

C. W. Hamm

# Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS)

## Teil 2: Akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung

Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung  
Bearbeitet im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie  
(R. H. Strasser, D. Andresen, G. Ertl, F. de Haan, C. W. Hamm, H. Mudra, A. Osterspey, K. Werden, außerdem G. Arnold, D. Behrenbeck, E. Fleck, H. J. Trappe

von C. W. Hamm (federführend),  
H.-R. Arntz, C. Bode, E. Giannitsis,  
H. Katus, B. Levenson, Th. Nordt,  
F. J. Neumann, U. Tebbe, R. Zahn

### Einleitung

In Deutschland erleiden jährlich etwa 280 000 Menschen einen akuten Myokardinfarkt. Für die Diagnose und Therapie gelten die Empfehlungen des Task Force Report der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) [112]. In den vorliegenden Leitlinien werden diese Empfehlungen für die Bedingungen in Deutschland präzisiert. Auf eine wiederholte Darstellung des gesamten wissenschaftlichen Hintergrunds wird deshalb verzichtet und auf den ESC-Report verwiesen.

Anzumerken ist, dass die Definition des Myokardinfarkts kürzlich erweitert wurde und sich heute biochemisch auf die Bestimmung von Troponin (oder CK-MB) in Verbindung mit klinischer Symptomatik stützt [102]. Dieses ist aber für die klinische Behandlungsstrategie unerheblich, da sich diese nach der ST-Strecke im EKG richtet. Die Empfehlungen für Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne persistierende ST-Streckenhebung finden sich in Teil 1 dieser Leitlinien [43].

Die Behandlung des akuten Myokardinfarkts mit persistierender ST-Hebung (STEMI) hat in den letzten Jahrzehnten einen erheblichen Wandel vollzogen, die dazu geführt hat, dass die Sterblichkeit im Kran-

### Verzeichnis der Abkürzungen

ACS	Akutes Koronarsyndrom
ASS	Azetylsalizylsäure
GP IIb/IIIa	Glykoprotein IIb/IIIa
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungs-Infarkt
IABP	Intraaortale Ballon-Gegenpulsation
ICD	Interner Cardioverter-Defibrillator
PCI	Perkutane coronare Intervention
STEMI	ST-Streckenhebungs-Infarkt
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction

kenhaus wesentlich abgenommen hat [24, 33, 99, 109]. Nach wie vor entfallen aber immer noch zwei Drittel der Gesamtsterblichkeit auf die Prähospitalphase, davon über die Hälfte in die erste Stunde nach Symptombeginn. Das größte Potential zur Letalitätssenkung bei Infarkt liegt daher in der Prähospitalzeit. Darüber hinaus besteht eine ausgeprägte zeitliche Abhängigkeit der Effizienz der Reperfusionstherapie von dem Zeitintervall zwischen Symptombeginn und definitiver Behandlung. Von größter Bedeutung für die Verkürzung dieses Intervalls ist die Patientenentscheidungszeit bis zur Anforderung des Rettungsdienstes. Die zusätzliche hausärztliche Beteiligung in der Versorgungskette kann unbeabsichtigt zu einer Verzögerung der kausalen Therapie führen. Öffentlichkeitsarbeit im Sinne von gezielter Unterweisung von Patienten und Angehörigen zum konsequenten Verhalten in kardialen Notsituationen ist geboten. Zu fordern ist auch eine Aufnahme der Thematik in die Lehrinhalte der allgemeinbildenden Schulen. Unterstützt werden auch die Ausbildung zur Basisreanimation durch Laien und Programme zur „Frühdefibrillation“ durch Rettungskräfte, durch

Prof. Dr. med. Christian W. Hamm (✉)  
Ärztlicher Direktor  
Kerckhoff-Klinik  
Benkestr. 2–8  
61231 Bad Nauheim, Germany  
Tel.: 06032/996-2202  
Fax: 06032/996-2298  
E-Mail: c.hamm@kerckhoff-klinik.de

minimal trainierte Ersthelfer („First Responder Defibrillation“) oder durch Laien („Public Access Defibrillation“).

## 1. Diagnose

### ■ 1.1 Klinischer Befund

In der Symptomatik besteht zwischen instabiler Angina pectoris/NSTEMI und STEMI ein fließender Übergang. Leitsymptom ist der retrosternal betonte Brustschmerz, häufig mit Ausstrahlung in Nacken, Hals, Kiefer, Arme oder Oberbauch, oft verbunden mit Luftnot, Schweißausbruch, Übelkeit oder anderen vegetativen Zeichen, sowie dem Gefühl der Lebensbedrohung. Bei älteren Patienten, bei Frauen und bei Diabetikern kann die Symptomatik auch stark atypisch bzw. maskiert sein. Charakteristisch für den ST-Streckenhebungsinfarkt ist eine länger anhaltende (> 20 min) und nitrorefraktäre Schmerzsymptomatik. Häufig sind dem eigentlichen Infarkt in den letzten Stunden oder Tagen kurze Schmerzattacken unter geringer Belastung oder sogar im Ruhezustand vorausgegangen. Zu Differentialdiagnosen siehe Teil 1 der Leitlinien Akutes Koronarsyndrom [43].

### ■ 1.2 Elektrokardiographie (EKG)

Definitionsgemäß ist das EKG mit den 12 Standardableitungen das Schlüsselinstrument zur Abgrenzung des STEMI von anderen Formen des akuten Koronarsyndroms. Bei Verdacht auf einen inferioren Infarkt sollten diese um die Ableitung  $V_4$  rechts zur Erfassung einer rechtsventrikulären Infarkteteiligung erweitert werden, bei Verdacht auf posterioren Infarkt auch um die Ableitungen  $V_7$ – $V_9$ .

