentren in denen die TARGET-All-Comer Studie, eine prospektive, multizentrische, einfach verblindete, randomisierte Studie mit „All-Comer“ Design durchgeführt wurde. Ziel der Untersuchung war es, die Sicherheit und Wirksamkeit beziehungsweise die Nichtunterlegenheit eines neuen Koronarstents des („Firehawk™ Rapamycin Target Eluting Cobalt Chromium Coronary Stent System“) im Vergleich zu einem etablierten Stent („Xience Everolimus Eluting Stent“) für die Behandlung von atherosklerotischen Läsionen nachzuweisen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde ein Register etabliert, um das „All-comer“-Konzept und dessen Umsetzung in der Praxis zu überprüfen. Während eines Zeitraums von fünf Wochen wurden prospektiv Daten zu allen durchgeführten perkutanen Koronarinterventionen (PCI's) erfasst, unabhängig davon, ob die PatientInnen in die TARGET-AC Studie eingeschlossen wurden oder nicht. Es wurden Daten zur Demografie der PatientInnen, zu angiografischen Läsionsmerkmalen und zur Prozedur selbst erhoben. Wenn PatientInnen nicht in die Studie eingeschlossen wurden, mussten die behandelnden interventionellen KardiologInnen den Grund für die Nichtaufnahme in die Studie auf einem Beurteilungsbogen angeben.

Ergebnisse: Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum 13 PatientInnen in die TARGET-AC-Studie eingeschlossen, das sind 13% der insgesamt in diesem Zeitraum im Herzkatheterlabor behandelten PatientInnen. Die in die Studie eingeschlossenen PatientInnen wurden als Eingeschlossene-Gruppe (EG-Gruppe) definiert. Die nicht in die TARGET-AC-Studie eingeschlossenen PatientInnen repräsentieren die Nicht-eingeschlossene-Gruppe (NEG-Gruppe, n=89).

In der EG-Gruppe traten bei mehr PatientInnen ein chronisches Koronarsyndrom (46% vs. 31%) und weniger häufig ein STEMI (ST-Hebungsinfarkt) (15% vs. 26%) als in der NEG-Gruppe auf. Diese Unterschiede waren allerdings nicht signifikant. Auch bei der Häufigkeit der Krankheitsbilder Kardiogener Schock und NSTEMI (Akutes Koronarsyndrom ohne persistierende ST-Streckenhebung) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Bei den Komorbiditäten und kardialen Risikofaktoren, sowie bei allen anderen untersuchten angiografischen Parametern, wurde ebenfalls kein signifikanter Unterschied festgestellt. Die Einschlussrate in die TARGET-AC-Studie war während der regulären Arbeitszeit und bei Verfügbarkeit einer „Study Nurse“ tendenziell höher.

Fazit: Es konnte gezeigt werden, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den in die Target-AC-Studie eingeschlossenen und den nicht-eingeschlossenen PatientInnen hinsichtlich der überprüften Kriterien vorliegt. Somit kann die Studie als repräsentativ für die Gesamtpopulation gelten. Eine Limitation stellt jedoch das kleine Studienkollektiv dar.

Abstract

Background: Coronary heart disease is one of the most common cardiovascular diseases, accordingly clinical research is of utmost importance in this field. “All-comer” study design has the potential to include consecutively all patients with a certain disease, giving a information on the general applicability of a given therapy or device. However, the results of clinical trials are often criticized, not being representative for the total population due to a low inclusion rate and possible selection bias.

The aim of this paper was to evaluate to what extent an “all-comer” study design is representative for the total population and what patient-related and logistic factors might influence recruitment.

Methods: The Department of Cardiology at Medical University Graz was one of the participating centres of TARGET-All-Comer study, a prospective, multicenter, single-blind, randomized study with “all-comer” design. The aim of the study was to assess the safety and efficacy of a new coronary stent (“Firehawk™ Rapamycin Target Eluting Cobalt Chromium Coronary Stent System”) compared to an established stent (“Xience Everolimus Eluting Stent”) for the treatment of atherosclerotic lesions.

In the context of the present work, a register was established to evaluate how far the “all-comer” design can be implemented in practice. During a pre-defined period of five weeks, data were collected prospectively on all percutaneous coronary interventions (PCIs), performed in our center. Data on patient demographics, angiographic lesion characteristics and the procedure itself were collected. Patients were categorized according to whether they were enrolled in the TARGET-All-Comer study (ER group) or not (NER group). For patients in the NER group the treating interventional cardiologists had to state the reason for not enrolling.

Results: During the observation period a total of 13 patients received PCI and were enrolled in the TARGET-AC study (ER group), while 89 patients received PCI without enrollment in the TARGET-AC study (NEG group, n = 89).

There was no statistically significant difference in the distribution of different clinical presentations between the ER and NER groups: rate of chronic coronary syndrome (46% vs. 31%, respectively; $p = 0,539$) ST-segment elevation myocardial infarction (15% vs. 26%, respectively; $p = 0,512$) and NSTEMACS (31% vs 36%, respectively; $p = 1$) were similar. Comparing angiographic and procedural characteristics, no statistically significant difference was found either. Importantly, inclusion rate was higher during regular working hours and if a study nurse was available.

Conclusion: Even though recruitment rate was low in the TARGET-AC study, the recruited patients are well representative for the real all-comer population.

1 Einleitung

1.1 Funktion des Herzkreislaufsystems

Beim Herz handelt es sich um ein muskuläres Hohlorgan. Dieses hat die Aufgabe den menschlichen Körper mit ausreichend Blut zu versorgen. Topographisch ist dieses im mittleren Mediastinum lokalisiert und anatomisch wird das Herz durch Septen in zwei Hälften, eine rechte und eine linke, unterteilt. Diese Hälften werden wiederum durch Segelklappen jeweils in einen Vorhof (Atrium) und eine Kammer (Ventrikel) geteilt. Sogenannte Taschenklappen (Aortenklappe, Pulmonalklappe) liegen zwischen den Kammern und den großen herznahen Arterien. (1)

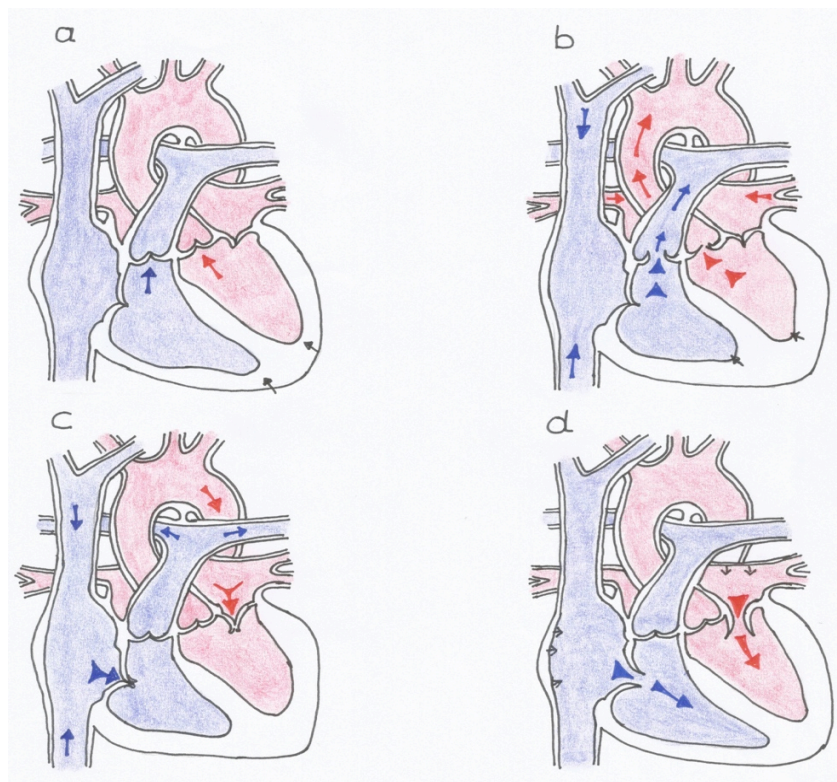


Abbildung 1: Die mechanische Herzaktion: a.) Isovolumetrische Anspannungsphase (Systole): Das Herz kontrahiert sich, die Herzklappen sind geschlossen. b.) Austreibungsphase (Systole): Der Druck in der Kammer übersteigt den Druck in der Aorta, somit öffnen sich die Taschenklappen und Blut strömt aus. c.) Isovolumetrische Entspannungsphase (Diastole): Das Herz entspannt sich, die Herzklappen sind geschlossen. d.) Füllungsphase (Diastole): Der Druck in der Kammer ist niedriger als im Vorhof, somit öffnen sich die Segelklappen und Blut strömt ein.

Um den Blutfluss sicherstellen zu können fungiert das Herz als Pumpe, welche sich abwechselnd kontrahiert und erschlafft. In der Austreibungsphase (Systole)

sind die Taschenklappen geöffnet und sauerstoffarmes Blut wird vom rechten Herz über den Lungenkreislauf zum linken Herz gepumpt, hingegen wird sauerstoffreiches Blut vom linken Herz in den Körperkreislauf ausgeworfen. (Abb. 1b und 2)

Im Lungenkreislauf wird das Blut mit Sauerstoff angereichert und das Kohlendioxid abgegeben. In der Füllungsphase (Diastole) sind die Segelklappen geöffnet und das sauerstoffarme Blut, welches von der Vena cava inferior und Vena cava superior zum rechten Herzen gelangt, fließt vom rechten Vorhof in die rechte Kammer und das sauerstoffreiche Blut fließt vom linken Vorhof in die linke Kammer. (Abb. 1c, 1d und 2). Die Taschenklappen sind geschlossen, somit kann kein Blut aus den großen Arterien zurück in die Kammern fließen. (1)

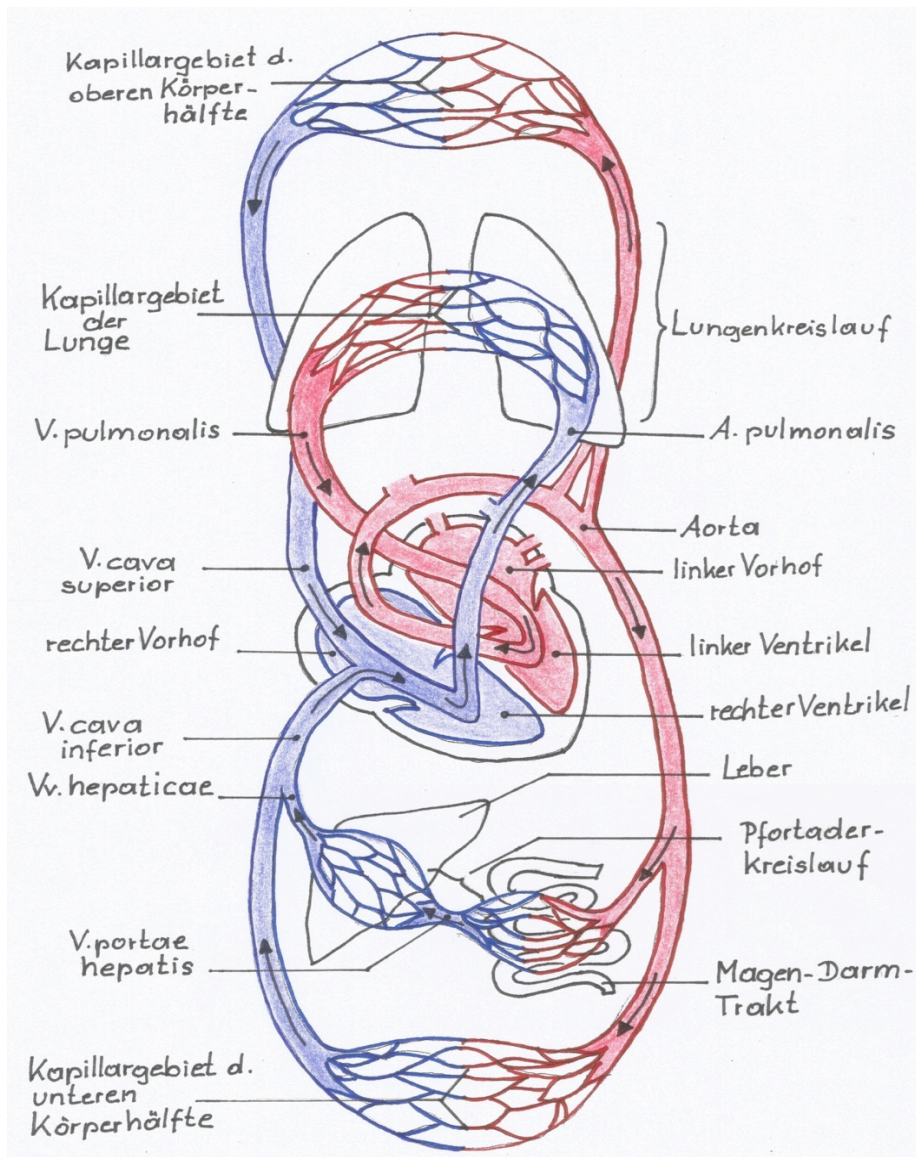


Abbildung 2: Übersicht des menschlichen Blutkreislaufs

Die Kontraktion der Herzmuskulatur wird ausgelöst durch elektrische Impulse, die aus dem Sinusknoten entstammen. Dieses kardiale Reizbildungs- und Leitungssystem setzt sich wie folgt zusammen: (1)

- Sinusknoten (Nodus sinuatrialis, Schrittmacher)
- AV-Knoten (Nodus atrioventricularis)
- His-Bündel (Fasciculus atrioventricularis)
- Rechter und linker Kammerschenkel (Crus dextrum et sinistrum, Tawara Schenkel)
- Purkinje-Fasern (Rami subendocardiales)

Über dieses Erregungsleitungssystem werden nun die elektrischen Reize auf die Herzmuskelzellen verteilt. Die elektromechanische Koppelung, also die Umwandlung von einem elektrischen Reiz zu einer Kontraktion der Herzmuskelzelle ist das Ergebnis. (2)

1.2 Die Koronargefäße

1.2.1 Anatomie der Koronarien

Die Aufgabe der Koronararterien bzw. Herzkranzgefäße ist es, den Herzmuskel mit Blut und somit auch Sauerstoff, zu versorgen. Man kann die Herzkranzarterien in eine linke (LCA, A. coronaria sinistra) und in eine rechte (RCA, A. coronaria dextra) unterteilen.

Der Hauptstamm der LCA geht in den Ramus interventricularis anterior (RIVA, LAD) und den Ramus circumflexus (RCX) über.

Die RCA teilt sich, nachdem sie der rechten Atrioventrikulargrube entlang um das Herz verläuft, in den Ramus interventricularis posterior (RIVP) und den Ramus posterolateralis dexter.

Der Herzmuskel wird von außen nach innen perfundiert, da die großen Koronararterien epikardial verlaufen und Versorgungsäste nach innen abgeben. Je nachdem wie die verschiedenen Koronargefäße entwickelt sind, kann man

unterschiedliche Versorgungstypen unterscheiden. Die Normvarianten sind der Normal-, Links- oder Rechtsversorgungstyp. (3)

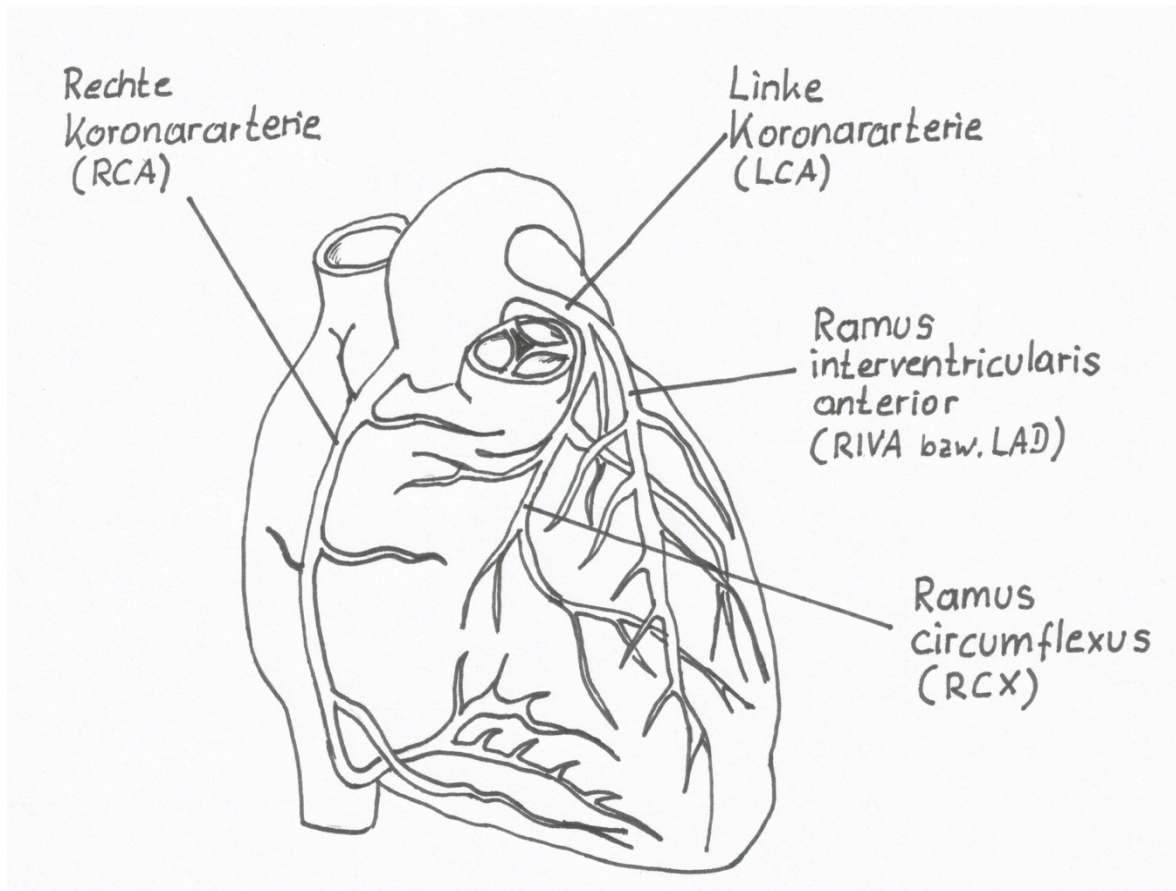


Abbildung 3: Anatomie des Koronargefäßsystems

1.2.2 Physiologie der Koronarien

In Ruhe weist die Durchblutung der Koronarien zirka 70-80 ml/min/100g Gewebe auf. Das sind in etwa 5% des Herzminutenvolumens welches für die Versorgung des Herzmuskels gebraucht wird, jedoch kann bei Bedarf die Durchblutung der Koronarien bis auf das 4-5-fache erhöht werden.

Während der linke Ventrikel nahezu nur während der Diastole durchblutet wird, da bei der Systole die Herzkranzgefäße komprimiert werden, wird der rechte Ventrikel kontinuierlich perfundiert, da dort geringere Druckverhältnisse vorliegen.

Die Dauer der Diastole ist umso kürzer, je höher die Herzfrequenz ist. Somit ergibt eine hohe Herzschlagfrequenz eine Verminderung der linksventrikulären Koronardurchblutung.

Verschiedene Faktoren regulieren die Durchblutung der Koronarien, darunter gehören lokale Faktoren wie beispielsweise Kalium (K⁺), Kohlendioxid (CO₂) oder Wasserstoff (H⁺) oder auch Substanzen welche vom Endothel freigesetzt werden wie Prostaglandine und Stickstoffmonoxid (NO). Des Weiteren spielen Sympathische und Parasympathische Einflüsse über entsprechende Nervenfasern, aber auch Katecholamine wie z.B. Adrenalin, Noradrenalin oder Angiotensin II und auch ein Blutdruckanstieg eine große Rolle bei der Regulation der Koronardurchblutung. (4)

1.3 Koronare Herzkrankheit

1.3.1 Definition

Die Koronare Herzkrankheit (KHK) wird definiert als die klinische Manifestation der Arteriosklerose in den Herzkranzgefäßen. Aufgrund flusslimitierender Stenosen dieser Arterien, kann der Sauerstoffbedarf nicht mehr ausreichend durch das Sauerstoffangebot gedeckt werden (Koronarinsuffizienz). Die resultierende Myokardischämie kann sich unterschiedlich zeigen: (5, 6)

- Asymptomatische KHK
- Symptomatische KHK
 1. Chronisches Koronarsyndrom
 2. Akutes Koronarsyndrom
 3. Ischämische Herzmuskelschädigung
 4. Rhythmusstörungen
 5. Plötzlicher Herztod

1.3.2 Epidemiologie

Herz-Kreislaufkrankungen haben eine Mortalitätsrate von 45% in den westlichen Industriestaaten und 25% in den sogenannten „Entwicklungsländern“. In Zahlen ausgedrückt sind das über 17 Millionen Tote jährlich, wobei diese Todeszahl, laut Prognosen, in den nächsten Jahren noch weiter ansteigen wird.

Im Jahr 2011 hatten in Österreich zirka 19% aller stationären PatientInnen eine Herz-Kreislaufkrankung, wobei Männer um den Faktor von zirka 1,3 häufiger betroffen waren als Frauen. (7)

Die Atherosklerose und ihre Folgen wie, unter anderem, die KHK und der Herzinfarkt haben einen besonderen Stellenwert unter den Herz-Kreislaufkrankungen. (3)

1.3.3 Ätiologie

Die Hauptursache der KHK ist die Arteriosklerose der großen Koronargefäße. (8)

Es gibt verschiedene Risikofaktoren welche eine Arteriosklerose begünstigen. (5)

Haupttrisikofaktoren sind:

- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Hyperlipoproteinämie
- Nikotinkonsum
- Genetische Prädisposition (KHK oder Herzinfarkte bei erstgradigen weiblichen Verwandten < 65 Lebensjahre bzw. erstgradigen männlichen Verwandten < 55 Lebensjahre)
- Männliches Geschlecht bzw. das Lebensalter (Frauen \geq 55 Jahre, Männer \geq 45 Jahre)

Weitere Risikofaktoren:

- Körperliche Inaktivität
- Adipositas
- Atherogene Diät
- Obstruktive Schlafapnoe

- Glukosetoleranzstörung

1.3.3.1 Arteriosklerose

Definition

Die Arterio- oder Atherosklerose ist eine Arterienerkrankung, wobei die Intima des Gefäßes durch fibröse Ablagerungen zunehmend verdickt. Somit wird das Gefäßlumen kleiner und durch die Ausbildung von Plaques kann es zu Einblutungen kommen mit der Gefahr der Thrombenbildung.

Epidemiologie

In den westlichen Industrienationen ist diese atherosklerotische Gefäßveränderung für mehr als 50% aller Todesfälle verantwortlich. (9)

Pathogenese

Die pathogenetischen Grundlagen dieser Erkrankung sind bis heute nicht ausreichend bekannt.

Zurzeit geht man davon aus, dass es ätiologisch ein multifaktorielles chronisch-inflammatorisches Geschehen ist, wobei einige Zelltypen, unter anderem Thrombozyten oder Makrophagen, eine wichtige Rolle spielen.

Aufgrund einer Verletzung des Endothels kommt es reaktiv zu Veränderung seiner Eigenschaften, so dass eine Kaskade in Gang gesetzt wird.

Eine Schädigung dieser Zellschicht kann viele Ursachen haben, vor allem spielen aber die kardiovaskulären Risikofaktoren, welche oben bereits beschrieben wurden, eine große Rolle.

Nachdem das Endothel geschädigt worden ist, kommt es zu einer erhöhten Permeabilität für Lipide. Außerdem kommt es zu einer Adhäsion und Einwanderung von Entzündungszellen (Makrophagen, Monozyten, T-Lymphozyten). (10)

Die Monozyten werden in der Gefäßwand zu Makrophagen transformiert, welche O₂-Radikale bilden. Diese Radikale binden das, vom Endothel selbst gebildete, Stickstoffmonoxid und machen es wirkungslos, außerdem wirken sie generell zellschädigend. Es kommt ebenfalls durch die Sauerstoffradikale zu einer Oxidation von LDL, welches das Endothel schädigt und die Gefäßmuskulatur schneller wachsen lässt.

Das oxidierte LDL wird nun vom Scavenger-Rezeptor der Makrophagen erkannt, bindet an diesen und somit wird eine sogenannte Schaumzelle gebildet.

Weiters fördern die Entzündungszellen durch chemotaktische Faktoren die Einwanderung und Proliferation von, normalerweise in der Media gelegenen, glatten Muskelzellen in die Gefäßintima. (9)

Dies trägt maßgeblich zur Verbreiterung und Fibrosierung der Gefäßwand bei. (10)

Diese Muskelzellen nehmen ebenfalls oxidiertes LDL auf und es entsteht daraus auch eine Schaumzelle. Diese Schaumzellen bilden eine extrazelluläre Matrix aus, welche zur Plaquebildung, auch Atherome genannt, beiträgt.

In der kommenden Abbildung werden diese Prozesse veranschaulicht. (Abb.: 4)

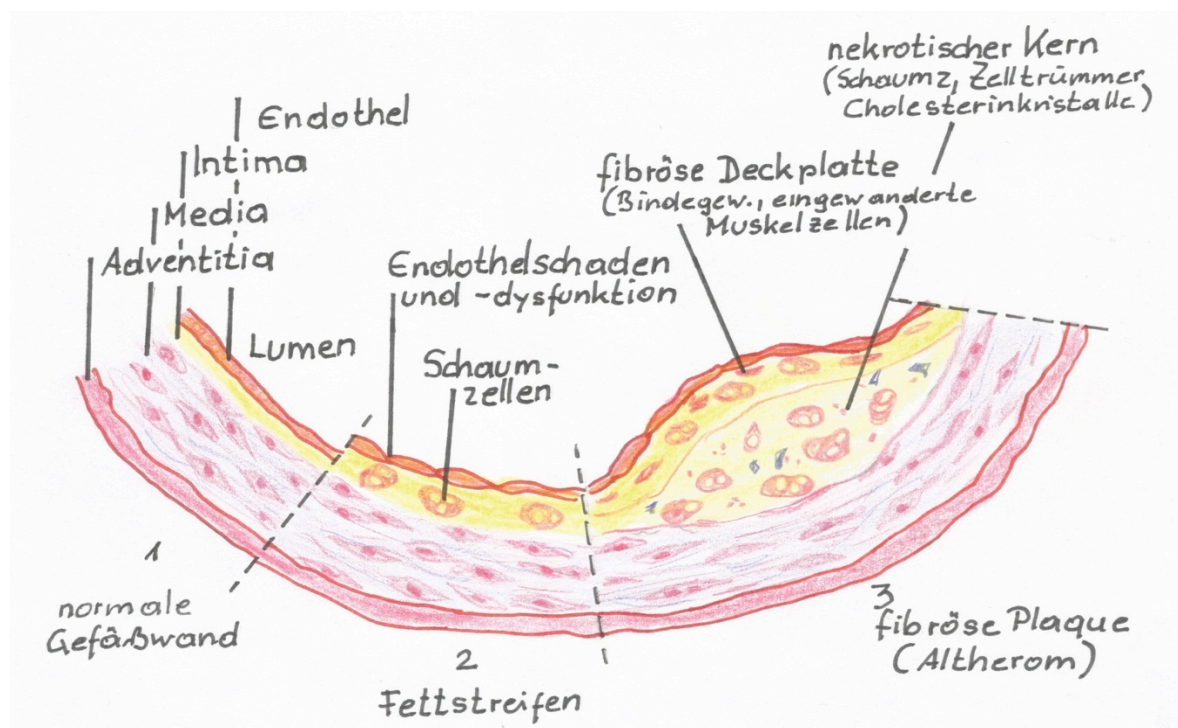


Abbildung 4: Gefäßveränderungen bei Atherosklerose

Folgen der Arteriosklerose

Die Einlagerung von Atheromen führt zu einem kleineren Gefäßlumen, und es kann dadurch zu einer Sauerstoffunterversorgung des nachliegenden Gewebes kommen. Das klassische Beispiel dafür ist die koronare Herzkrankheit.

Weitere Folge ist, durch eine Kalkeinlagerung bedingte, Versteifung der Gefäßwand. Zusätzlich kann es zu Einblutungen in die Plaques und in die Wand des Gefäßes kommen, was erstens eine weitere Einengung des Gefäßdurchmessers bedeutet und zweitens gibt die Gefäßwand dem, durch die Einblutung gestiegenen Druck nach und es kann sich ein Aneurysma ausbilden. Unter Umständen kann der Druck so groß sein, dass das Gefäß aufplatzt und es zu Blutungen kommt.

Kommt es zu einer Thrombenbildung, wird das restlich vorhandene Lumen des Gefäßes verschlossen. Die Thromben können auch periphere Embolien verursachen. (9)

In den folgenden Kapiteln wird nun näher auf die kardialen Folgen der Arteriosklerose eingegangen.

1.3.4 Pathogenese/Pathophysiologie

Der Sauerstoffbedarf des Herzens nimmt bei körperlicher Anstrengung oder auch psychischer Erregung zu. Damit das Myokard ausreichend versorgt und die Sauerstoff-Bilanz gleich bleibt, dilatieren die Koronarien. Somit kann die Durchblutung um das 5-fache gesteigert werden. Diese Fähigkeit wird Koronarreserve genannt. Bei der KHK ist diese Koronarreserve vermindert. Somit kann der Sauerstoffbedarf nicht mehr ausreichend gedeckt werden und es kommt zu einer Minderversorgung des Herzmuskels, was typischerweise zu Schmerzen in der Brust, Hals und dem linken Arm führt (Angina pectoris).

Da das Gefäßlumen der Koronarien durch die Arteriosklerose eingengt ist, ist der poststenotische Blutdruck geringer als der mittlere diastolische Aortendruck. Somit muss das Myokard schon in Ruhe auf die Koronarreserve zugreifen, was zur Folge hat, dass bei einer nötigen Kompensation diese Reserve bereits vermindert bzw. verbraucht ist. Somit kann es schon bei einer geringen körperlichen Anstrengung zur Angina pectoris Symptomatik kommen.

Man kann die AP in eine stabile und instabile Form einteilen: Wenn die Symptome in Ruhe wieder sistieren, spricht man von einer stabilen AP, falls die Schmerzen jedoch stärker und häufiger auftreten und in Ruhe nicht sistieren, spricht man von einer instabilen AP. Charakteristisch für die instabile Form ist ein partieller Verschluss einer Koronararterie, was ein Vorzeichen eines akuten Herzinfarkts sein kann.

Ein kompletter Verschluss eines Herzkranzgefäßes bedeutet jedoch nicht automatisch eine Entstehung eines Myokardinfarkts, da sich ein Kollateralkreislauf bilden kann, welcher wenigstens den Sauerstoffbedarf in Ruhe decken kann.

Bei einer geringen arteriosklerotischen Veränderung kann ein Vasospasmus ebenfalls eine Ischämie Symptomatik in Ruhe hervorrufen (Prinzmetal-Angina).

Ein bereits in Ruhe erhöhter Sauerstoffbedarf, z.B. bei einer Volumenbelastung des Myokards oder bei einem Bluthochdruck, kann sich ebenfalls negativ auf die Koronarreserve auswirken. Die wesentliche Rolle dabei spielt die sogenannte Wandspannung des Ventrikels. Die Wandspannung ist die Kraft, welche das Herz pro Wandquerschnittsfläche erzeugen muss, um den erhöhten Aortendruck, z.B. bei einem arteriellen Hypertonus, zu überwinden, oder das erhöhte Volumen im Ventrikel auszuwerfen. Dies lässt sich durch das Gesetz nach Laplace beschreiben. Nach dem Gesetz wird das Myokard als Hohlkugel gesehen und es besagt, dass sich die Wandspannung aus dem transmuralen Druck \times Ventrikelradius / $2 \times$ Wanddicke ergibt ($K = P_{tm} \times r/2d$). (8)

Der transmurale Druck beschreibt die Druckdifferenz zwischen Innen- und Außenseite des Hohlorgans. (11)

Kommt es nun zu einem erhöhten Ventrikeldruck und/oder Ventrikelradius bei gleichzeitig gleichbleibender Wanddicke, steigert sich die Wandspannung, um ein adäquates Herzminutenvolumen aufrecht zu erhalten und somit auch der Sauerstoffbedarf des Herzens. (8)

Bei einer chronischen Druckbelastung kommt es zu einer konzentrischen Hypertrophie des Myokards, d.h. die einzelnen Muskelzellen vergrößern sich gleichmäßig. Im Unterschied dazu kommt es bei einer chronischen

Volumenbelastung zu einer exzentrischen Hypertrophie, d.h. neben der Myokardhypertrophie entsteht noch eine Dilatation des Herzmuskels. (11)

Zur Dekompensation des Herzens kommt es, wenn dieses ein Gewicht von zirka 500 Gramm erreicht. Man spricht bei dieser Masse vom sogenannten „kritischen Herzgewicht“. Der Radius des Ventrikels vergrößert sich und damit auch die Wandspannung, somit steigt der Sauerstoffbedarf immens an. (8)

Bei SportlerInnen kommt es durch die kontinuierliche Belastung ebenfalls zu einer gleichmäßigen Hypertrophie der einzelnen Muskelzellen. Jedoch handelt es sich dabei um eine „physiologische hypertrophe Anpassung“. Das Herz kann ein Gewicht von bis zu 500 Gramm entwickeln und es wird ein erhöhtes Blutvolumen ausgeworfen. Um das Herzminutenvolumen konstant zu halten sinkt die Herzfrequenz. (11)

Folgen der Myokardischämie:

Um die Aktivität sicherzustellen benötigt das Herz ATP. Dieses wird aerob, sprich sauerstoffabhängig, aus den Substraten Glukose, Lactat und freien Fettsäuren gewonnen. Wenn nun der Blutfluss unterbrochen wird, wechselt das Myokard von aerobe auf anaerobe Energiegewinnung. Die ATP-Bildung ist dabei geringer und es entsteht daneben noch Milchsäure, die sich dann zu Lactat und H⁺-Ionen aufspaltet. Zusätzlich sammeln sich, aufgrund der Minderdurchblutung des Gewebes, weitere H⁺-Ionen an. Wenn die Ischämie länger andauert hemmt die bestehende Gewebsazidose die Glykolyse, was in weiterer Folge zu einem irreversiblen Zellschaden (Infarkt) führt. Dabei werden kardiales Troponin (cTn) und weitere intrazelluläre Enzyme in das Blut freigesetzt.