Die Spezifität geringgradiger ST-Hebungen ist nicht sehr hoch. Sie kann wesentlich gesteigert werden durch Berücksichtigung von ST-Streckensenkungen in den Ableitungen, die gegensinnig zu denen mit ST-Streckenhebung sind. Dieses ist von besonderer Bedeutung bei geplanter Fibrinolyse und grenzwertigen ST-Streckenhebungen zwischen 0,1 und 0,2 mV [74]. Das Ausmaß der ST-Streckenhebungen und die Anzahl der betroffenen Ableitungen korrelieren mit der Größe der vom Untergang bedrohten Muskelmasse. Das neue Auftreten eines Schenkelblocks ist prognostisch ungünstig.

Die Indikationsstellung zur Reperfusionstherapie basiert auf den folgenden EKG-Kriterien:

- ST-Streckenhebung von  $\geq 0,1$  mV in mindestens zwei zusammenhängenden Extremitätenableitungen, oder

- $\geq 0,2$  mV in mindestens zwei zusammenhängenden Brustwandableitungen, oder
- Linksschenkelblock mit infarkttypischer Symptomatik [31].

Ein 12-Ableitungs-EKG ist vom Notarzt prästationär, bzw. spätestens innerhalb von 10 min nach Ankunft im Krankenhaus zu schreiben und sofort von einem qualifizierten Arzt zu beurteilen (I-A/C), da dies die wichtigste Grundlage aller weiteren Entscheidungen darstellt und die weiteren Entscheidungsprozesse beschleunigt. Die diagnostische Sicherheit entspricht der Registrierung im Krankenhaus. Selbst wenn das Erst-EKG nicht zielführend ist, kann es im Zusammenhang mit Verlaufsregistrierungen wegweisende Bedeutung erlangen. Der EKG-Verlauf bleibt nach Reperfusionstherapie ein Schlüsselinstrument zur Beurteilung der Prognose. Es muss 90 min nach Beginn einer fibrinolytischen Therapie wiederholt werden. Der Verlauf der initialen ST-Hebung nach fibrinolytischer Therapie und auch nach perkutaner Intervention lässt wesentliche Aussagen zur Prognose des Patienten zu [7, 55, 85, 86], die die Aussagefähigkeit des TIMI-Flusses in der betroffenen Koronararterie übertrifft [23].

### ■ 1.3 Biochemische Marker

Wegen der zeitlichen Dringlichkeit der Reperfuptionsmaßnahmen und des fehlenden Anstiegs spezifischer biochemischer Marker (Myoglobin, Troponin T, Troponin I, CKMB) innerhalb der ersten 2 Stunden nach Infarktbeginn, darf der Nachweis bei Patienten mit ST-Streckenhebungsinfarkt im EKG und typischer Klinik nicht abgewartet werden. In der Prähospitalphase (mit meist besonders kurzem Intervall seit Schmerzbeginn), führt die routinemäßige Anwendung von Bedside-Tests gewöhnlich nicht zu wichtigen Erkenntnissen über den EKG-Befund hinaus (I-A/C). Im Verlauf des Infarktes kann die Messung von CK-MB oder Myoglobin hilfreich sein, ein Rezidiv oder Zweitinfarkt zu erkennen. Die Infarktgröße lässt sich aus der maximalen CK/CK-MB und dem Troponinwert abschätzen (I-A).

### ■ 1.4 Andere diagnostische Verfahren

Andere Verfahren zur Diagnosestellung sind zur Routinediagnostik des Myokardinfarktes nicht erforderlich. Bei Diskrepanz zwischen elektrokardiographischen und klinischen Befunden kann die zwei-dimensionale Echokardiographie zur Entscheidungsfindung hinzugezogen werden. Szintigraphische Verfahren sind in der Routinediagnostik nicht angebracht, da dann eher eine Herzkatheteruntersuchung erfolgen sollte, an die gleich ein therapeutischer Eingriff angeschlossen werden kann (I-C).

## Empfehlung zur Diagnostik

- Bei andauernden, typischen Thoraxschmerzen in Ruhe (>20 min) ist die *Verdachtsdiagnose* eines Myokardinfarkts zu stellen.
- Bei Diabetikern, alten Patienten und Frauen ist die Symptomatik häufig atypisch.
- Die Diagnose eines ST-Hebungsinfarkts (STEMI) ist möglichst schon prästationär durch ein 12 Ableitungs-EKG zu stellen (I-A).
- Von einem STEMI ist auszugehen, wenn eines der folgenden EKG-Befunde vorliegt:
  - ST-Streckenhebung von  $\geq 0,1$  mV in mindestens zwei zusammenhängenden Extremitätenableitungen,
  - oder  $\geq 0,2$  mV in mindestens zwei zusammenhängenden Brustwandableitungen,
  - Linksschenkelblock mit infarkttypischer Symptomatik.
- Die Messung von Biomarkern darf die Therapieentscheidung nicht aufhalten (I-C).