Durch das bestehende ATP-Defizit kann es zu einer systolischen und auch diastolischen Dysfunktion kommen. Beides zusammen führt zu einem Rückstau des Blutes in den kleinen Körperkreislauf, was zu den Symptomen Dyspnoe und Tachypnoe führt. Die diastolische Dysfunktion erzeugt außerdem einen 4. Herzton, welcher kurz vor der ventrikulären Systole zu hören ist und aufgrund der stärkeren Vorhofkontraktion auskultierbar ist. Wenn die Papillarmuskeln durch die Ischämie beschädigt werden und einer abreißt, kann es zu einer akuten Mitralinsuffizienz kommen, oder sogar zu gefährlichen Rhythmusstörungen,

welche aufgrund einer, durch Ischämie ausgelösten, gestörten elektrischen Myokarderregung entstehen können.

Während der Ischämiephase ist im Elektrokardiogramm eine Erhöhung oder eine Senkung der ST-Strecke zu sehen. Zusätzlich kann die T-Welle abflachen oder sich sogar umkehren. Diese EKG-Veränderungen können bei kontrollierter körperlicher Belastung, bei ansonsten unauffälligem Ruhe-EKG, zu sehen sein und sind für die weitere Behandlung von großer Bedeutung. (8)

1.3.5 Klinik

Die klinischen Symptome der KHK können sehr variabel sein. Es gibt typische, aber auch atypische Beschwerden. Auf die wichtigsten Symptome wird nun folgend im Text näher eingegangen.

1.3.5.1 Angina pectoris

Die Angina pectoris (AP) ist das bedeutsamste Symptom der KHK. Diese Symptomatik zeichnet sich durch ein retrosternales Druckgefühl oder linksthorakale Schmerzen aus. Typischerweise strahlt der Druck bzw. Schmerz noch in die Arme, Schulter, Rücken oder Kiefer aus. Wie bereits weiter oben beschrieben, nimmt der Sauerstoffbedarf des Herzens bei körperlicher Anstrengung zu. Somit kann dies als typischer Trigger der Angina pectoris gesehen werden, jedoch können auch andere Ursachen (z.B. Kälteexposition) diese Symptomatik hervorrufen.

Wie oben beschrieben, differenziert man die AP in eine stabile und instabile Form. Wenn die Symptome nach einer körperlichen Belastung oder psychischen Ausnahmesituation auftreten und diese in Ruhe bzw. nachdem die Belastung aufgehoben wurde, oder nach einer sublingualen Gabe von Nitroglycerin besser werden bzw. sistieren, spricht man von einer stabilen Form.

Um eine instabile Form handelt es sich, wenn die Angina Pectoris erstmalig oder in Ruhe auftritt bzw. wenn die Häufigkeit und Intensität der Symptome steigend sind. Eine sublinguale Nitroglyceringabe führt meist erst verzögernd zu einer

Besserung. Nach der Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society (CCS) kann man die Angina pectoris in 4 Schweregrade einteilen.

Tabelle 1 Einteilung der Schweregrade der Angina Pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS)

Stadium	Belastungstoleranz
CCS 1	Bei Alltagsbelastung (Treppensteigen, Laufen) keine Beschwerden, jedoch bei plötzlicher oder längerer physischer Belastung Angina pectoris Symptomatik
CCS 2	Angina pectoris bei stärkerer Belastung (z.B. Bergaufgehen, schnelles Laufen)
CCS 3	Angina pectoris bei leichter körperlicher Anstrengung (z.B. Anziehen, normales Gehen)
CCS 4	Beschwerden bei geringster körperlicher Belastung oder Ruhebeschwerden

1.3.5.2 Herzinsuffizienz

Die KHK kann auch durch Zeichen einer Herzinsuffizienz primär auffällig werden. Dies kann zum Beispiel aufgrund eines bereits abgelaufenen, stummen Herzinfarkts sein. Die klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz sind die Atemnot und die verminderte körperliche Belastbarkeit. Auch Stauungszeichen wie periphere Ödeme, eine Hepatomegalie oder eine Einflusstauung können auftreten. Die Herzinsuffizienz lässt sich durch die NYHA-Klassifikation in 4 Schweregrade einteilen.

Tabelle 2 NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz

Stadium	
NYHA 1	Keinerlei Erschöpfung, Dyspnoe, Angina pectoris oder Rhythmusstörungen bei alltäglicher körperlicher Anstrengung
NYHA 2	Die körperliche Leistungsfähigkeit ist leicht eingeschränkt. Keinerlei Beschwerden in Ruhe und bei geringer Belastung. Bei starker körperlicher Anstrengung (z.B. Treppensteigen) Erschöpfung, Dyspnoe, Angina pectoris oder Rhythmusstörungen.
NYHA 3	Die körperliche Leistungsfähigkeit ist höhergradig eingeschränkt. Keine Beschwerden in Ruhe. Bei geringer körperlicher Belastung (z.B. normales Gehen) Erschöpfung, Dyspnoe, Angina pectoris oder Rhythmusstörungen.
NYHA 4	Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe.

1.3.5.3 Rhythmusstörungen

Bei immer wiederkehrenden Ischämien des Myokards kann es, wenn die Ischämieschwelle überschritten wurde, zu Arrhythmien kommen (z.B. intermittierendes Vorhofflimmern).

Herzrhythmusstörungen können auch aufgrund einer akuten Ischämie des Herzens oder nach einer stattgehabten Reperfusion z.B. eines akuten Koronarsyndroms auftreten. (12)

1.4 Akutes Koronarsyndrom

1.4.1 Definition

Das akute Koronarsyndrom (ACS) beschreibt alle Formen der KHK welche lebensbedrohlich sind. Dieser Begriff beinhaltet die instabile Angina pectoris (IAP), den akuten Myokardinfarkt und den plötzlichen Herztod.

Klinisch praktikabel hat sich die Einteilung anhand der EKG-Diagnostik erwiesen. Man unterscheidet je nach EKG zwischen einem NSTEMI und/oder IAP und STEMI. (13)

1.4.2 Definition des Myokardinfarkts

Der Myokardinfarkt wird als Zelltod des Herzmuskels aufgrund von länger anhaltender Sauerstoffunterversorgung definiert. Die ersten ultrastrukturellen Veränderungen werden zirka 10 Minuten nach Beginn der Ischämie sichtbar.

Die klinische Diagnose des Herzinfarkts umfasst das Vorhandensein einer akuten Myokardschädigung, welche durch abnormal hohe kardiale Troponinwerte (cTn) nachgewiesen wird, im Zusammenhang mit akuter myokardialer Ischämie und das Vorhandensein von zumindest einem der folgenden Kriterien:

- Neue ischämietypische EKG-Veränderungen
- Symptome einer myokardialen Ischämie
- Neuauftreten von pathologische Q-Zacken im EKG
- Zeichen einer neuen regionalen Wandbewegungsstörung oder Nachweis eines Verlusts an lebensfähigem Myokard beim bildgebenden Verfahren
- Identifikation eines koronaren Thrombus im Zuge einer Angiografie oder Autopsie (14)

1.4.3 Klassifikation des Myokardinfarkts

Der Herzinfarkt kann neben der, bereits oben beschriebenen Einteilung anhand der EKG-Veränderungen, auch in verschiedene Typen eingeteilt werden. Diese Klassifikation kommt aufgrund klinischer, pathologischer und prognostischer Unterschiede, welche auch mit unterschiedlichen Behandlungsstrategien einhergehen, zustande. Hierbei kann man den Herzinfarkt in 5 Subtypen einteilen.

Typ 1: Spontaner Myokardinfarkt

Ein spontan auftretender Herzinfarkt, welcher aufgrund eines intrakoronaren Thrombus hervorgerufen wird. Dieser Thrombus entsteht durch eine Ruptur oder Erosion einer atherosklerotischen Plaque und kann in einer oder mehreren Koronarien auftreten oder distal in eine koronare Embolisation mit myokardialer Nekrose resultieren. Diesem Subtyp des Herzinfarktes geht eine KHK voraus.

Typ 2: Myokardinfarkt aufgrund eines Sauerstoffs Ungleichgewicht

Der pathophysiologische Mechanismus, der zum Myokardinfarkt führt, beruht auf einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot. Beispiele dafür wären unter anderem ein Koronarspasmus, eine Koronardissektion, eine koronare Embolie, eine stabile Koronaratherosklerose, eine persistierende Tachyarrhythmie, eine schwere Bradyarrhythmie, eine schwere Hypertonie, eine Hypotonie bzw. Schock, eine respiratorische Insuffizienz oder eine schwere Anämie.

Typ 3: Tod nach stattgehabtem Myokardinfarkt, bei nicht vorhandenen Laborparametern

PatientInnen welche eine typische klinische Symptomatik eines Myokardinfarkts und ischämisch bedingte EKG-Veränderungen zeigen, jedoch sterben bevor ein kardialer Biomarker abgenommen wurde oder dieser noch nicht signifikant anstieg.

Typ 4a: Myokardinfarkt im Zusammenhang mit einer perkutanen Koronarintervention (PCI)

Dieser Myokardinfarkt definiert sich über eine cTn-Erhöhung auf mehr als das 5-fache der 99. Perzentil-ULN, wenn bei den PatientInnen vor der Intervention der kardiale Biomarker im Normbereich war. Wenn vor der Prozedur der cTn-Spiegel bereits erhöht, im Verlauf jedoch fallend oder stabil (Konzentrationsänderung $\leq 20\%$) war, so muss die cTn-Konzentration nach dem Eingriff um $> 20\%$ steigen und somit der cTn-Spiegel ebenso oberhalb des 5-fachen der 99. Perzentil-ULN liegen.

Außerdem muss zumindest eines der Kriterien bestehen:

- Angiografisch nachgewiesene Blutflusslimitierung welche z.B. durch einen Verschluss eines großen epikardialen Gefäßes, einer Koronardissektion, einer distalen Embolisation, einer Beeinträchtigung eines Kollateralfusses oder einem Verschluss eines Seitenastes hervorgerufen wurde.

- In der Bildgebung nachgewiesene neue Wandbewegungsstörungen oder ein neuer Substanzverlust.
- Neue ischämische EKG-Veränderungen
- Entwicklung neuer Q-Zacken im EKG

Typ 4b: Myokardinfarkt bei Stent-Thrombose nach PCI

Myokardinfarkt, welcher durch eine Stent-Thrombose nach einer durchgeführten PCI auftritt. Er wird durch die Angiografie oder Autopsie beschrieben und die Kriterien die dieser zu erfüllen hat sind gleich den Kriterien des Typ 1 Herzinfarkts. Man kann den Infarkt nach dem zeitlichen Auftreten der Thrombose nach der Intervention einteilen:

- Akut, 0-24 Stunden
- Subakut, > 24h bis 30 Tage
- Spät, > 30 Tage bis 1 Jahr
- Sehr spät, > 1 Jahr

Typ 4c: Myokardinfarkt bei Restenose

Bei diesem Myokardinfarkt ist die „In-Stent“ Restenose oder die Restenose nach einer durchgeführten Ballonangioplastie die einzige Erklärung, da angiografisch kein Thrombus oder eine andere Zielläsion detektiert werden kann. Er geht mit einem Anstieg oder Abfall der cTn-Konzentration über die 99. Perzentil-ULN einher, außerdem müssen die gleichen Kriterien, welche für den Typ 1 Herzinfarkt verwendet werden, erfüllt sein.

Typ 5: Myokardinfarkt im Rahmen einer CABG

Myokardinfarkt im Zusammenhang mit einer Bypass-Operation, wobei die cTn-Konzentration, bei PatientInnen mit normalen Werten vor dem Eingriff, über das 10-Fache der 99. Perzentil-ULN ansteigen muss. Falls PatientInnen erhöhte cTn-Werte vor der Prozedur aufweisen, diese jedoch im Verlauf stabil oder fallend sind, muss die cTn-Konzentration nach der Operation um mehr als 20%

ansteigen, wobei die absolute cTn-Konzentration trotzdem mehr als das 10-Fache der 99. Perzentil-ULN betragen muss.

Außerdem muss zumindest eines der beschriebenen Kriterien erfüllt sein:

- Angiografisch beschriebener neuer Bypassverschluss oder ein neuer Verschluss einer Koronararterie
- In der Bildgebung nachgewiesene neue Wandbewegungsstörungen oder ein neuer Substanzverlust
- Entwicklung neuer Q-Zacken im EKG (14)

1.4.4 Diagnostik

Klinisch kann sich das ACS sehr unterschiedlich präsentieren. Typischerweise haben PatientInnen einen länger anhaltenden (> 20 Minuten) retrosternalen Brustschmerz, oder eine neu aufgetretene Angina Pectoris Symptomatik welche dem 2. oder 3. Stadium der CCS-Klassifikation entspricht. (15)

Neben der klassischen Brustschmerzsymptomatik kann es zu einer Ausstrahlung der Schmerzen in die Arme, Hals oder auch dem Kiefer kommen. Zusätzlich können weitere Symptome wie Schwitzen, abdominelle Schmerzen, Dyspnoe, Synkopen oder Übelkeit auftreten. Atypische Symptome, welche vor allem bei Älteren, Frauen und PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus oder Demenz in der Vorgeschichte auftreten, sind isolierte Dyspnoe, epigastrische Schmerzen oder Sodbrennen. (16)

Die körperliche Untersuchung bei PatientInnen mit einem ACS kann oft unauffällig sein. Auskultatorisch kann ein Systolikum aufgrund einer ischämischen Mitralinsuffizienz, welche mit einer schlechten Prognose einhergeht, oder aufgrund einer mechanischen Komplikation (Papillarmuskelruptur, Ventrikelseptumdefekt) für ein ACS sprechen. (16, 17)

Das 12-Kanal-EKG ist das diagnostische Instrument der ersten Wahl bei der Beurteilung von PatientInnen mit Verdacht auf ACS. Es wird empfohlen, es innerhalb der ersten 10 Minuten nach dem Erstkontakt im Krankenhaus bzw. in der Präklinik zu schreiben und zu interpretieren. (18)

Sollte das erste EKG nicht auffällig sein, ist eine Aufzeichnung mehrerer EKGs im 15 bis 30 Minuten Intervall sinnvoll. Somit werden eventuelle dynamische EKG-

Veränderungen bei PatientInnen mit persistierenden oder wiederkehrenden Symptomen schnellstmöglich erfasst. Des Weiteren sollten, bei PatientInnen mit ischämischen Brustschmerz und unauffälligem EKG, ergänzende Elektrodenplatzierungen durchgeführt werden um weitere EKG-Ableitungen interpretieren zu können. (14)

1.4.5 ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI)

Das EKG verändert sich beim ACS aufgrund von Änderungen der elektrischen Ströme im Herz. ST-Strecken-Erhöhungen, welche am J-Punkt gemessen werden, sind ein Hinweis auf einen ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) aufgrund eines anhaltenden akuten Koronararterienverschluss.

Um das Kriterium STEMI zu erfüllen, müssen zumindest zwei benachbarte Ableitungen eine ST-Strecken-Erhöhung aufweisen. Die Höhe der ST-Strecke wird in Millivolt oder Millimeter angegeben. Je nachdem welche Ableitung betroffen ist, wird eine unterschiedliche Höhe benötigt um als STEMI zu gelten. In den Ableitungen V2-V3 muss eine neu aufgetretene ST-Hebung bei Männern unter 40 Jahren 0,25 mV, bei Männern über 40 Jahren 0,2 mV und bei Frauen 0,15 mV betragen. (19)

Der unterschiedliche „Cut-off-Punkt“ zwischen Mann und Frau erklärt sich dadurch, dass gesunde Frauen in den Ableitungen V2 und V3 eine geringere J-Punkt-Erhöhung als Männer haben.

Bei PatientInnen, welche eine Ischämiesymptomatik, jedoch keine EKG-Veränderungen aufweisen, sollte eine zusätzliche Elektrodenplatzierung posterior oder rechts präkordial erwogen werden. (14)

Eine isolierte ST-Strecken-Senkung in V1, V2 und V3 von 0,05mV kann auf einen Verschluss des Ramus circumflexus hinweisen. Durch eine posteriore Elektrodenplatzierung lassen sich die Ableitungen V7, V8 und V9 beurteilen. (20)
Cut-off Werte von 0,05 mV und 0,1 mV bei Männern unter 40 Jahren weisen auf einen akuten Verschluss hin. (14)

Wenn die Ableitungen aVR oder V1 eine ST-Hebung von 0,1 mV aufweisen, kann ein rechtsventrikulärer Infarkt die Ursache dafür sein. Um diesen zu diagnostizieren, muss man weitere Elektroden rechts präkordial platzieren, um die Ableitungen V3R und V4R beurteilen zu können. Hier ist eine ST-Hebung von 0,05

mV und 0,1 mV bei Männern unter 30 Jahren notwendig, um die Diagnose zu bestätigen. (21)

Die EKG-Diagnose kann sich jedoch auch schwierig gestalten. Wenn das PatientInnen EKG einen Linksschenkelblock aufweist oder bei einem Schrittmacher EKG können die Sgarbossa Kriterien die STEMI Diagnose bekräftigen. (20)

PatientInnen, bei denen sich eine ST-Hebung in aVR und/oder V1 und zusätzlich eine ST-Senkung von 0,1 mV in 8 oder mehr Ableitungen zeigt, haben höchstwahrscheinlich eine Obstruktion des Hauptstammes der LCA. (19)

Dieses Krankheitsbild benötigt eine sofortige Reperfusionstherapie.