## 2. Therapie

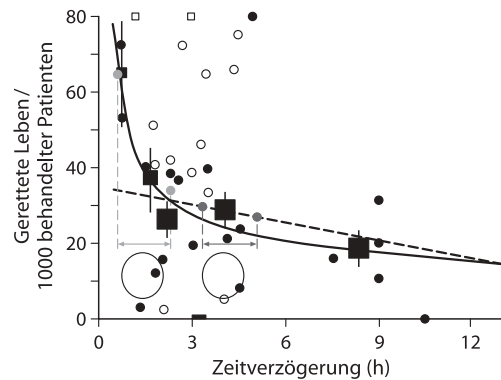
### ■ 2.1 Prästationäre Therapie

#### 2.1.1 Basistherapie

Die Basismaßnahmen sind in den Leitlinien Akutes Koronarsyndrom (Teil 1) ohne ST-Hebung aufgeführt [43] und finden sich in den Leitlinien zu Diagnostik und Therapie des akuten Herzinfarktes in der Prähospitalphase [8].

#### 2.1.2 Prästationäre Fibrinolyse

Die Wirksamkeit der Fibrinolyse bei ST-Streckenhebungsinfarkt ist bis zur 12. Stunde nach Symptombeginn belegt und strikt zeitabhängig (I-A). In den ersten 2–4 Stunden nach Symptombeginn besteht ein exponentieller Wirksamkeitsverlust der Lysetherapie (Abb. 1) [12], danach fällt sie linear ab. Deshalb ist jeder Zeitgewinn in den ersten Stunden nach Symptombeginn von erheblicher Bedeutung für die Prognose. Patienten, die sich primär an den Rettungsdienst wenden, haben in der Regel die kürzeste Symptombeginndauer und sind deshalb meist noch im idealen therapeutischen Zeitfenster. Die zeitliche Vorverlagerung einer geplanten Fibrinolyse auf den Zeitpunkt des ersten prähospitalen Patientenkontaktes muss daher angestrebt werden (I-A). Indikation und Kontraindikationen zur fibrinolytischen Therapie entsprechen denen unter Krankenhausbedingungen [112] (Tab. 1).



**Abb. 1** Senkung der 35-Tage-Sterblichkeit in Abhängigkeit von der Zeit zwischen Symptombeginn und Fibrinolyse (nach Boersma et al. [12]). Die nicht lineare Kurve stellt die optimale Anpassung an die Studiendaten dar. Gefüllte Punkte aus FTT-Analyse [31], offene Punkte zusätzliche kleinere Studien. Die Rechtecke stehen für durchschnittliche Effekte in 6 Zeitgruppen, die Größe symbolisiert die Patientenzahl. Danach ist die größte Wirkung der Fibrinolyse in den ersten 3 Stunden nach Symptombeginn zu erwarten („Golden hour“)

**Tab. 1** Indikationen und Kontraindikationen zur Fibrinolyse

#### Indikation:

- ST-Streckenhebung  $\geq 0,1$  mV in  $\geq 2$  zusammenhängenden Extremitäten
- Und/oder  $\geq 0,2$  mV in  $\geq 2$  zusammenhängenden Brustwandableitungen
- Oder LSB mit infarkttypischer Symptomatik

#### Absolute Kontraindikationen:

- Schlaganfall in den letzten 6 Monaten (hämorrhagisch zeitunabhängig)
- Trauma, Operation, Kopfverletzung innerhalb der letzten 3 Wochen
- Neoplasma oder neurologische ZNS-Erkrankung
- Magen-Darm-Blutung innerhalb des letzten Monats
- Bekannte Blutungsdiathese
- Dissezierendes Aortenaneurysma

#### Relative Kontraindikationen:

- TIA in den letzten 6 Monaten
- Orale Antikoagulationstherapie
- Schwangerschaft
- Nicht-komprimierbare Gefäßpunktionen
- Therapierefraktäre Hypertonie ( $> 180$  mmHg)
- Aktives Ulcusleiden
- Floride Endokarditis
- Fortgeschrittene Lebererkrankung
- Traumatische Reanimationsmaßnahmen

Der Zeitgewinn durch die prähospitalen Lyse im Vergleich zur stationären Lyse beträgt zwischen 30 und 130 min, im Mittel 60 min [67]. Die prästationäre Fibrinolyse ist in den ersten 3 Stunden nach Schmerzbeginn besonders wirksam und einer primären Katheterintervention bezüglich Reduktion der Letalität gleichwertig [13, 90, 119]. (I-B) Als einzige Komplikation bei prähospitaler Fibrinolyse ist eine geringe Häufung prähospitalen Kammerflimmerns beobachtet worden [95]. Metaanalysen ergeben eine signifikant niedrigere 30-Tage-Sterblichkeit bei prä-

hospitaler Lyse bis zur 6. Stunde nach Symptombeginn im Vergleich zum Beginn der Therapie im Krankenhaus [67, 95]. Bei einem Zeitgewinn von 90 min und mehr hat sich die prähospitaler Lyse auch in Einzelstudien als überlegen erwiesen [95]. Ein Langzeitnutzen ist ebenfalls belegt [78]. Es ist daher notwendig, dass notarztbesetzte Rettungsmittel die Möglichkeit zur Lysetherapie vorhalten (I-C). Die Verfügbarkeit bolusinjisierbarer Fibrinolytika erleichtert deren prähospitaler Anwendung (s.u.). Die „Ultima-ratio-Lyse“ bei therapierefraktärem Reanimationsversuch ist eine Option, für deren Wirksamkeit sehr beschränkte Hinweise vorliegen [14].