1.4.6 Nicht-ST-Strecken-Hebungs-ACS (NSTEMACS)

Bei PatientInnen mit einem Nicht-ST-Strecken-Hebungs-ACS (NSTEMACS) können EKG-Veränderungen wie ST-Strecken-Senkungen, T-Wellen-Veränderungen oder transiente ST-Strecken-Erhöhungen auftreten. Bei zirka einem Drittel dieser PatientInnen bleibt das EKG unauffällig.

Als Ergänzung für die Diagnose NSTEMACS werden bestimmte Herzenzyme gemessen. (17)

Unter den Herzenzymen ist das kardiale Troponin (cTn) das aussagekräftigste um ein Maß für den Zerfall von Herzmuskelzellen zu bekommen. (22)

Somit ist die Messung dieses Markers bei allen PatientInnen mit Verdacht auf NSTEMACS obligatorisch. (17)

Anhand der cTn-Konzentration im Blut kann das NSTEMACS in eine Instabile Angina pectoris (ischämischer Brustschmerz in Ruhe ohne Nekrose der Kardiomyozyten) und in den NSTEMI (ischämischer Brustschmerz mit Nekrose der Kardiomyozyten) unterteilt werden. (23)

Wenn das gemessene cTn oberhalb der 99. Perzentile des Referenzbereiches einer gesunden Person liegt, deutet dies auf einen NSTEMI hin. Je höher der Troponin Spiegel, desto höher ist das Risiko von einem schlechten kardialen Outcome. (24)

Um der/dem Ärztin/Arzt bei der Diagnosefindung NSTEMI zu helfen, gibt es diagnostische Guidelines, ob weitere Tests durchgeführt werden sollen. (17)

1.4.7 Therapie

Sauerstoff sollte verabreicht werden, wenn die Sauerstoffsättigung < 90% beträgt, oder wenn der/die Erkrankte unter Atemnot leidet. (25)

Außerdem sollten alle PatientInnen mit NSTEMI und STEMI sofort mit Aspirin einen Thrombozytenaggregationshemmer erhalten. Die orale Dosierungsempfehlung beträgt 150 mg bis 300 mg. Falls die orale Gabe nicht möglich ist, sollte eine intravenöse Gabe erfolgen. Diese soll 75 mg bis 150 mg betragen. Danach ist eine Aufrechtserhaltungsdosis von 75 mg – 100 mg pro Tag empfohlen. (26) Für die Therapie der ischämischen Schmerzen kann man beim NSTEMI sublinguales Nitroglycerin und falls dieses nicht ausreicht zusätzlich Opiode verabreichen. Beim STEMI kann man neben der Schmerztherapie mit Opioiden noch eine Gabe von Benzodiazepinen bei sehr unruhigen PatientInnen in Erwägung ziehen. (17, 19)

Man muss jedoch bedenken, dass die Gabe von Morphin zu einer langsameren Aufnahme und damit zu einem verzögerten Wirkungseintritt von oralen Thrombozytenaggregationshemmern führt. (27-29)

1.4.7.1 STEMI Management

Bei PatientInnen mit einer ST-Strecken-Hebung im EKG muss eine sofortige Reperfusion angestrebt werden. (30)

Die bevorzugte Reperfusionstherapie bei einem STEMI ist die PCI. Diese sollte zügig erfolgen, d.h. spätestens 120 Minuten nach der Diagnose STEMI eine PCI durchgeführt werden. (19)

Wenn eine primäre PCI durchgeführt wird, sollte der/die Erkrankte davor eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (19), eine Kombination aus Aspirin und einem Adenosindiphosphat-Rezeptorinhibitor (P2Y12-Inhibitor), sowie ein Antikoagulans, empfohlen wird unfractioniertes Heparin intravenös (31, 32), erhalten.

Die P2Y12-Inhibitoren Prasugrel oder Ticagrelor sind zu bevorzugen. Diese beiden Wirkstoffe haben eine stärkere Wirksamkeit, einen schnelleren Wirkungseintritt und sind somit Clopidogrel überlegen. (33, 34)

PatientInnen, welche zum Zeitpunkt der PCI nicht mit oralen P2Y12-Inhibitoren vorbehandelt wurden, oder falls diese unfähig sind, diese oral einzunehmen, sollten Cangrelor i.v. erhalten. Cangrelor ist ein potenter P2Y12-Inhibitor mit einem schnellen Wirkungseintritt. (19)

Sollte es nicht möglich sein, innerhalb von 120 Minuten nach der Diagnose diesen Eingriff durchzuführen, wird, wenn keine Kontraindikationen vorliegen, eine Fibrinolyse empfohlen. Diese sollte wiederum innerhalb von 12 Stunden nach Symptombeginn und maximal 10 Minuten nach der Diagnosestellung verabreicht werden. (35-40)

Danach sollten die PatientInnen zu einem Krankenhaus mit Herzkatheterlabor transportiert werden.

Nach der Fibrinolyse ist eine sekundäre PCI notwendig, vorzugsweise 2 bis 24 Stunden danach im Rahmen einer Routine-Koronarangiografie. (41-46)

Falls die Lyse jedoch erfolglos war muss eine sofortige Intervention durchgeführt werden. (47, 48)

1.4.7.2 NSTEMI Management

Die Durchführung einer invasiven Therapie beim NSTEMI hängt von zahlreichen Faktoren, wie u.a. einer Risikostratifizierung, klinisches Erscheinungsbild, Komorbiditäten, geschätzte Lebenserwartung und dem kognitiven Status, ab.

Das Zeitfenster, in dem die Koronarangiografie durchgeführt wird, hängt von bestimmten Risikokriterien ab. Wenn der/die Erkrankte mindestens ein Kriterium für sehr hohes Risiko erfüllt, sollte der Eingriff innerhalb von zwei Stunden geschehen. Falls zumindest ein Kriterium für hohes Risiko zutrifft, sollte die Intervention innerhalb von 24 Stunden erfolgen. Eine maximale Verzögerung der Koronarangiografie von 72 Stunden kann in Erwägung gezogen werden, wenn nur ein Kriterium von mittlerem Risiko zutrifft. PatientInnen bei denen keine Symptome rezidivieren und keines der folgenden Kriterien zutrifft, haben ein geringes Risiko. Bei diesen wird vor einem invasiven Eingriff ein nicht invasiver Belastungstest, vorzugsweise mit Bildgebung, empfohlen. (17)

Risikokriterien für einen invasiven Eingriff bei NSTEMACS: (17)

- Sehr hohes Risiko:
 - Wiederkehrende ST- oder T-Wellen Veränderungen, insbesondere ST-Hebungen
 - Mechanische Komplikationen des Herzinfarkts
 - Akutes Herzversagen
 - Lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen oder Herz-Kreislauf-Stillstand
 - Hämodynamische Instabilität oder kardiogener Schock
 - Rezidivierende oder anhaltende Angina pectoris welche therapieresistent ist

- Hohes Risiko:
 - Dynamische ST- oder T-Wellen Veränderungen
 - GRACE Score > 140
 - Veränderung der Troponin Konzentration welche kompatibel mit einem Herzinfarkt ist

- Mittleres Risiko:
 - Stattgehabte PCI oder CABG
 - GRACE Score > 109 und < 140
 - Niereninsuffizienz
 - Frühe Post-Infarkt Angina
 - Verminderte Ejektionsfraktion (< 40%) oder kongestive Herzinsuffizienz
 - Diabetes mellitus

- Niedriges Risiko:
 - Alle Merkmale, welche oben nicht erwähnt wurden

Mit der Hilfe des GRACE Risiko Scores kann man besser abschätzen ob PatientInnen mit ACS Gefahr laufen während dem Krankenhausaufenthalt oder bis zu 6 Monate nach der Entlassung zu sterben. Somit kann man diejenigen

PatientInnen identifizieren, welche für eine Reperfusionstherapie geeignet sind. Verschiedene Variablen, u.a. das Alter, der Blutdruck, die Herzfrequenz oder auch EKG Veränderungen, werden für die Berechnung verwendet. (49) Die genauen Beurteilungsparameter, sowie die Sterberate sind in der Tabelle 3 und 4 aufgelistet. (50)

Tabelle 3 GRACE-Score

1.) Alter in Jahren	Punkte	4.) Herzfrequenz in Ruhe/Minute	Punkte	7.) Initiales Serumkreatinin (mg/dL)	Punkte
≤ 29	0	≤ 49.9	0	0 – 0.39	1
30 - 39	0	50 – 69.9	3	0.4 – 0.79	3
40 - 49	18	70 – 89.9	9	0.8 – 1.19	5
50 - 59	36	90 – 109.9	14	1.2 – 1.59	7
60 - 69	55	110 – 149.9	23	1.6 – 1.99	9
70 - 79	73	150 – 199.9	35	2 – 3.99	15
80 - 89	91	≥ 200	43	≥ 4	20
≥ 90	100				
2.) Vorbekannte kongestive Herzinsuffizienz	24	5.) Systolischer Blutdruck (mmHg)		8.) Erhöhte Herzenzyme	15
		≤ 79.9	24		
3.) Abgelaufener Herzinfarkt	12	80 – 99.9	22	9.) Keine stationäre PCI durchgeführt	14
		100 – 119.9	18		
		120 – 139.9	14		
		140 – 159.9	10		
		160 – 199.9	4		
		≥ 200	0		
		6.) ST-Strecken Depression	11		

Tabelle 4 Prognostizierte Gesamtmortalität (GRACE-Score)

Gesamtpunkte	Prognostizierte Gesamtmortalität von Krankenhausentlassung bis zu 6 Monaten (in %)
1 - 69	< 1%
70 - 90	1 – 2.9%
91 - 110	3 – 3.9%
111 - 130	4 – 5.9%
131 - 150	6 – 11%
151 - 170	12 – 19%
171 - 190	20 – 33%
191 - 210	34 – 54%

1.5 Herzkatheter und Koronarangiographie

1.5.1 Allgemeines

Bei der Herzkatheteruntersuchung handelt es sich um ein Verfahren, bei der vermutete oder bestehende Erkrankungen des Herzens angiografisch und hämodynamisch untersucht werden können. Oft wird im Rahmen dieser Untersuchung eine therapeutische Intervention beschlossen, welche auch sofort durchgeführt wird. Das Ziel der Herzkatheteruntersuchung ist somit, etwaige funktionelle und morphologische Veränderungen der Koronararterien und den herznahen Gefäßen zu erkennen, sowie myokardiale, perikardiale und valvuläre Erkrankungen bildlich darzustellen und hämodynamisch beurteilen zu können.
(51)

1.5.2 Historische Entwicklung

Bereits in den Jahren um 1860 wurde die Herzkatheterisierung von Auguste Chauveau und Etienne-Jules Marey beschrieben. Anfänglich wurden nur die Druckverhältnisse beim schlagenden Herzen gemessen.

Im Jahr 1929 wurde erstmals eine Herzkatheteruntersuchung am Menschen durchgeführt. Werner Forßmann übte das Verfahren im Selbstversuch aus und konnte dabei den rechten Vorhof darstellen. Er erhielt 1956 für die „Erfindung des Herzkatheters“ den Nobelpreis für Medizin. (52)

Mason Sones führte 1959 erstmals eine selektive Koronarangiographie durch. (53)

Judkins und Dotter führten im Jahr 1964 erstmalig eine mechanische Dilatation von atherosklerotischen Gefäßobstruktionen in peripheren Arterien durch.

Um dies zu bewerkstelligen, führten sie nach und nach mehrere Katheter mit zunehmendem Durchmesser über einen Führungsdraht ein.

Grüntzig gelang es 1977 die erste perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) durchzuführen. Der Stent, eine Stütze des Koronargefäßes, wurde im Jahr 1987 von Sigwart eingeführt. (54)

Sven-Isar Seldinger beschreibt 1953 erstmals die sogenannte Seldinger-Technik, diese wird bis heute durchgeführt. (55)

Bei der Herzkatheterisierung wird zwischen einer Linksherzkatheterisierung und einer Rechtsherzkatheterisierung unterschieden. Die Zugangswege für diese Untersuchung sind entweder transjugulär, transsubclavicular, transaxillär, transbrachial, transradial oder transfemoral.

Bei der Linksherzkatheterisierung, welche retrograd, transarteriell durchgeführt wird, ist es möglich, die Koronarien mittels Röntgenkontrastmittel darzustellen. Außerdem lässt sich durch diese Untersuchung die Aorta, die Funktion der Aorten- und Mitralklappe, der linke Vorhof, der linke Ventrikel und die linksventrikuläre Pumpfunktion beurteilen. (56)

Bei der Linksherzkatheterisierung ist der Zugang über die rechte A. radialis zum Standard geworden. (53)

Die Rechtsherzkatheterisierung, welche antegrad, transvenös durchgeführt wird, wird angewandt um die Sauerstoffsättigung und Druckwerte im Lungenkreislauf zu bestimmen. Zusätzlich erlaubt diese Untersuchung Aussagen über die Hohlvenen, des rechten Vorhofes, des rechten Ventrikels und der Lungenarterien. (56)

1.5.3 Aktueller Stand

Bei einer bestehenden KHK gelten bis heute die perkutane Koronarangiographie und die perkutane transluminale Koronarangioplastie als Standard für die diagnostische bzw. therapeutische Strategie. (57)

Die Koronarangiographie ist definiert als die röntgenologische Darstellung der Koronargefäße nachdem Kontrastmittel injiziert wurde. In der Regel wird diese mit speziellen intravaskulären Kathetern durchgeführt. Durch das Kontrastmittel kann man die Anatomie und wenn vorhanden, den Obstruktionsgrad der Koronararterien bestimmen. Somit lässt sich das Vorhandensein und das Ausmaß einer KHK diagnostizieren. Gleichzeitig ist es möglich, die Angemessenheit und Durchführbarkeit verschiedener Therapieformen (z.B. PCI oder CABG) zu beurteilen. (58)

An der Universitätsklinik Graz werden vorzugsweise der transradiale oder der transfemorale Zugangsweg angewendet. Deswegen werden diese und ihre Unterschiede nun in weiterer Folge beschrieben.

Einige Studien berichten über ein Gefäß- oder Blutungsrisiko von bis zu 10% beim femoralen Zugang. (59, 60) Außerdem können weitere Komplikationen wie arterielle Pseudoaneurysmen, arteriovenöse Fisteln oder Hämatome mit erheblichem Blutverlust auftreten. Der transradiale Zugang wurde erstmals Ende der 1980er-Jahre von Compeau für die Koronarangiographie eingeführt. (57)

Die Blutungskomplikation ist beim radialen Zugang geringer, da sich die A. radialis sehr gut komprimieren lässt. (53)

Einige Studien ergaben, dass bei älteren PatientInnen, welche einen transradialen Zugang erhielten, signifikant weniger vaskuläre Komplikationen dokumentiert wurden als beim transfemorale Zugang. (61-63)

Diese geringere Komplikationsrate ist erklärbar aufgrund der schnelleren Hämostase, der günstigeren Anatomie und der kleineren Größe der verwendeten Katheter. Des Weiteren befinden sich keine großen Venen oder Nerven in der Nähe der A. radialis, somit ist es unwahrscheinlich solche Strukturen zu verletzen. Auf der anderen Seite ist der transradiale Zugang schwerer zu erlernen und

bestimmte Devices, wie intraaortale Ballonpumpen oder temporärer Herzschrittmacher, können nicht über diesen Zugang etabliert werden. (57)

Im Gegensatz zur A. femoralis kommt es bei der A. radialis verstärkt zu Vasospasmen, welche zum Abbruch der Untersuchung führen können.(53)

Nachdem die Arterie punktiert wurde, ist der nächste Schritt die Anlage einer Katheterschleuse nach der sogenannten Seldinger-Technik. Über diese Schleuse werden dann die einzelnen Katheter in das arterielle Gefäßsystem eingebracht und zum Herzen vorgeschoben. (64)

Nach einer Lokalanästhesie des Punktionsbereiches wird die ausgewählte Arterie punktiert. Der Mandrin wird daraufhin entfernt und ein Führungsdraht wird über die Kanüle in das Lumen der Arterie vorgeschoben. Im weiteren Schritt wird die Kanüle entfernt, während der Führungsdraht fixiert wird. Nun sollte das Gefäß proximal der Punktionsstelle komprimiert werden, da der Durchmesser des Führungsdrahtes kleiner als das Loch der Arterie ist. Eventuell muss der Stichkanal mithilfe eines sogenannten Dilatators aufgedehnt werden, bevor der Katheter eingebracht wird.

Der Katheter wird dann über den liegenden Führungsdraht in die Arterie eingebracht und bis zur Zielposition vorgeschoben. Danach wird der Draht entfernt. (55) Der genaue Ablauf wird in Abbildung 5 bildlich veranschaulicht.