### 2.1.3 Prähospitaler Therapie mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten

Die prähospitaler Gabe von GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (Abciximab, Tirofiban, Eptifibatide) vor primärer PCI kann die Rate offener Infarktgefäße mit initial normalem Koronarfluss (TIMI 3) [106] erhöhen, die Thrombuslast vor der Koronarintervention reduzieren und möglicherweise den mikrovaskulären Fluss nach Koronarintervention verbessern [21, 56, 65, 113]. Eine Reduktion der Letalität konnte bislang nicht nachgewiesen werden. Deshalb ist die Gabe bisher nicht für die Routine zu empfehlen. Die Kombinationstherapie mit Fibrinolytika vor Intervention (sog. „facilitated PCI“) wird derzeit noch in randomisierten Studien geprüft und kann deshalb noch nicht empfohlen werden.

## 2.2. Stationäre Therapie

Nach der stationären Aufnahme ist eine lückenlose Weiterbehandlung zu gewährleisten, d.h. die Reperfusionstherapie muss fortgesetzt bzw. unverzüglich eingeleitet werden. Der Patient ist sofort von einem qualifizierten Arzt zu sehen, der zu prüfen hat, welches aufgrund des Allgemeinzustandes (Schock?), des Zeitfensters und der logistischen Möglichkeiten die optimale Reperfusionstrategie für den individuellen Patienten darstellt. Die Einleitung einer medikamentösen Fibrinolyse darf nicht länger als 30 min benötigen. Bei geplanter primärer PCI darf die „door-to-balloon“-Zeit nicht mehr als 60 min betragen (I-C). Der Patient ist auf einer Intensivstation mit kontinuierlicher Monitorüberwachung und allen Möglichkeiten der kardiopulmonalen Reanimation zu versorgen.

### 2.2.1. Stationäre Fibrinolyse

Die medikamentöse Fibrinolyse zur Reperfusionstherapie des akuten Myokardinfarktes ist etabliert bei

Patienten, deren Symptombeginn weniger als 12 Stunden zurückliegt [9, 31, 42, 47–49, 68, 96, 100, 101] (I-A). Dasselbe gilt für Patienten mit Linksschenkelblock (der eine ST-Segment-Analyse verhindert) und einer für einen akuten Myokardinfarkt typischen Symptomatik und Anamnese (I-A). Hauptrisiko der Fibrinolyse sind Blutungen, insbesondere intrakranielle Blutungen am 1. Tag [11, 31, 62]. Bei Patienten über 75 Jahre (und einem Zeitintervall zwischen Schmerzbeginn und Fibrinolysebeginn von weniger als 12 Stunden) ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis für eine thrombolytische Therapie aufgrund der Datenlage umstritten [10, 104]. (IIa-A) Die Daten aus randomisierten Studien rechtfertigen die Fibrinolyse aber auch in dieser Altersgruppe [117]. Dagegen liegen nicht ausreichend Daten vor, die eine Fibrinolyse nach mehr als 12 Stunden rechtfertigen.

Die absoluten und relativen Kontraindikationen zur fibrinolytischen Therapie finden sich in Tabelle 1. Bei relativen Kontraindikationen ist individuell das Nutzen-Risikoverhältnis abzuwägen.

Zur Lyse-Therapie stehen in Deutschland die Fibrinolytika Streptokinase, Alteplase, Reteplase und Tenecteplase zur Verfügung (Tab. 2). Für Streptokinase spricht im Vergleich zu den anderen Fibrinolytika der relativ niedrige Preis. Als Alternative steht eine Streptokinase-Variante (Anistreplase) zur Verfügung, die als Bolus applizierbar ist. Bei einer früheren Streptokinasebehandlung sollte Streptokinase wegen möglicher Antikörperbildung nicht erneut gegeben werden (I-C). Urokinase ist in Deutschland für die Infarktbehandlung nicht zugelassen. Für Alteplase (Gewebe-Plasminogenaktivator, tissue-type plasminogen activator, t-PA) in der akzelerierten Dosierung (über 90 min, siehe Tab. 2) und mit einer PTT-wirksamen Heparin-Begleittherapie spricht die im Vergleich zu Streptokinase geringere Letalität nach 30 Tagen. Nach der GUSTO-Studie überleben zusätzlich 10 von 1000 behandelten Patienten mit akutem Myokardinfarkt, wenn sie mit Alteplase anstelle von Streptokinase behandelt werden [100]. Unter Alteplase ist allerdings das Schlaganfall-Risiko geringfügig erhöht (3 pro 1000 Behandelte). Reteplase (Deletionsmutante von Alteplase, recombinant plasminogen activator, r-PA) zeigte in der GUSTO-III-Studie dieselbe Effektivität wie Alteplase (bezüglich der Letalität nach 30 Tagen) [96]. Tenecteplase (TNK-Mutante der Alteplase) zeigte in einer direkten Vergleichsstudie ebenfalls dieselbe Letalitätsreduktion wie Alteplase in akzelerierter Dosierung [9]. Somit haben Reteplase und Tenecteplase vermutlich wie Alteplase gegenüber Streptokinase den Vorteil der höheren Effektivität, besonders bei spätem Behandlungsbeginn [9, 96, 127]. Nachteilig ist der wesentlich höhere Preis. Aufgrund der verlängerten Halbwertszeit haben Reteplase (Gabe als Doppelbolus) und Tenecteplase (Gabe als Einzelbolus) gegenüber

Tab. 2 Fibrinolytika

	Dosierung	Heparin Begleittherapie
Streptokinase (SK) Anistreplase	1,5 Mio. I.U. über 30–60 min 30 E in 5 min. i.v.	Keine Initialgabe Heparin nach 12 bis 24 Std.
Alteplase (tPA) (z. B. Actilyse®)	15 mg i.v. Bolus 0,75 mg/kg über 30 min, dann 0,5 mg/kg über 60 min i.v. Gesamtdosis ≤ 100 mg	i.v. Bolus: 60 U/kg, maximal 4000 U i.v. Infusion: 12 U/kg/h über 48 Std., maximal 1000 U/h Ziel aPTT 50–70 s
Retepase (r-PA) (z. B. Rapilysin®)	10 U + 10 U i.v. Bolus im Abstand von 30 min	i.v. Bolus: 60 U/kg, maximal 5000 U i.v. Infusion: 12 U/kg/h über 48 Std., maximal 1000 U/h Ziel aPTT 50–75 s
Tenecteplase (TNK-tPA) (z. B. Metalyse®)	i.v. Bolus 30 mg < 60 kg 35 mg 60 bis < 70 kg 40 mg 70 bis < 80 kg 45 mg 80 bis < 90 kg 50 mg ≥ 90 kg	i.v. Bolus: 60 U/kg, maximal 5000 U i.v. Infusion: 12 U/kg/h über 48 Std., maximal 1000 U/h Ziel aPTT 50–75 s

Alteplase (Gabe als Initialbolus mit anschließender Infusion) den zusätzlichen Vorteil der leichteren Applizierbarkeit, was den Beginn der fibrinolytischen Therapie besonders im prästationären Bereich im klinischen Alltag erleichtert.

Eine Kombination von Fibrinolytika (in halber Dosierung) mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (Abciximab) senkt zwar das Risiko eines Infarktrezidivs, erhöht aber das Blutungsrisiko und senkt nicht die Sterblichkeit [94, 108]. Eine Empfehlung für diese Kombination kann deshalb nicht ausgesprochen werden.

### 2.2.2 Kathetertechnische Therapie (perkutane Koronarintervention, PCI)

Erstes Ziel des invasiven Vorgehens beim akuten Myokardinfarkt ist die Sicherung der Diagnose. In mehr als 90% der Fälle kann ein thrombotisch verschlossenes Koronargefäß nachgewiesen werden [25]. Danach wird versucht, die thrombotisch verschlossene Stelle mittels eines Führungsdrahtes zu passieren, um anschließend eine Ballondilatation meist mit Stentimplantation durchzuführen [6, 79, 84, 92]. Dadurch werden eine Fragmentierung des Thrombus und eine Beseitigung der präexistenten Gefäßstenose erreicht. In ca. 90% der Fälle gelingt es den Blutfluss im zuvor verschlossenen Gefäß wiederherzustellen. Das Ausmaß dieses Blutflusses – ob ungehindert, zögerlich oder gar nicht – wird nach der Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Studien-Graduierung in 4 Stufen (TIMI 0–3) eingeteilt [106].

#### Terminologie

Die Ballondilatation (perkutane transluminale Koronarangioplastie = PTCA, mit oder ohne Stentimplan-

tation, allgemeiner deshalb auch perkutane Koronarintervention = PCI genannt) kann bei der Behandlung des akuten Myokardinfarktes in unterschiedlicher Weise eingesetzt werden. Man unterscheidet in:

- Primär (oder Direkt)-Dilatation: Ballondilatation als alleinige Therapie, d. h. ohne eine zusätzliche Lysetherapie
- Kombinationen einer Ballondilatation mit einer Fibrinolysetherapie („facilitated“ PCI):
  - Akut-PCI: Beginn mit intravenöser Lyse und sofort anschließender PCI
  - Frühe-PCI: PCI am 1.–2. Tag nach einer Lysetherapie
  - Späte-PCI: PCI > 2. Tag nach einer Lysetherapie
  - „rescue“-PCI: PCI bei „ineffektiver“ Lysetherapie.

Manchmal wird der Begriff der „facilitated“ PCI auch für die Kombination aus Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten mit Primär-Dilatation verwandt. Um Missverständnissen vorzubeugen, sollte diese Zuordnung vermieden werden.

Von o.g. Kombinationstherapien aus Fibrinolyse und PCI sind die frühe und späte PCI nicht mit einer besseren Prognose verbunden (I-A). Im klinischen Alltag sind deshalb vor allem die „Rescue“ PCI und die akute PCI wichtig.

#### Indikation zur Primär-Dilatation

Die Primär-Dilatation ist die einzige Option zur Revascularisation bei einer unklaren diagnostischen Situation (I-C) und bei Kontraindikationen zur Fibrinolyse (I-B/C) [64, 125]. Bei Patienten im kardiogenen Schock sind die Ergebnisse mit der Fibrinolyse schlecht, so dass hier auch die Katheterintervention vorrangig empfohlen wird [44, 45, 105, 110] (I-B/C).

Für die Fibrinolyse ist eine Senkung der Mortalität nur für einen Zeitraum von 12 Stunden von Symptombeginn bis zum Beginn der Fibrinolyse nachgewiesen. Ob dieses generelle Zeitlimit von 12 Stunden auch für die Primär-Dilatation gilt, ist unklar. Einzelne Studien sprechen für ein längeres Zeitlimit [27, 91]. Generelle Empfehlungen für eine Primär-Dilatation auch jenseits der 12-Stunden-Grenze können zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht gegeben werden. Die Indikation ist auch jenseits der oben genannten klassischen Indikationen großzügig zu stellen bei persistierenden Beschwerden und/oder ST-Hebungen sowie beim kardiogenen Schock (z. B. großer Vorderwandinfarkt, beginnende hämodynamische Verschlechterung).