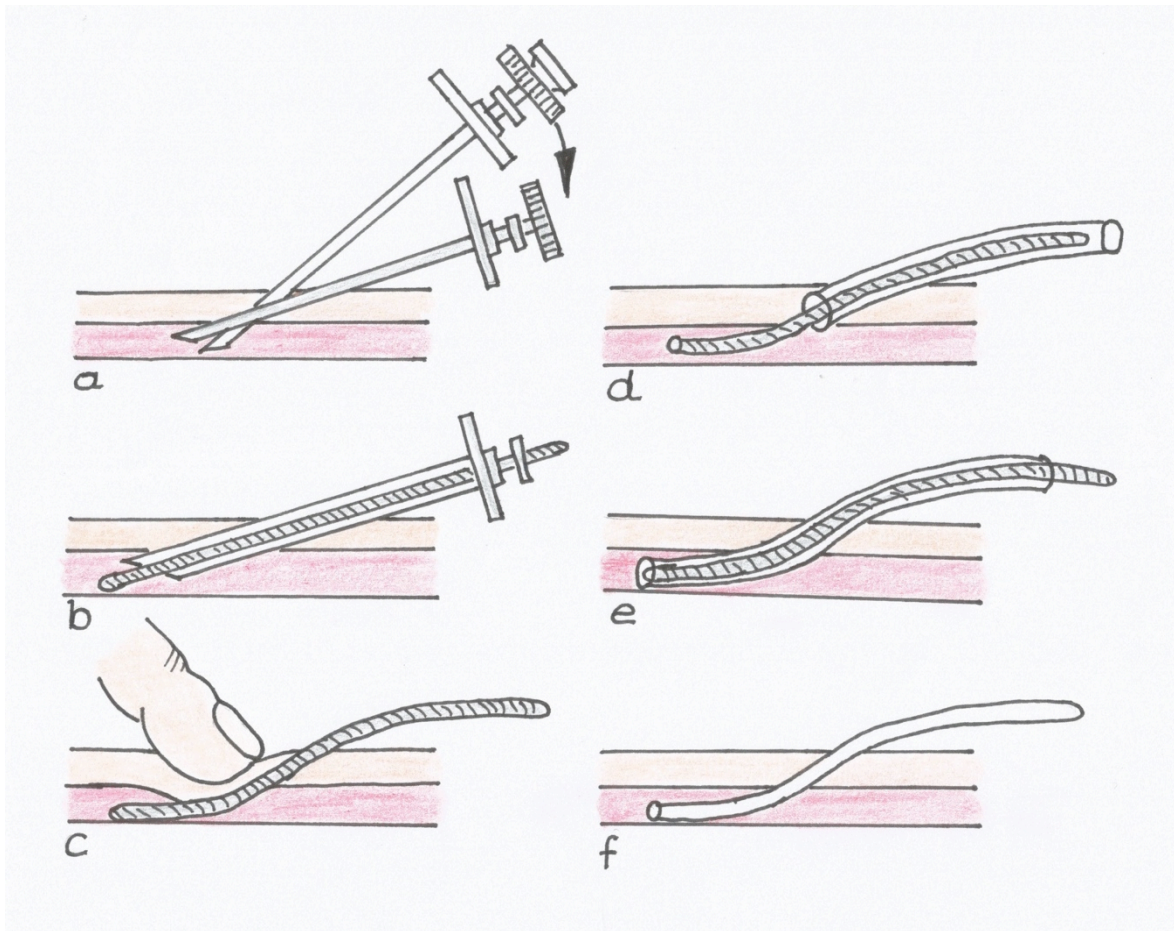


Abbildung 5: Seldinger-Technik

1.5.4 Perkutane Koronare Intervention (PCI)

Wie schon oben genannt führte Andreas Grüntzig 1977 die PTCA ein. Heute wird dieses Verfahren sehr häufig angewendet, um das Herz bei PatientInnen mit einer symptomatischen KHK und einhergehenden Stenosen der Koronarien zu revaskularisieren. Durch die Weiterentwicklung der PCI ist es mittlerweile schon möglich, dass schwer zugängliche und komplexe Koronarstenosen behandelt werden.

Falls im Zuge der Koronarangiographie eine interventionsbedürftige Stenose vorliegt, wird ein Führungskatheter im Koronarostium platziert. Nachdem Heparin verabreicht wird, um eine Bildung von Blutgerinnsel zu verhindern, wird über diesen Führungskatheter, unter Röntgenstrahlendurchleuchtung, ein Intrakoronardraht in das betroffene Gefäß eingeführt und über die Stenose vorgeschoben. Nun wird ein Ballonkatheter über den Intrakoronardraht geschoben bis dieser das stenosierte Segment voll abdeckt. Unter Sicht wird der Druck im

Ballonkatheter erhöht (meist zwischen 8 und 14 bar), wodurch dieser aufgedehnt wird und den Thrombus dadurch an die Gefäßwand presst. Danach wird das Ergebnis angiografisch kontrolliert. Je nachdem kann eine erneute Dilatation mit demselben Ballonkatheter, ein Wechsel auf einen größeren Ballonkatheter oder eine Implantation eines Stents notwendig sein.

Die schwerwiegendsten prozeduralen Komplikationen der PCI sind die Dissektion der Gefäßwand, die Koronarperforation, welche zur Perikardtamponade führen kann und der akute Gefäßverschluss. Diese treten jedoch nur sehr selten auf und im Vergleich zur PTCA konnte durch Implantation koronarer Stents das Risiko der Dissektion und der Restenoserate reduziert werden. Außerdem blockieren Stents die akuten elastischen Rückstellkräfte („recoil“), wodurch ein glattbegrenzteres und auch größeres Gefäßlumen erreicht wird.

Trotz eines verminderten Risikos, kann es dennoch in den folgenden Monaten nach dem Eingriff zu einer Restenose kommen, d.h., dass der Blutfluss im bereits behandelten Gefäß wieder eingeschränkt ist.

Das Risiko für Komplikationen ist höher bei Vorliegen eines hohen Lebensalters, weiblichem Geschlecht, einer Herzinsuffizienz und bei einer chronischen Niereninsuffizienz. (65)

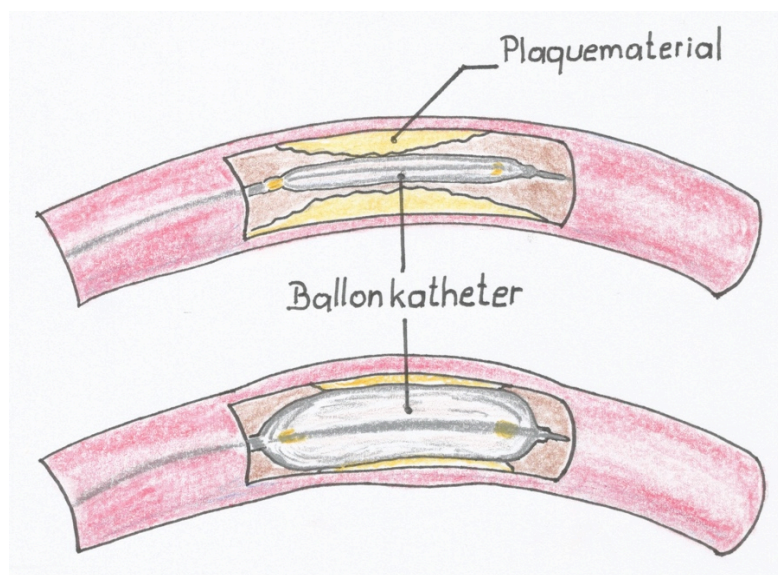


Abbildung 6: Platzieren eines Ballonkatheters und Dilatation der Stenose (PTCA)

1.6 Ballondilatation und Stents

Ein Stent ist ein gitterartiges Metallgerüst, welches die Gefäßwand stützt. Es wird über den Ballonkatheter eingebracht, in dem stenosierten Segment positioniert und durch eine Druckerhöhung expandiert. Das Metallgitter verbleibt im Gefäß. (Abb. 6) Die Ergebnisse der Behandlung werden durch einen Stent maßgeblich verbessert. Es werden das Gefäß-Remodeling und die Dissektion verhindert, außerdem werden die akuten elastischen Rückstellkräfte ausgeschaltet. Dadurch wird ein glattbegrenzter und größerer Durchmesser im Stenosegebiet erreicht, was den Blutfluss optimiert. Ein weiterer Vorteil ist, dass durch die Stentimplantation die Restenoserate vermindert wird.

Bei über 80% der Fälle werden heutzutage Stents im Rahmen einer PCI implantiert. (65)

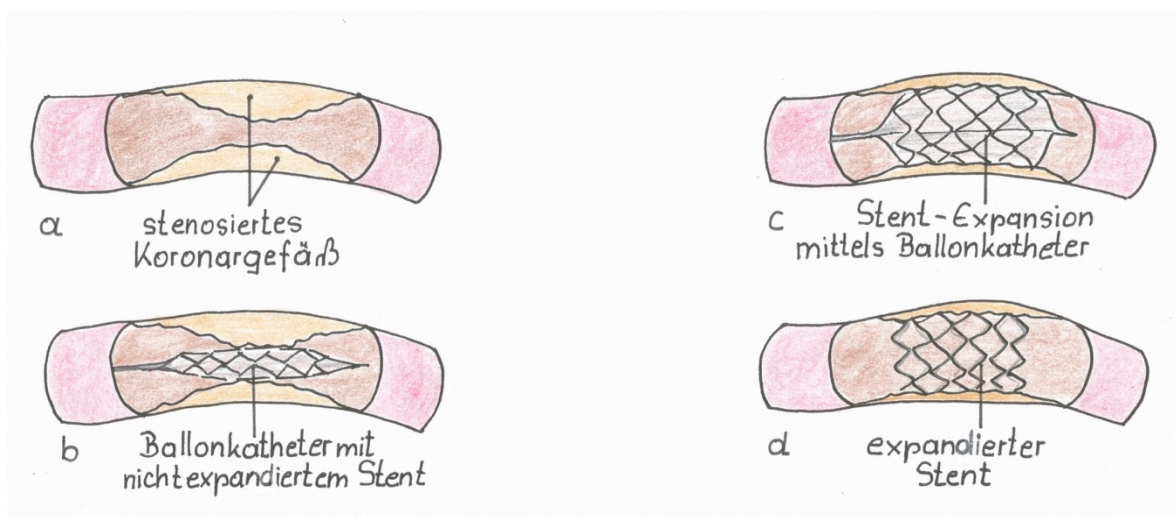


Abbildung 7: Stent-Implantation

1.6.1 Verschiedene Stentarten

Unbeschichtete Stents

Diese Stents, die auch Bare metal Stents (BMS) genannt werden, werden nach einer Dilatation der Stenose in die Gefäßwand gedrückt und verbleiben dort. Es handelt sich dabei um ein Metallgerüst (z.B. aus Kobalt-Chrom- oder Kobalt-

Nickel-Legierungen oder Edelstahl) bei dem es in dem folgenden Monat zu einer Reendothelialisierung der Oberfläche kommt. Deshalb ist es notwendig, dass die PatientInnen mit einer DAPT in diesen ersten 4 Wochen therapiert werden müssen, um einer Stent-Thrombose vorzubeugen. Danach kann der P2Y12-Inhibitor abgesetzt werden, die Therapie mit Aspirin sollte jedoch ein Leben lang weitergeführt werden. (65)

Medikamentenbeschichtete Stents

Durch diese Stents, auch Drug Eluting Stents (DES) genannt, kann die Restenoserate innerhalb des Stents fast komplett verhindert werden. Dies gelingt durch lokale Freisetzung von antiproliferativen Medikamenten (z.B. Everolimus, Paclitaxel oder Sirolimus) über einen bestimmten Zeitraum. Es kann jedoch zu einer verlangsamten Reendothelialisierung kommen, sodass solange auch das Risiko der Stent-Thrombose weiterhin besteht. Deswegen müssen die PatientInnen nach einer Implantation eines DES Aspirin lebenslang und einen P2Y12-Inhibitor für mindestens 6 Monate einnehmen. (65)

1.6.2 Stents, die bei der TARGET AC-Studie verglichen werden

1.6.2.1 Firehawk® Rapamycin Target Eluting Coronary Stent System

Der Firehawk® ist ein dünner ballonexpandierbarer L605 Kobalt-Chrom-Stent mit einer vollständig biologisch abbaubaren Sirolimus-haltigen Polymerbeschichtung, die in vertieften abluminalen Rillen auf der Stentoberfläche lokalisiert ist. (66, 67)

Dieser DES hat eine Strebendicke von 86 µm und ist so konzipiert, dass die Polymerbelastung und die Konzentration des antiproliferativen Medikamentes minimiert wird und somit die Entzündungs- und Überempfindlichkeitsreaktion reduziert werden. Das Medikament wird in vivo über 90 Tage abgegeben und das Polymer ist in 9 Monaten vollständig biologisch abgebaut und danach bleibt nur der Metallstent übrig. (67, 68)

Laut der Herstellungsfirma Shanghai MicroPort Medical (Group) Co., Ltd. ist der Firehawk® der Stent mit der weltweit niedrigsten Medikamentendosierung. Er

beinhaltet ungefähr $\frac{1}{3}$ der Dosierung im Vergleich zu ähnlichen Produkten. Derzeit sind folgende Größen dieses Stents verfügbar: Durchmesser von 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,5 und 4,0 mm mit Längen von 13, 16, 18, 21, 23, 26, 29, 31, 33, 35 und 38 mm. (69)

In der laufenden TARGET-AC Studie wird der Firehawk® Stent mit der „Abbotts Xience® Stent Familie“ verglichen, um die Wirksamkeit und Sicherheit zu bestätigen. Das zweijährige „Follow-up“ zeigt ähnliche Sicherheits- und Wirksamkeitsprofile dieser beiden Stentarten. (67)

1.6.2.2 Koronar Stents der Xience Familie

Folgende Stents, die alle Everolimus ausschütten, gehören der Familie an: Xience V®, Xience nano®, Xience Prime®, Xience Prime LL®, Xience Xpedition SV®, Xience Xpedition®, Xience Xpedition LL® und der Xience Alpine®. (70)
Folgend wird auf zwei Stents dieser Familie genauer eingegangen.

Xience V®

Dieser Stent besteht aus einem Kobalt-Chrom Metallgerüst, hat eine Strebendicke von 81 µm. Beim Xience V® ist die antiproliferative Substanz Everolimus. Eine 7,6 µg dicke nicht erodierbare Beschichtung aus Polyvinylidenfluorid Co-Hexafluorpropylen (PVDF-HFP) und Poly N-Butylmethacrylat (PBMA) sorgt dafür, dass das Medikament nach 120 Tagen vollständig resorbiert wird. Der Berstdruck des Ballons beträgt zirka 16 bar. (71)

Die angebotenen Größen sind: Längen von 8, 12, 15, 18, 23 und 28 mm mit Durchmessern von: 2,5; 2,75; 3,0; 3,5 und 4,0 mm. (70)

Die Sicherheit und Wirksamkeit des Xience V® konnte in den SPIRIT-Studien bewiesen werden. (72)

Xience Prime®

Dieser Stent besteht ebenfalls aus einer Kobalt-Chrom Metalllegierung, besitzt die gleiche Polymerbeschichtung und hat die idente Strebendicke wie sein Vorgänger, der Xience V®. Der Xience Prime® wurde ein wenig verändert um diesen Stent

flexibler und besser einbringen zu können. Eine glatte und abgerundete Spitze soll die Einführbarkeit und die Nachverfolgung verbessern, außerdem ist die Verletzungsgefahr durch dieses Modell geringer aufgrund einer kürzeren Ballonspitze. (72)

Im Vergleich zur älteren Generation stehen längere Stentlängen zur Verfügung. Der Ballon hat mit einem Berstdruck von 18 bar einen höheren als das Vorgängermodell. (71)

Die angebotenen Größen sind: Längen von 8, 12, 15, 18 und 23 mm mit Durchmessern von: 2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,5 und 4,0 mm. Der Xience Prime LL® (Long Lesion) ist das idente Modell, welches für längere Läsionen verwendet wird. Die angebotenen Längen sind 28, 33 und 38 mm, die Durchmesser sind die gleichen wie beim Standardmodell. (70)

Die Wirksamkeit und Sicherheit des Xience Prime® wurde in der SPIRIT PRIME-Studie untersucht und bestätigt. (73)

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Das „All-comer Register“ ist ein prospektives internationales multizentrisches Register, welches an der Abteilung für Kardiologie des LKH Universitätsklinikum Graz, ein ausgewähltes Zentrum der TARGET-AC Studiengruppe, durchgeführt wurde. Die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigte das Register mit dem zugesandten Votum am 13.10.2016 (EK-Nummer: 28-527 ex 15/16).

Die TARGET-AC Studie ist eine prospektive, multizentrische, einfach verblindete, randomisierte Studie mit „All-Comer“ Design, welche die Sicherheit und Wirksamkeit beziehungsweise die Nichtunterlegenheit des „Firehawk™ Rapamycin Target Eluting Cobalt Chromium Coronary Stent System“ im Vergleich zu dem „Xience Everolimus Eluting Stent“ für die Behandlung von atherosklerotischen Läsionen beweisen soll. Während eines mehrwöchigen Zeitraums wurden prospektiv alle durchgeführten perkutanen Koronareingriffe (PCI) in das Register aufgenommen.