### Primäre PCI als Routinestrategie

Neben den o. g. Indikationen konnte in den letzten Jahren der Vorteil der primären PCI als routinemäßige Reperfusionstrategie im Vergleich zur Fibrinolyse durch eine Reihe von Studien belegt werden [1, 13, 35, 37, 40, 73, 90, 98, 114, 119, 120, 128]. Die Metaanalyse der verfügbaren Daten aus randomisierten Studien zeigt eine Reduktion der Infarktsterblichkeit durch die PCI im Vergleich zu Fibrinolyse um 25%, die im Langzeitverlauf erhalten bleibt [39, 51, 116, 129]. Dieses Ergebnis der randomisierten Studien wird durch Registerdaten mit über 100 000 Patienten bestätigt [124]. Zusätzlich zur Verbesserung der Überlebensrate reduziert die PCI im Vergleich zur Fibrinolyse das Schlaganfallrisiko um absolut 1%, was auf der Vermeidung von Hirnblutungen beruht [51]. Auch das Re-Infarktrisiko senkt die PCI im Vergleich zur Fibrinolyse um mehr als die Hälfte. Die positiven Effekte der Primär-Dilatation bleiben im Langzeitverlauf erhalten [72, 129]. In der Metaanalyse der randomisierten Studien war der Vorteil der PCI im Vergleich zur Fibrinolyse unabhängig davon, ob die Patienten im aufnehmenden Krankenhaus versorgt werden konnten oder zur PCI transportiert werden mussten; der Vorteil war auch unabhängig vom Fibrinolytikum der Vergleichsgruppe [51].

### Spezielle Begleittherapie bei der Primär-Dilatation

Die Implantation von Stents bei der Primär-Dilatation des STEMI verfolgt ähnliche Ziele wie bei der stabilen Angina und ist bei geeigneter Läsion eine Standardmaßnahme [38, 92] (I-B, C).

Die Datenlage zu dem routinemäßigen Gebrauch von Glykoprotein IIb/IIIa Antagonisten ist bislang nicht ausreichend. Pathophysiologische Überlegungen und mehrere Studien sprechen jedoch für den Einsatz von Abciximab [16, 65, 69, 92] (IIa-B, C).

Ob die Primär-Dilatation noch durch eine zuvor eingeleitete Fibrinolyse („facilitated acute PCI“) ver-

bessert werden kann, ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht eindeutig zu beantworten. Die Ergebnisse kleinerer Studien sind bisher nicht schlüssig, weitere Studien müssen abgewartet werden [80].

Als mechanische Therapieoptionen kommen Thrombektomiesysteme und distale Protektionssysteme in Betracht. Die Studienlage erlaubt bisher keine Empfehlung zur Anwendung entsprechender Systeme.

### 2.2.3 Wahl der Reperfusionstrategie

Die Möglichkeit zur Primär-PCI ist derzeit nur bei weniger als 20% aller Krankenhäuser in Deutschland gegeben, die Herzinfarktpatienten versorgen. Aus diesem Grund muss sich die optimale Behandlungsstrategie nach der lokalen Verfügbarkeit dieser Methode richten. Die empfohlene Rangfolge der verschiedenen Reperfusionsmöglichkeiten ist in Tabelle 3 wiedergegeben.

Die Primär-Dilatation sollte von erfahrenen Untersuchern an einer Klinik mit mindestens 40 Infarkt-Interventionen/Jahr und mit guter intrahospitaler Logistik, d. h. kurzen Zeitintervallen von der stationären Aufnahme des Patienten bis zur Katheterintervention (Tab. 4), durchgeführt werden (siehe

**Tab. 3** Stufenempfehlung Therapie akuter Herzinfarkt bei Schmerzbeginn < 12 Std.

Rang	Maßnahme	Evidenz	Empfehlungsstärke/Evidenz
1	Primäre PCI innerhalb 2 Std. (contact-to-balloon) *	Mehrere randomisierte Studien	I-A
2	Prästationäre Lyse mit anschließender Verbringung in Krankenhaus mit PCI	1 randomisierte Studie	I-B
3	Prästationäre Lyse und Verbringung in Krankenhaus ohne PCI	Mehrere randomisierte Studien	I-A
4	Stationäre Lyse	Viele randomisierte Studien	I-A

\* Siehe Tab. 4

**Tab. 4** Zeitlimits der Reperfusionstherapie

Erstkontakt bis prästat. Fibrinolyse („contact to needle“)	< 30 min
Einleitung der Fibrinolyse stationär („door to needle“)	< 30 min
Max. tolerabler Zeitverlust PCI versus Lyse	90 min
Erstkontakt bis PCI („contact-to-balloon“)	< 120 min
Einleitung der primären PCI („door to balloon“)	
mit Ankündigung	< 30 min
ohne Ankündigung	< 60 min

Leitlinie Katheterintervention) [17–19, 82, 83, 89, 111] (I-B, C). Der Dienst muss 24 Stunden an 7 Tagen der Woche angeboten werden. In Krankenhäusern mit der Qualifikation zur Primär-Dilatation sollte diese generell das Mittel der ersten Wahl sein.

An Krankenhäusern mit Katheterlabor ohne Qualifikation zur Primär-Dilatation ist zu prüfen, ob eine entsprechende Qualifikation zu erreichen ist. Andernfalls ist die Anbindung an ein Zentrum mit ausreichender Kompetenz zu fordern.

Krankenhäuser ohne Möglichkeit zur Katheterintervention sollten sich an einem Netzwerk zur Herzinfarktversorgung beteiligen bzw. eine entsprechende Logistik aufbauen. Dazu sind entsprechend den lokalen Bedingungen Strukturen zu schaffen, die eine optimale Zusammenarbeit zwischen Rettungsdienst (Notärzte und Leitzentralen), nicht-invasiven Krankenhäusern und einem qualifizierten Katheterlabor gewährleisten. Die Behandlungsstrategien sind in einem Patientenpfad eindeutig festzulegen, damit keine Zeit durch Unsicherheiten in der Organisation verloren geht. Dieser Algorithmus muss die verschiedenen Zeitlimits berücksichtigen und ein unkompliziertes Meldesystem beinhalten (Tab. 4).

Der maximale Zeitverlust im Vergleich zum Beginn der Fibrinolyse („Netto-Zeitverlust“) darf 90 min nicht überschreiten (I-C). Das Interventionszentrum muss direkt unter Umgehung des nächstgelegenen Krankenhauses angefahren werden, und die Katheterbereitschaft sollte durch den primärversorgenden Notarzt vorab aktiviert werden. Die Entscheidungen zur besten Reperfusionmaßnahme müssen vom Arzt getroffen werden können, der den Patienten zuerst sieht. Deshalb muss der Notarzt bzw. der Arzt in der Notaufnahme des Krankenhauses entsprechend qualifiziert und entscheidungskompetent sein.

Bei schlechten Transportbedingungen und mangelnder Transportkapazität, können die erwarteten Zeitverluste durch den Transport und die Vorbereitung der PCI 90 min im Vergleich zum Beginn der fibrinolytischen Therapie überschreiten. In diesem Fall ist die Fibrinolyse dem Transport zur PCI vorzuziehen. Generell sollte dann die Fibrinolyse so früh wie möglich, d.h. durch den Notarzt erfolgen. Individuell ist trotz Lysetherapie eine Verbringung in ein interventionelles Zentrum zu erwägen, da bei bis zu 25% der Patienten eine „rescue-PCI“ notwendig wird [13]. Wird primär eine Fibrinolyse durchgeführt, so sollten die Patienten ca. 90 min nach Beginn erneut über ihre Beschwerden befragt werden und ein Kontroll-EKG erhalten (I-C). Bei Hinweisen auf eine nicht erfolgreiche Fibrinolyse (persistierende Beschwerden, inkomplette oder fehlende ST-Resolution, hämodynamische Verschlechterung) sollte die

sofortige Verlegung zu einer „rescue-PCI“ geprüft werden [28] (I-B, C).

Natürlich kommen auch Strategien mit einer Kombination aus beiden Therapieformen, z.B. in Abhängigkeit von den Patientencharakteristika, den Zeiten vom Symptombeginn bis Arztkontakt und der Verfügbarkeit der Primär-Dilatation außerhalb der Regelarbeitszeiten, in Betracht. Zu beachten bleibt, dass ein fester Algorithmus (Patientenpfad) existieren sollte, der möglichst einfach ist und mit allen Beteiligten (Rettungsdienst/Erst-Krankenhaus/Interventionszentrum) abgesprochen ist.

#### 2.2.4 Operative Therapie

Da die Prognose von Patienten mit einem STEMI nach erfolgreicher Fibrinolyse oder Primär-Dilatation günstig ist, besitzt die akute Bypasschirurgie als routinemäßige Alternative zur frühen Reperfusionstherapie beim STEMI keinen Stellenwert. Die Gründe dafür sind die beträchtliche Zeitverzögerung bis zum Beginn einer Operation und die hohe Komplikationsrate von Akuteingriffen.

Eine Herzoperation kann unter folgenden Umständen beim STEMI in Betracht (I-C) gezogen werden:

1. Sofortige Bypassoperation nach diagnostischer Herzkatheteruntersuchung
  - Erfolgreiche PCI mit persistierendem Verschluss eines Gefäßes, wenn eine hämodynamische Instabilität vorliegt oder die erwartete Letalität des chirurgischen Eingriffes kleiner als die einer rein medikamentösen Weiterbehandlung wäre.
  - Einer Koronarmorphologie, die ungeeignet für eine kathetertechnische Intervention ist (z.B. Hauptstammstenose oder schwere diffuse 3-Gefäßerkrankung ohne klar zu identifizierende „Culprit“-Stenose).
  - Komplikationen nach Ballondilatation (z.B. Perforation eines Koronargefäßes).
2. Schweren Infarkt komplikationen (mit begleitender Koronarrevaskularisation)
  - Schwere Mitralinsuffizienz durch Papillarmuskeldysfunktion oder -abriss
  - Ventrikelperforation
  - Ventrikelseptumdefekt.

Bestehen bezüglich der Indikationen unter 2. keine zwingenden Gründe zur sofortigen Intervention nach der diagnostischen Koronarangiographie, wie persistierende Beschwerden und/oder kardiogener Schock, so sollte eine Operation erst nach einem zeitlichen Intervall (>2 Wochen) durchgeführt werden. Ähnliches gilt für Patienten im kardiogenen Schock, bei denen mittels PCI eine hämodynamische

Stabilisierung erreicht werden kann, aber dennoch auf Grund einer diffusen koronaren Herzkrankheit und einer reduzierten linksventrikulären Funktion die prinzipielle Indikation zur einer kompletten chirurgischen Revaskularisation besteht (I-C).