Die PatientInnen wurden dann in zwei Gruppen eingeteilt, je nachdem, ob sie in die derzeit laufende TARGET-AC-Studie aufgenommen wurden oder nicht.

2.2 Einschlusskriterien

Alle PatientInnen, welche in dem Beobachtungszeitraum eine PCI erhielten, wurden in das Register aufgenommen. Um in die TARGET-AC-Studie eingeschlossen zu werden, mussten die PatientInnen nochmals bestimmte Kriterien erfüllen.

Die PatientInnen waren für die Studie zugelassen, wenn diese mindestens 18 Jahre alt waren und unter einer symptomatischen, beziehungsweise asymptomatischen Koronaren Herzkrankheit erkrankt waren. Es mussten

außerdem eine oder mehrere Koronararterienstenosen $\geq 50\%$ mit einem Referenzdurchmesser von 2,25 – 4,0 Millimeter vorliegen.

Bei der Gesamtzahl der zu behandelnden Läsionen oder Gefäße, der Läsionslänge, der Anzahl der implantierten Stents oder der klinischen Präsentation der PatientInnen gab es keine Einschränkungen.

Außerdem wurde eine Einwilligung der PatientInnen benötigt um für die erforderlichen Nachuntersuchungen im Zentrum anwesend zu sein und mitzuarbeiten, und die PatientInnen oder der gesetzlichen VertreterInnen wurden informiert und stimmten zu, indem sie eine genehmigte schriftliche Einverständniserklärung unterzeichneten.

2.3 Ausschlusskriterien

Obwohl die TARGET-AC-Studie ein „All-comer“ Design hat, waren einige Ausschlusskriterien schon im Vorfeld definiert. Diese waren gebärfähige Frauen, welche innerhalb von 7 Tagen vor dem Eingriff keinen negativen Schwangerschaftstest vorweisen konnten, Frauen die stillen, bekannte Unverträglichkeit gegenüber Aspirin, Clopidogrel oder Ticlopidin, Heparin, Kobalt, Nickel, Chrom, Molybdän, Polymerbeschichtungen, Sirolimus, Everolimus oder Kontrastmittel. Außerdem durften die PatientInnen an keiner anderen Studie teilnehmen und keine geplante Operation innerhalb von 6 Monaten nach der PCI haben, es sei denn, die duale Antiplättchentherapie kann während der gesamten perioperativen Periode aufrechterhalten werden. (74)

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Datenerhebung

Alle PatientInnen, bei denen, in dem vordefinierten Zeitraum von 5 Wochen, eine PCI durchgeführt wurde, wurden für die Datenauswertung eingeschlossen. Diese Daten über die klinischen und prozeduralen Eigenschaften des Erkrankten wurden in einem einheitlichen Beurteilungsbogen, welcher mithilfe des elektronischen Kommunikations- und Informationsnetzwerks MEDOCS® ausgefüllt wurde, gesammelt und anschließend im Register dokumentiert.

Dieser Beurteilungsbogen setzte sich aus mehreren Punkten zusammen. Zuerst wurde die klinische Präsentation dokumentiert, d.h. welche Indikationstellung ging der PCI voraus und zudem wurde der funktionelle Status durch die Klassifikationen CCS, NYHA und KILLIP erfasst.

Weiters wurden neben dem Alter, Körpergröße und -gewicht und dem Geschlecht auch bestimmte Komorbiditäten in dem Beurteilungsbogen gelistet.

Ein genaues kardiales Risikoprofil musste ausgefüllt werden. Dieses beinhaltete die Frage nach einer Vorhofflimmerarrhythmie, eines vormaligen Infarktes, sowie eventuelle vorherige kardiale Interventionen. Zudem wurden auch etwaige Klappenerkrankungen und die gemessene Ejektionsfraktion dokumentiert.

Des Weiteren war auf dem Beurteilungsbogen einzutragen, ob zu einer regulären Arbeitszeit oder in einem Nachtdienst interveniert wurde, ob ein sofortiger Eingriff notwendig war oder dieser geplant werden konnte und ob eine „Study Nurse“ anwesend war oder nicht.

Folgend musste dokumentiert werden, wie viele Gefäße erkrankt waren, wie viele Läsionen behandelt wurden und wie viele Stents eingesetzt wurden. Weitere genaue Angaben z.B. ob eine Bifurkation betroffen war oder ob thrombotische Läsion vorhanden waren wurde ebenfalls gelistet.

Falls PatientInnen nicht in die TARGET-AC-Studie eingeschlossen wurden, musste der/die InterventionistIn einen Grund angeben. Der detaillierte Beurteilungsbogen ist im Anhang der Diplomarbeit abgebildet.

3.2 Datenauswertung

Nachdem alle Daten der PatientInnen erhoben worden waren, wurden diese in Microsoft Excel übertragen um sie auszuwerten.

Folgend werden die erhobenen Daten unter den Gesichtspunkten wie Geschlecht, kardiale Risikofaktoren, Komorbiditäten, Indikation zur perkutanen Koronarintervention und ob die PatientInnen in die TARGET-AC-Studie eingeschlossen wurden oder aus welchen Gründen es zu keinem Einschluss kam, aufgezeigt und graphisch dargestellt.

Um diese Merkmale und etwaige Unterschiede zwischen den, in die TARGET AC-Studie eingeschlossenen PatientInnen und den nicht eingeschlossenen PatientInnen zu untersuchen und zu vergleichen wurden zwei Gruppen definiert. Die „Eingeschlossen-Gruppe“ (EG-Gruppe) repräsentiert die PatientInnen, welche in dem vordefinierten Zeitraum einer PCI unterzogen wurden und anschließend in die TARGET AC-Studie eingeschlossen wurden. Die „Nicht-eingeschlossen-Gruppe“ (NEG-Gruppe) repräsentiert alle PatientInnen, welche sich in dem vordefinierten Zeitraum von 5 Wochen einer PCI unterzogen, jedoch nicht an der TARGET Hauptstudie teilnahmen.

3.2.1 Statistik

Die Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Ob die Daten normal verteilt waren wurde mit dem Pearson Omnibus Normalitätstest und dem Jacques Bera Test getestet. Kontinuierliche Variablen, wie z.B. das Lebensalter in Jahren, wurden mit dem „Mann-Whitney Test“ verglichen. Die kategorialen Variablen, wie z.B. das Geschlecht, wurden mit dem „Fisher's exact test“ verglichen. Die Ergebnisse wurden als Odds Ratio (OR) mit einem 95%-Konfidenzintervall (95% KI) angegeben. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als signifikant festgelegt.

3.2.2 Studienpopulation

In dem definierten Zeitraum wurden bei insgesamt 102 PatientInnen eine PCI durchgeführt und somit wurden diese in das Register aufgenommen. Davon waren 69 PatientInnen (67,65%) männlich. Das Vorhandensein von kardialen Risikofaktoren wie Bluthochdruck (79%), Dyslipidämie (30%) und Diabetes mellitus (30%) steht für eine typische Hochrisikopopulation. Die Indikation für eine PCI war eine stabile Angina pectoris bei 35 (34,31%) PatientInnen, ein akutes Koronarsyndrom war bei 34 (33,33%) PatientInnen vorliegend, einen ST-Elevationsinfarkt hatten 26 (25,49%) PatientInnen und ein kardiogener Schock trat in 4 (3,92%) Fällen auf.

Insgesamt erfüllten 89 (87%) PatientInnen die Zulassungskriterien, um bei der TARGET AC-Studie teilzunehmen. Von den übrigen 13 PatientInnen war bei 6 (6%) die Läsion nicht geeignet und bei 7 (7%) Erkrankten wurde mindestens eines der Ausschlusskriterien erfüllt.

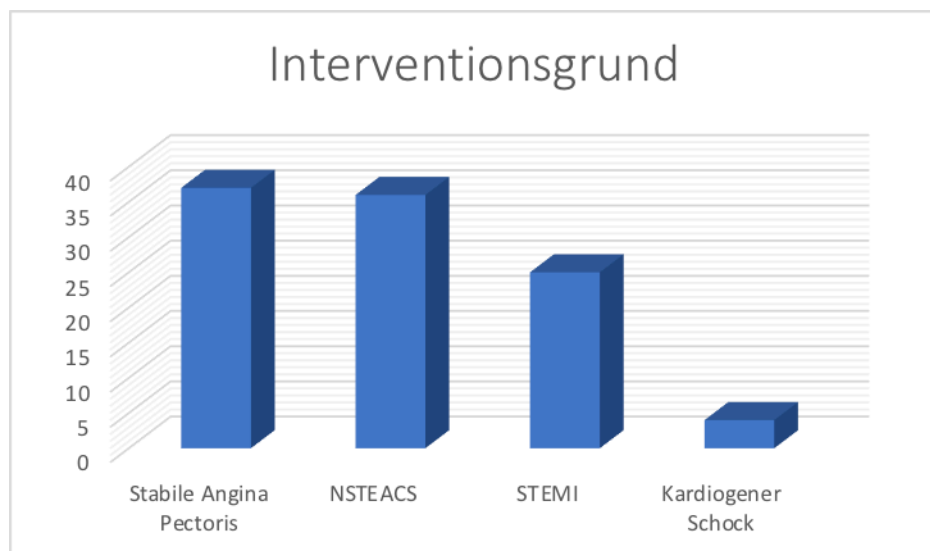


Abbildung 8: Interventionsgrund der Studienpopulation

3.2.3 Einschluss der ProbandInnen in die TARGET-AC Studie

Insgesamt wurden 13 PatientInnen in die TARGET-AC Studie eingeschlossen, dies entspricht 13% der gesamten PatientInnen bei denen, in dem bestimmten Zeitraum, eine PCI durchgeführt wurde. Die häufigsten Gründe, dass für die Studie geeignete PatientInnen nicht an dieser teilnahmen, waren (1) „Logistische Probleme“ (25%); (2) „Verpasste Gelegenheit“ (16%); oder (3) „PatientIn lehnte ab“ (11%) beziehungsweise „Konkurrierende Studie“ (11%). Die Rubrik „Verpasste Gelegenheit“ schloss alle Fälle ein, in denen weder ein offizielles Ausschlusskriterium, noch klinische oder logistische Gründe für einen Ausschluss erfüllt wurden.

In 61% wurde der/die Erkrankte aufgrund von organisatorischen Problemen („Verpasste Gelegenheit“, „Logistische Probleme“, „Konkurrierende Studie“, „Ärztliche Entscheidung“ und „Stent nicht verfügbar“), in 39% aufgrund von patientenbezogenen Problemen („PatientIn lehnte ab“, „PatientIn nicht zustimmungsfähig“ und „Compliance Problem“) nicht eingeschlossen. Eine detaillierte Beschreibung der verschiedenen Gründe ist in Abbildung 12 dargestellt.

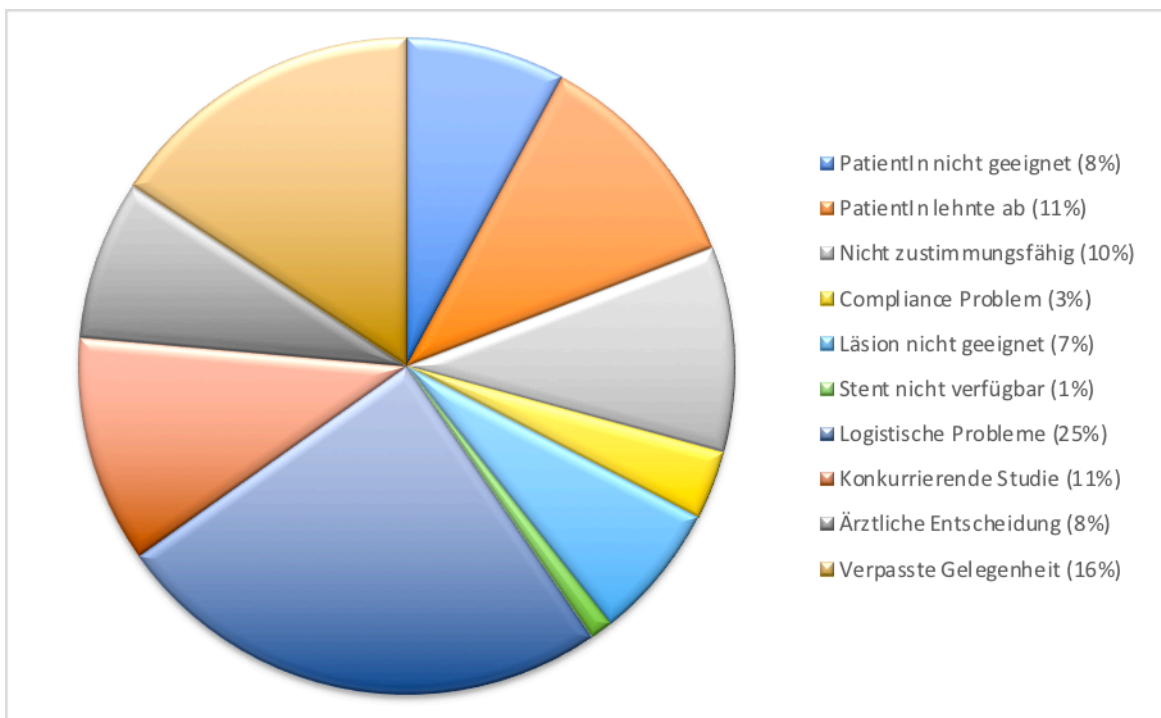


Abbildung 9: Verteilung der verschiedenen Gründe warum die PatientInnen nicht an der TARGET AC-Studie teilnahmen.

3.2.4 Klinische Merkmale der EG-Gruppe im Vergleich zur NEG-Gruppe

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der EG-Gruppe und der NEG-Gruppe bei der Indikationsstellung NSTEMI (31% vs. 36%) und kardiogenen Schock (8% vs. 3%) für die Koronarangiographie. Die EG-Gruppe hatte mehr PatientInnen mit chronischem Koronarsyndrom (46% vs. 35%, bzw.; OR 1,6037, 95% KI 0,4955 bis 5,1897; $p = 0,5390$) und der STEMI trat häufiger in der NEG-Gruppe auf (26% vs. 15% bzw., OR 0,5217, 95% KI 0,1075 bis 2,5320; $p = 0,5120$), jedoch sind die Unterschiede ebenfalls nicht signifikant.

Zwischen den beiden Gruppen konnte kein relevanter Unterschied bei der Symptomatik entsprechend der CCS- und NYHA-Klassifikation aufgezeigt werden. Man untersuchte hierbei die Schweregrade CCS ≥ 3 und NYHA ≥ 2 . (siehe Tabelle 1 und 2)

Die klinischen Merkmale der EG-Gruppe wurden mit der restlichen totalen Studienpopulation verglichen. Es wurden unter anderem die kardialen Risikofaktoren, jedoch auch andere Morbiditäten, wie z.B. COPD oder Tumorerkrankungen und eine bereits vorausgegangene Behandlung der Koronargefäße untersucht.

Bei diesen klinischen Merkmalen und kardialen Risikofaktoren konnten keinerlei signifikante Unterschiede zwischen der EG- und der NEG-Gruppe festgestellt werden. Eine ausführliche Beschreibung aller Merkmale und der statistischen Ergebnisse sind in den Tabellen 3 und 4 aufgelistet.

Tabelle 5. Klinische Merkmale und Risikofaktoren

	EG-Gruppe	NEG-Gruppe	P	OR	95% KI
	n = 13	n = 89			
Alter	65 ± 10	68 ± 13	0,373		
BMI	28 ± 6	28 ± 6	0,756		
Männlich	9 (67)	60 (67)	1,0875		0,3089 bis 3,8279
Hypertension	10 (77)	71 (80)	0,8450		0,2104 bis 3,3928
Dyslipidämie	5 (38)	26 (29)	1,5144		0,4528 bis 5,0641
Diabetes mellitus	5 (38)	26 (29)	0,4528		0,4528 bis 5,0641
Niereninsuffizienz (GFR < 50 mL/min)	2 (15)	19 (21)	0,3603		0,0444 bis 2,9231
PAD	1 (8)	7 (8)	0,9762		0,1102 bis 8,6452
COPD	1 (8)	15 (17)	0,4111		0,0496 bis 3,4050
Tumor	0 (0)	6 (7)			
Insult/TIA	2 (15)	3 (3)	5,2121		0,7826 bis 34,7112
Transplantation	1 (8)	0 (0)			
Vorhofflimmern	1 (8)	11 (12)	0,5909		0,0698 bis 4,9995
Vorausgegangene PCI	1 (8)	22 (25)	0,2538		0,0312 bis 2,0643
Vorausgegangene CABG	0 (0)	6 (7)			
Vorausgegangener MCI	2 (15)	17 (19)	0,7700		0,1560 bis 3,8013
Herzklappenerkrankung	4 (31)	41 (46)	0,5203		0,1491 bis 1,8149

BMI, body mass index; OR, odds ratio; KI, Konfidenzintervall; GFR, Glomeruläre Filtrationsrate; mL, Milliliter; min, Minute; PAD, peripheral artery disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; TIA, Transient ischämische Attacke; PCI, Perkutane Koronarintervention; CABG, coronary artery bypass graft surgery; MCI, Myokardinfarkt;

Tabelle 6. Klinische Präsentation

	EG-Gruppe n = 13	NEG-Gruppe n = 89	OR	95% KI
Chronisches Koronarsyndrom	6 (46)	31 (35)	1,6037	0,4955 bis 5,1897
NSTEACS	4 (31)	32 (36)	0,7916	0,2257 bis 2,7766
STEMI	2 (15)	23 (26)	0,5217	0,1075 bis 2,5320
Kardiogener Schock	1 (8)	3 (3)	2,3889	0,2295 bis 24,8587
CCS \geq 3	4 (31)	12 (13)	2,8518	0,7576 bis 10,7356
NYHA \geq 2	5 (38)	23 (26)	1,7935	0,5327 bis 6,0383

OR, odds ratio; KI, Konfidenzintervall; NSTEMACS, Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Elevation; STEMI, ST-Elevation Myokardinfarkt; CCS, Canadian Cardiovascular Society Klassifikation der Angina Pectoris; NYHA, New York Heart Association Klassifikation der Herzinsuffizienz.

3.2.5 Angiografische und prozedurale Merkmale der EG-Gruppe im Vergleich NEG-Gruppe

Die überwiegende Mehrheit der EG-Gruppe wurde während der regulären Arbeitszeit eingeschrieben, jedoch ergibt sich kein signifikanter Unterschied zur NEG-Gruppe (85% vs. 66% bzw.; OR 2,7966, 95% KI 0,5821 bis 13,4347).

Die Einschreibungsquote war generell während der Nacht- und Wochenendschichten niedriger, jedoch gab es ebenfalls keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen (15% vs. 34% bzw.; OR 0,3576, 95% KI 0,0744 bis 1,7178; $p = 0,3424$).

In der EG-Gruppe war bei 85% der PatientInnen eine „Study Nurse“ verfügbar, in der NEG-Gruppe zu 66% (OR 2,7966, 95% KI 0,5821 bis 13,4347; $p = 0,2202$). Es ergab sich, beim Vergleich der EG-Gruppe mit der NEG-Gruppe, kein Unterschied bei der Anzahl der geplanten Interventionen (31% vs. 31% bzw.; OR 0,9682, 95% KI 0,2747 bis 3,4132; $p = 1$).

Bei den untersuchten angiographischen Merkmalen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der EG-Gruppe und der NEG-Gruppe. Es wurden unter anderem Merkmale wie behandeltes Koronargefäß, chronische Totalverschlüsse, schwere Verkalkungen und thrombotische Stenosen untersucht.

Eine genaue Beschreibung der angiografischen und prozeduralen Merkmale der PatientInnen und die statistischen Ergebnisse sind in den Tabellen 5 und 6 aufgelistet.

Tabelle 7. Logistische Gegebenheiten

	EG-Gruppe n = 13	NEG-Gruppe n = 89	OR	95% KI
Reguläre Arbeitszeit	11 (85)	59 (66)	2,7966	0,5821 bis 13,4347
Nacht- /Wochenenddienst	2 (15)	30 (34)	0,3576	0,0744 bis 1,7178
Study Nurse verfügbar	11 (85)	59 (66)	2,7966	0,5821 bis 13,4347
Geplante PCI	4 (31)	28 (31)	0,9682	0,2747 bis 3,4132

OR, odds ratio; KI, Konfidenzintervall; PCI, Perkutane Koronarintervention;

Tabelle 8. Angiografische und prozedurale Merkmale

	EG-Gruppe	NEG-Gruppe	OR	95% KI
	n = 13	n = 89		
Multiple Gefäßerkrankung	6 (46)	57 (64)	0,4812	0,1488 bis 1,5554
Behandeltes Gefäß				
LM	0 (0)	3 (3)		
LAD	5 (38)	35 (39)	0,9643	0,2917 bis 3,1874
LCx	0 (0)	12 (13)		
RCA	6 (46)	23 (26)	2,4596	0,7488 bis 8,0787
Multivessel PCI	2 (15)	15 (17)	0,8970	0,1800 bis 4,4677
Bifurkation	0 (0)	11 (12)		
CTO	1 (8)	9 (10)	0,7407	0,0860 bis 6,3798
Verkalkte Stenose	2 (15)	25 (28)	0,4654	0,0963 bis 2,2506
Thrombusstenose	1 (8)	15 (17)	0,4111	0,0496 bis 3,4050
			p	
Anzahl behandelter Gefäße	1,1 ± 0,4	1,2 ± 0,4	0,928	
Anzahl behandelter Läsionen	1,3 ± 0,8	1,3 ± 0,6	0,653	
Anzahl implantierter Stents	2,3 ± 1,7	1,7 ± 1	0,342	

OR, odds ratio; KI, Konfidenzintervall; LM, Linker Hauptstamm; LAD, Ramus interventricularis anterior; LCx, Ramus circumflexus; RCA, A. coronaria dextra; CTO, Chronischer Totalverschluss;

4 Diskussion

4.1 Interpretation der Ergebnisse

Das Ziel dieses ALL-comer Registers war es zu bewerten, inwieweit ein Allcomer-Studiendesign die Darstellung der wahren Gesamtpopulation, also der Gesamtheit der im Herzkatheterlabor behandelten PatientInnen, gewährleisten kann. Des Weiteren wurde versucht, allgemeine Hindernisse für die Rekrutierung von Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern zu identifizieren.

Die Einschlusskriterien wurden, wie oben bereits beschrieben, breit gefasst, sodass praktisch die überwiegende Mehrheit der PatientInnen, welche einer PCI unterzogen wurden, rekrutiert werden konnten. Die Auswertung des Registers ergab jedoch, dass nur 13% (=13) aller in Frage kommenden PatientInnen während des untersuchten Zeitraumes in die TARGET-AC-Studie eingeschlossen wurden.

Ein großer Kritikpunkt bei „randomisierten klinischen Studien“ ist, dass es zu einer voreingenommenen Rekrutierung der PatientInnen kommt. (75, 76) Diese Ergebnisse sind dann nicht wirklich interpretierbar und nicht in der klinischen Praxis umsetzbar. (77, 78) Im folgenden Absatz wird dies anhand eines Beispiels erklärt.

Die SYNTAX-Studie ist eine multizentrische, randomisierte Studie, in der die Revaskularisation durch die koronare Bypass-Chirurgie mit der PCI verglichen wurde. PatientInnen im Alter von 21 Jahren oder älter mit einer De-novo 3-Gefäßerkrankung und/oder Stenosen im linken Hauptstamm wurden mit den folgenden Ausschlusskriterien eingeschlossen: Vorgeschichte einer PCI oder CABG, akuter Myokardinfarkt oder eine Indikation für eine begleitende Herzoperation. Die Revaskularisation wurde mit der Absicht durchgeführt, jedes Gefäß mit einem Durchmesser von mindestens 1-5 mm und einer Stenose von 50% oder mehr zu revaskularisieren.

Die SYNTAX-Studie war nach 5 Jahren Nachbeobachtung abgeschlossen und wurde als SYNTAXES-Studie zur Bewertung des Überlebens nach 10 Jahren wieder aufgenommen. Beim Follow-up nach 10 Jahren konnten 94% aller

ursprünglichen PatientInnen miteinbezogen werden. Es konnte keine signifikante Differenz bei den Todesfällen zwischen der PCI-Gruppe und der CABG-Gruppe gefunden werden (244 vs. 211 PatientInnen, 27 % vs. 24 %, $p = 0,092$).

In der Subgruppe der koronaren 3-Gefäßerkrankungen zeigte sich indessen im Hinblick auf die Mortalität ein Vorteil für die Bypass-Chirurgie (151 vs. 113 PatientInnen, 33,8 % vs. 21 %, $p = 0,006$). (79)

Die Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR) ist der aktuelle Standard für die funktionelle Beurteilung einer mittelgradigen Stenose und ist für die Auswahl von Läsionen, die eine Revaskularisierung erfordern, bei PatientInnen mit einer Mehrgefäßerkrankung nützlich. (26) Stenosen ohne funktionelle Bedeutung sollten jedoch nicht dilatiert werden, da die PatientInnen keinen Nutzen daraus ziehen. (80) Da bei der SYNTAX-Studie jedoch jede Stenose $\geq 50\%$, egal ob diese hämodynamisch Relevant war oder nicht, revaskularisiert wurde, stellt sich die Frage, ob dieses Vorgehen sinnvoll war. Somit muss man die Ergebnisse der SYNTAX bzw. SYNTAXES-Studie in Frage stellen, da diese Form der Revaskularisation durch PCI nicht für die routinemäßige Behandlung angebracht scheint.

Des Weiteren haben 30 bis 40 % der PatientInnen die aufgrund eines STEMI's eine PCI erhalten, mehrere Stenosen in den Koronarien. (81) Es konnte gezeigt werden, dass, im Rahmen der PCI, die Strategie, nur das Infarkt verursachende Gefäß zu behandeln, eine geringere 30-Tage Mortalität aufwies als die Strategie jedes Koronargefäß komplett zu revaskularisieren. (82)

Laut den gültigen ESC-Guidelines profitieren die PatientInnen mit STEMI zwar von einer vollständigen Revaskularisation, jedoch ist der optimale Zeitpunkt für die Behandlung noch nicht bekannt. (26)

Wenn man jedoch bei einer Studie unvoreingenommene Bedingungen bei der Rekrutierung der PatientInnen schaffen kann, kann selbst eine niedrigere Gesamteinschlussrate zuverlässige Ergebnisse liefern, welche verallgemeinerbar sind.

Die relevante Frage ist dann, ob die rekrutierte PatientInnengruppe signifikant andere Charakteristika aufweist, als die tatsächlich in Frage kommende Gesamtpopulation.

Deswegen zielte die Erstellung des Registers darauf ab, unvoreingenommene Bedingungen zu schaffen und eine routinemäßige Datenerhebung mithilfe des Beurteilungsbogens bei allen konsekutiven PatientInnen durchzuführen.

Dieses Vorgehen machte es möglich die externe Validität, ob also die Ergebnisse für die Gesamtpopulation gelten, zu beurteilen.

Nach Auswertung der Daten aus der klinischen Datenbank Medocs® und Gegenüberstellung dieser zwischen den beiden Gruppen, konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Komorbiditäten der PatientInnen, koronaren Läsionsmerkmalen und logistischen Gegebenheiten gefunden werden, was für ein unvoreingenommenes Einschlussmuster spricht.

Bei der Untersuchung der Ursachen warum ein/e potentiell in Frage kommende/r PatientIn nicht in die TARGET-AC-Studie aufgenommen wurde, konnte gezeigt werden, dass die Mehrheit aufgrund organisatorischer Probleme nicht eingeschlossen wurde. In Zukunft könnte dies durch eine optimierte Logistik und Teamschulungen verbessert werden.

Auch die Nichtverfügbarkeit einer „Study Nurse“, sowie Nacht- oder Wochenenddienste, sind Faktoren, welche die Rekrutierung beeinflussten. Hier bieten sich auch potentielle Verbesserungen an um bei der nächsten Studie mit „All-comer“-Design eine höhere Einschlussrate zu erreichen.

Jedoch gilt es zu bedenken, dass die Rekrutierung während der Sommermonate möglicherweise nicht mit anderen Perioden des Jahres übereinstimmt.

Durch die Ergebnisse konnte bewiesen werden, dass die „All-comer“-Studienpopulation die wahre „All-comer“ Population, welche im Herzkatheterlabor behandelt wurde, repräsentiert.

Somit ist es nun auch möglich den Ergebnissen der TARGET-AC-Studie zu vertrauen.

Im Folgenden werden die zu vergleichenden Kriterien der TARGET-AC-Studie und der derzeitige Stand der Ergebnisse kurz beschrieben.

4.2 TARGET-AC

Insgesamt wurden 1653 PatientInnen in die TARGET AC-Studie eingeschlossen. Als primärer Endpunkt wurde eine „Target Lesion Failure“ (TLF) bestimmt, welche definiert ist als eine Kombination aus Herztod, Herzinfarkt, bedingt durch das erkrankte Zielgefäß, oder eine ischämiebedingte Revaskularisation der Zielläsion (TLR). (66)

Sekundäre Endpunkte sind die individuellen Komponenten des primären Endpunktes sowie alle Todesfälle, jegliche Revaskularisierung, die ischämiebedingte TLR, die ischämiebedingte Revaskularisation des Zielgefäßes, der periprozedurale Herzinfarkt gemäss der erweiterten WHO-Definition (83), der spontane Herzinfarkt gemäss der „third-universal definition“ (84) und eine Stentthrombose zu allen Zeitpunkten definiert nach dem „Academic Research Consortium“ (85).

Ein „PatientInnen-orientierter zusammengesetzter Endpunkt“ (PoCE) wurde ebenfalls bestimmt. Dieser Endpunkt ist durch mehrere Möglichkeiten definiert wie dem Tod jeglicher Ursache, einem beliebigen Myokardinfarkt und einer beliebigen Revaskularisation.

Insgesamt 1562 PatientInnen (94,5%) absolvierten das zweijährige „Follow-up“. (67)

4.2.1 Ergebnisse

Der primäre Endpunkt, die TLF, trat bei 68 von 778 PatientInnen (8,7%) in der Firehawk-Gruppe und bei 68 von 791 PatientInnen (8,6%) in der Xience-Gruppe auf. Im Vergleich zum Vorjahr hat sich der zahlenmäßige Abstand sogar verringert (6,1% vs. 5,9%, $p = 0,88$). Bei den einzelnen Komponenten der TLF wurden ebenso keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Firehawk® und der Xience-Familie beobachtet: Herztod (1,7% vs. 1,1%, $p = 0,37$), Herzinfarkt bedingt durch das Zielgefäß (5,7% vs. 5,9%, $p = 0,81$), ischämiebedingte TLR (2,6% vs. 3,7%, $p = 0,21$).

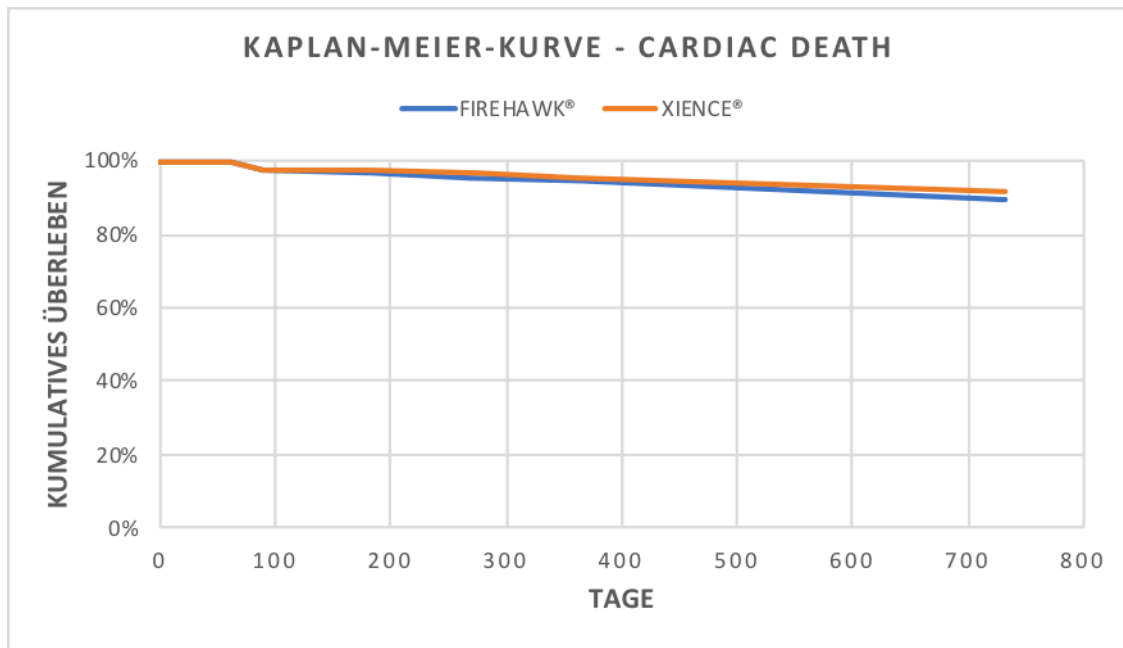


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve

Nach zwei Jahren haben 12 PatientInnen in der Firehawk-Gruppe und 16 PatientInnen in der Xience-Gruppe eine definitive Stent-Thrombose erlitten (1,5% vs. 2,0%, $p = 0,47$). Im Vergleich zum „Follow-up“ nach einem Jahr sind das 3 (0,4%) zusätzliche PatientInnen in der Firehawk-Gruppe und 7 (0,9%) zusätzliche in der Xience-Gruppe ($p = 0,34$).

Auch beim PoCE konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet werden (19,3% vs. 17,8%, $p = 0,46$).

Bei den weiteren sekundären Endpunkten, wie z.B. jegliche Revaskularisierung, nicht durch das Zielgefäß bedingter Herzinfarkt oder nicht kardial bedingter Tod, konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden.

Das zweijährige „Follow-up“ zeigt somit, dass der Firehawk® DES ein ähnliches Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil gegenüber der Xience® DES Familie aufweist. Die Inzidenz vom primären Endpunkt, der TLF, ist bei beiden Devices niedrig und vergleichbar, ebenso zeigt sich dieses bei der Stentthrombosen Rate.

4.3 Fazit

Es gab keine signifikanten Unterschiede bei den Komorbiditäten und den koronaren Läsionsmerkmalen der eingeschlossenen Population verglichen mit der „Gesamtbevölkerung“. Die Einschussrate war jedoch niedrig (n=13).

Starke Determinanten, welche die Rekrutierung beeinflussten, waren die Nacht- oder Wochenenddienste, sowie die fehlende Anwesenheit einer „Study Nurse“. Bei diesen Faktoren gäbe es sicherlich noch Verbesserungspotential um in Zukunft eine höhere Anzahl an PatientInnen zu rekrutieren. Ein weiterer Punkt sind die weiter oben beschriebenen logistischen und organisatorischen Probleme, welche dazu führten, dass einige PatientInnen nicht in die TARGET-AC-Studie eingeschlossen werden konnten. Um dies in Zukunft zu vermeiden, wäre es sinnvoll die Logistik im Herzkatheterlabor zu optimieren und durch Schulungen des Interventionsteams eine höhere Rekrutierungsrate zu erreichen.

Trotz der niedrigen Fallzahl der PatientInnen, die an der TARGET-AC-Studie teilgenommen haben, kann diese Studiengruppe repräsentativ für die Gesamtpopulation stehen, die an der Universitätsklinik Graz im Herzkatheterlabor in das Register aufgenommen und behandelt worden ist.

Dennoch sollte man das Ergebnis aufgrund der geringen Anzahl an teilnehmenden Personen kritisch beurteilen und versuchen, für das nächste Register, die logistischen Probleme zu verbessern bzw. zu beheben um eine höhere Fallzahl zu erreichen.

5 Literaturverzeichnis

- (1.) Behrends J, C., Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al. Duale Reihe - Physiologie. 2., überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2012. 73f p.
- (2.) Behrends J, C., Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al. Duale Reihe - Physiologie. 2., überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2012. 81 p.
- (3.) Erdmann E. Klinische Kardiologie. 8., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage ed: Springer Medizin Verlag; 2011. 13f p.
- (4.) Behrends J, C., Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al. Duale Reihe - Physiologie. 2., überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2012. 104f p.
- (5.) Herold G. Innere Medizin: Dr. med. Gerd Herold; 2017. 237 p.
- (6.) Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2019;41(3):407-77.
- (7.) Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Österreich: Angina Pectoris, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit. Epidemiologie und Prävention.: Bundesministerium für Gesundheit; 2014. 1, 7 p.
- (8.) Silbernagl S, Lang F. Taschenatlas Pathophysiologie. 4. aktualisierte und erweiterte Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2013. 232 - 4 p.
- (9.) Silbernagl S, Lang F. Taschenatlas Pathophysiologie. 4. aktualisierte und erweiterte Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2013. 252 - 4 p.
- (10.) Erdmann E. Klinische Kardiologie. 8., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage ed: Springer Medizin Verlag; 2011. 16f p.
- (11.) Behrends J, C., Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al. Duale Reihe - Physiologie. 2., überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2012. 97f p.
- (12.) Erdmann E. Klinische Kardiologie. 8., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage ed: Springer Medizin Verlag; 2011. 19f p.
- (13.) Erdmann E. Klinische Kardiologie. 8., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage ed: Springer Medizin Verlag; 2011. 44 p.

- (14.) Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231-64.
- (15.) Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54(3):522-3.
- (16.) Persson A, Hartford M, Herlitz J, Karlsson T, Omland T, Caidahl K. Long-term prognostic value of mitral regurgitation in acute coronary syndromes. *Heart*. 2010;96(22):1803-8.
- (17.) Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2015:267-315.
- (18.) Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV, Jr., Kirk JD, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol*. 2006;97(4):437-42.
- (19.) Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2017;39(2):119-77.
- (20.) Wong CK, White HD. Patients with circumflex occlusions miss out on reperfusion: how to recognize and manage them. *Curr Opin Cardiol*. 2012;27(4):327-30.
- (21.) Lopez-Sendon J, Coma-Canella I, Alcasena S, Seoane J, Gamallo C. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V3R, V1, V2, and V3. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6(6):1273-9.
- (22.) Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2012;33(18):2252-7.
- (23.) Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J*. 2014;35(9):552-6.
- (24.) Westwood M, van Asselt T, Ramaekers B, Whiting P, Thokala P, Joore M, et al. High-sensitivity troponin assays for the early rule-out or diagnosis of acute myocardial infarction in people with acute chest pain: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2015;19(44):1-234.

- (25.) Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, et al. Air Versus Oxygen in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2015;131(24):2143-50.
- (26.) Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2018;40(2):87-165.
- (27.) Hobl EL, Stimpfl T, Ebner J, Schoergenhofer C, Derhaschnig U, Sunder-Plassmann R, et al. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(7):630-5.
- (28.) Parodi G, Bellandi B, Xanthopoulou I, Capranzano P, Capodanno D, Valenti R, et al. Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(1).
- (29.) Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, Kubica JM, Sroka WD, et al. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur Heart J*. 2016;37(3):245-52.
- (30.) Chan AW, Kornder J, Elliott H, Brown RI, Dorval JF, Charania J, et al. Improved survival associated with pre-hospital triage strategy in a large regional ST-segment elevation myocardial infarction program. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(12):1239-46.
- (31.) Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulangier B, Cohen M, Goldstein P, et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet*. 2011;378(9792):693-703.
- (32.) Steg PG, van 't Hof A, Hamm CW, Clemmensen P, Lapostolle F, Coste P, et al. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N Engl J Med*. 2013;369(23):2207-17.
- (33.) Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15.
- (34.) Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57.
- (35.) Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation*. 2006;114(19):2019-25.

- (36.) Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol.* 2003;92(7):824-6.
- (37.) Betriu A, Masotti M. Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis. *Am J Cardiol.* 2005;95(1):100-1.
- (38.) Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J.* 2006;27(7):779-88.
- (39.) Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, Kirtane AJ, Ullman E, Dejam A, et al. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation.* 2011;124(23):2512-21.
- (40.) Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2569-619.
- (41.) Madan M, Halvorsen S, Di Mario C, Tan M, Westerhout CM, Cantor WJ, et al. Relationship between time to invasive assessment and clinical outcomes of patients undergoing an early invasive strategy after fibrinolysis for ST-segment elevation myocardial infarction: a patient-level analysis of the randomized early routine invasive clinical trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(1 Pt B):166-74.
- (42.) Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009;360(26):2705-18.
- (43.) Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S, Murena E, et al. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet.* 2008;371(9612):559-68.
- (44.) Bøhmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on DIstrict treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(2):102-10.
- (45.) Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, Cantor WJ, Piscione F, Le May MR, et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2010;31(17):2156-69.
- (46.) D'Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in

acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2011;32(8):972-82.

(47.) Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2005;353(26):2758-68.

(48.) Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1379-87.

(49.) Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *Bmj*. 2006;333(7578):1091.

(50.) Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A Validated Prediction Model for All Forms of Acute Coronary Syndrome Estimating the Risk of 6-Month Postdischarge Death in an International Registry. *JAMA*. 2004;291(22):2727-33.

(51.) Lapp H. *Das Herzkatheterbuch - Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken*. 5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2019. 20 p.

(52.) Leading Medicine Guide Redaktion. *Die Entwicklung des Herzkatheter* [Available from: <https://www.leading-medicine-guide.at/diagnostik/herzkatheter>].

(53.) Wiemer M, Schäufele T, Schmitz T, Hoffmann S, Comberg T, Eggebrecht H, et al. Herzkatheter: Diagnostik und Intervention über die Arteria radialis. *Der Kardiologe*. 2018;12(4):268-76.

(54.) Roskamm H, Neumann FJ, Kalusche D, Bestehorn HP. *Herzkrankheiten*. 5. Auflage ed: Springer, Berlin, Heidelberg; 2004. 972 p.

(55.) Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol*. 1953;39(5):368-76.

(56.) Schulz N. *Komplikationen bei Herzkathetereingriffen, zentralen Venenkathetern und Herzschrittmacherimplantationen*. 2008.

(57.) Bhat FA, Chagal KH, Raina H, Tramboo NA, Rather HA. Transradial versus transfemoral approach for coronary angiography and angioplasty - A prospective, randomized comparison. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):23.

(58.) Scanlon PJ, Faxon DP, Audet A-M, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al. ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography: Executive Summary and Recommendations. *Circulation*. 1999;99(17):2345-57.

(59.) Campeau L. Percutaneous radial artery approach for coronary angiography. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1989;16(1):3-7.

- (60.) Kiemeneij F, Laarman GJ. Percutaneous transradial artery approach for coronary stent implantation. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1993;30(2):173-8.
- (61.) Achenbach S, Ropers D, Kallert L, Turan N, Krähner R, Wolf T, et al. Transradial versus transfemoral approach for coronary angiography and intervention in patients above 75 years of age. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;72(5):629-35.
- (62.) Louvard Y, Benamer H, Garot P, Hildick-Smith D, Loubeyre C, Rigattieri S, et al. Comparison of transradial and transfemoral approaches for coronary angiography and angioplasty in octogenarians (the OCTOPLUS study). *American Journal of Cardiology.* 2004;94(9):1177-80.
- (63.) Alnasser SM, Bagai A, Jolly SS, Cantor WJ, Dehghani P, Rao SV, et al. Transradial approach for coronary angiography and intervention in the elderly: A meta-analysis of 777,841 patients. *Int J Cardiol.* 2017;228:45-51.
- (64.) Erdmann E. *Klinische Kardiologie. 8., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage* ed: Springer Medizin Verlag; 2011. 25 p.
- (65.) Erdmann E. *Klinische Kardiologie. 8., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage* ed: Springer Medizin Verlag; 2011. 37-40 p.
- (66.) Lansky A, Wijns W, Xu B, Kelbæk H, van Royen N, Zheng M, et al. Targeted therapy with a localised abluminal groove, low-dose sirolimus-eluting, biodegradable polymer coronary stent (TARGET All Comers): a multicentre, open-label, randomised non-inferiority trial. *The Lancet.* 2018;392(10153):1117-26.
- (67.) Xu B, Saito Y, Baumbach A, Kelbæk H, van Royen N, Zheng M, et al. 2-Year Clinical Outcomes of an Abluminal Groove-Filled Biodegradable-Polymer Sirolimus-Eluting Stent Compared With a Durable-Polymer Everolimus-Eluting Stent. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2019;12(17):1679-87.
- (68.) Saito Y, Grubman D, Cristea E, Lansky A. The Firehawk Stent: A Review of a Novel Abluminal Groove-Filled Biodegradable Polymer Sirolimus-Eluting Stent. *Cardiol Rev.* 2020;28(4):208-12.
- (69.) Shanghai Microport Medical (Group) Co. Ltd. Firehawk® Rapamycin Target Eluting Coronary Stent System [Available from: <http://www.microport.com/product-detail-53>].
- (70.) Vascular A. Xience Everolimus Eluting Coronary Stent System - Patient Information Guide 2015 [Available from: https://www.vascular.abbott/content/dam/bss/divisionalsites/av/products/ePG_XIE_NCE.pdf].
- (71.) Chopra HK. *Cardiological Society of India: Cardiology Update 2014*: Jaypee Brothers Medical Pub; 2015. 430 p.
- (72.) Kukreja N. *Coronary Interventions: InTech*; 2012. 168-71 p.

- (73.) Costa M, Kereiakes D, Smith R, Wu K, Yu X, Cannon L, et al. TCT-608 Two-Year Outcomes after Implantation of XIENCE PRIME and XIENCE PRIME Long Lesion Stents in Patients with Coronary Artery Disease: Results of the SPIRIT PRIME Multicenter Pivotal Clinical Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(17 Supplement):B176-B7.
- (74.) ClinicalTrials.gov. Non-inferiority study comparing firehawk stent with abbott xience family stent (target-ac) 2020, January 10 [Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02520180>].
- (75.) Cavallo C, Labib MA, Honea N, Nakaji P. Letter: Enrollment-To-Screening Ratio: An Undervalued Data in Randomized Clinical Trials. *Neurosurgery*. 2018;82(6):E184-E5.
- (76.) G Toth G, Lansky A, Baumbach A, Kelbæk H, van Royen N, Holmvang L, et al. Validation of the all-comers design: Results of the TARGET-AC substudy. *American Heart Journal*. 2020;221:148-54.
- (77.) de Boer SPM, Lenzen MJ, Oemrawsingh RM, Simsek C, Duckers HJ, van der Giessen WJ, et al. Evaluating the 'all-comers' design: a comparison of participants in two 'all-comers' PCI trials with non-participants. *European Heart Journal*. 2011;32(17):2161-7.
- (78.) Hordijk-Trion M, Lenzen M, Wijns W, de Jaegere P, Simoons ML, Scholte op Reimer WJM, et al. Patients enrolled in coronary intervention trials are not representative of patients in clinical practice: results from the Euro Heart Survey on Coronary Revascularization. *European Heart Journal*. 2006;27(6):671-8.
- (79.) Thuijs DJFM, Kappetein AP, Serruys PW, Mohr F-W, Morice M-C, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. *The Lancet*. 2019;394(10206):1325-34.
- (80.) Adiputra Y, Chen S-L. Clinical Relevance of Coronary Fractional Flow Reserve: Art-of-state. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(10):1399-406.
- (81.) Zylka-Menhorn V. Kardiologie: Studien mit Überraschungseffekt. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2014;111(39):A-1648-A-9.
- (82.) Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, et al. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 2017;377(25):2419-32.
- (83.) Vranckx P, Cutlip DE, Mehran R, Kint PP, Silber S, Windecker S, et al. Myocardial infarction adjudication in contemporary all-comer stent trials: balancing sensitivity and specificity. Addendum to the historical MI definitions used in stent studies. *EuroIntervention*. 2010;5(7):871-4.

(84.) Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2551-67.

(85.) Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344-51.

6 Anhang

All-(?)-Comers Registry		No.			
1. Patient ID	CENTER No. – PATIENT No.				
Operator ID	CENTER No. – OPERATOR Initials				
2. Clinical presentation					
Indication	Stable CAD	NSTEACS	STEMI		
	Heart failure	Other: <input style="width: 100px;" type="text"/>			
<u>Functional status</u>					
CCS	0	1	2	3	4
NYHA		I	II	III	IV
KILLIP		I	II	III	IV
3. Clinical risk profile					
Age at the procedure	<input style="width: 150px;" type="text"/>				
Body weight	<input style="width: 60px;" type="text"/> kg	Height	<input style="width: 100px;" type="text"/> cm		
Gender	M	F			
Hypertension	N	Y			
Hypercholesterinemia	N	Y			
Diabetes mellitus	N	Y			
Renal insufficiency	GFR:	<input style="width: 100px;" type="text"/>			
Peripheral artery disease	N	Y			
Relevant non-cardiac comorbidity	COPD	CANCER	STROKE		
TRANSPLANTATION	DIALYSIS	OTHER: _____			

1

Abbildung 11: Beurteilungsbogen Seite 1

4. Cardiac risk profile

Ejection fraction	>55%	55-30%	<30%
Atrial fibrillation	N	Y	
<u>Previous Infarct</u>	N	Y	
• in target territory?		n	y
<u>Previous PCI</u>	N	Y	
• in target vessel?		n	y
<u>Previous CABG</u>	N	Y	
• in target vessel?		n	y
<u>Coexisting sign valvular disease</u>	N	Y	
	<input type="checkbox"/> AS	<input type="checkbox"/> AI	<input type="checkbox"/> MS <input type="checkbox"/> MI

5. Procedural profile

Date of the procedure

Time of the procedure

Regular working hour	Night-/Weekend-shift
Study nurse available	NO YES
Type of procedure	Ad hoc Staged

6. Interventional profile

Coronary artery disease	1VD	2VD	3VD
Number of treated lesions (total)	<input style="width: 50px;" type="text"/>	Number of stents (total)	<input style="width: 50px;" type="text"/>

All-(?)-Comers Registry

No.

Segments (according to syntax)

Any bifurcation	NO	YES: <input type="text" value="Medina - -"/>
Any thrombotic lesion	NO	YES
Any CTO	NO	YES
Any calcified lesion	NO	YES

7. Outcome decision

Enrolled in TARGET AC? NO YES

If NO, then the **operators' explanation** is that: *(multiple choice)*

- Patient is not eligible (enrollment criteria are not fulfilled or an exclusion criterion is met)
- Patient did not consent (patient does not want to participate)
- Patient not consentable (morphine effect, neuro-/psychiatric-disorder, etc.)
- Questionable compliance (neuro-/psychiatric-disorder, addiction, etc.)
- Lesion is not eligible
- Study stent not available (stent/lesion mismatch, proper stent not available)
- Logistically not possible (authorized operator not available, etc.)
- Competing trial (patient participates another trial)
- Operators' choice (does not agree with the principal of the study, etc.)
- Missed opportunity (missing reminder, etc.)

Abbildung 13: Beurteilungsbogen Seite 3