## 2.2.5 Routinemäßige Begleittherapie

### Thrombozytenaggregationshemmer

Acetylsalicylsäure (ASS) sollte allen Infarktpatienten unter Beachtung der absoluten Kontra-indikation (z. B. blutendes Ulcus, bekannte Allergie) so früh wie möglich (250–500 mg i.v.) gegeben werden. Bei Fibrinolyse führt ASS additiv zu einer Reduktion der Sterblichkeit [2, 48] (I-A). Für die Gabe von Clopidogrel beim Myokardinfarkt unabhängig von einer Stentimplantation gibt es bisher keine Daten

### Antithrombine

Unfraktioniertes Heparin ist als Bolusgabe bei Fibrinolyse und geplanter primärer PCI (Streptokinase nach 24 Stunden [98] zu geben und nach erfolgreicher Reperfusion über mindestens 48 Stunden als Infusion fortzusetzen [22, 46] (Tab. 2) (I-A, C). Die Gerinnung sollte nach 3, 6, 12 und 24 Stunden kontrolliert werden (Ziel aPTT 50–70 s), da das Blutungsrisiko damit assoziiert ist [36].

Niedermolekulare Heparine verbessern im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin geringfügig die akute Reperfrusionsrate und die mittelfristige Offenheitsrate der Fibrinolyse [5, 81, 87, 94]. Das Risiko für intrazerebrale Blutungen in den bisher gebräuchlichen Dosierungen scheint aber besonders für ältere Patientinnen zuzunehmen. Deshalb wird die Therapie bisher nicht generell empfohlen (IIa-B). Ebenso liegen für die Gabe von niedermolekularen Heparinen noch keine ausreichenden Daten in Zusammenhang mit primärer PCI vor. Falls niedermolekulare Heparine gegeben wurden, richtet sich die zusätzliche Gabe während PCI nach dem Zeitabstand zum initialen Bolus und der gerinnungswirksamen Begleittherapie. Nachteilig für die routinemäßige Anwendung ist die bisher noch erschwerte Kontrollmöglichkeit bei Blutungen durch Messung von Anti-Faktor Xa und die eingeschränkte Möglichkeit der Antagonisierung. Bei niereninsuffizienten Patienten (Männer Serumkreatinin >2,5 mg/dl, Frauen >2,0 mg/dl) ist die Dosis anzupassen.

Direkte Antithrombine (Hirudin, Bivalirudin) haben sich bisher zu Heparin nicht als überlegen erwiesen [4, 97]. Bivalirudin in Kombination mit Streptokinase senkte die Reinfarkttrate auf Kosten tendenziell höherer Blutungskomplikationen [118]. Daten mit fibrinspezifischen Fibrinolytika liegen

nicht vor. Eine Empfehlung kann deshalb derzeit nicht gegeben werden.

### Betablocker

Die intravenöse Beta-Blocker-Therapie führt nach den Ergebnissen einer Meta-Analyse von 28 Studien innerhalb von 7 Tagen nach Infarkt zu einer Reduktion der Sterblichkeit von 4,3 auf 3,7% [123]. Dies bedeutet, dass bei 1000 Behandlungen 7 Leben gerettet werden können. Einschränkend muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass diese Studien vor der Ära der Fibrinolyse bzw. PCI durchgeführt wurden. Neuere Analysen unterstützen weniger den routinemäßigen Gebrauch [34, 75]. Insgesamt werden Beta-Blocker in der akuten Infarktphase immer noch selten eingesetzt. Besonders in allen Fällen mit Tachykardie (ohne Herzinsuffizienz-Zeichen) und Hypertonie sollten Betablocker (z. B. Metoprolol) großzügig und auch intravenös eingesetzt werden (I-A). In den meisten Fällen ist eine frühe orale Gabe ausreichend (I-C).

### ACE-Hemmer

ACE-Hemmer sollten alle Infarktpatienten bereits in den ersten Tagen erhalten, bei denen eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion nachgewiesen wurde oder es zur Ausbildung von Herzinsuffizienz-Zeichen kommt (I-A). Dies führt zu einer geringen, aber signifikanten Reduktion der 30-Tages-Sterblichkeit [32, 41, 50, 130]. Die Gabe innerhalb der ersten 24 Stunden nach Infarkt ist nicht zwingend notwendig, und ob alle Infarktpatienten ACE-Hemmer erhalten sollen, wird noch kontrovers diskutiert.

### Andere Substanzen

Der routinemäßige Langzeiteinsatz von Nitraten beim akuten Myokardinfarkt führte weder bei GISSI-3 [41] noch bei ISIS-4 [50] zu einer signifikanten Sterblichkeitsreduktion. Das gleiche wurde in der ESPRIM-Studie [29] für Molsidomin gesehen, so dass keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden kann. Der individuelle Einsatz in der Akutphase zur Behandlung von Angina pectoris oder zur Blutdruckregulation bleibt bestehen (I-C).

Die Meta-Analyse zum Einsatz von Calcium-Antagonisten in der akuten Infarktphase [122] zeigt keinen Vorteil, sodass diese Substanzgruppe für diese Indikation nicht empfohlen werden kann. Dihydropyridine zeigen langfristig sogar eher nachteilige Effekte.

In den beiden großen randomisierten Studien zum Einsatz von Magnesium bei Patienten mit STEMI (ISIS-4 und MAGIC) [3, 50] konnte kein Vorteil nachgewiesen werden. Auch für die routinemäßige



Glukose-Insulin-Kalium-Therapie gibt es bisher keine ausreichende Evidenz [30, 63].

### Therapie von Rhythmusstörungen

Arrhythmien und Reizleitungsstörungen sind typische Phänomene in den ersten Stunden des Myokardinfarktes und häufig lebensbedrohlich. Die Notwendigkeit einer speziellen Therapie ist in erster Linie abhängig von der hämodynamischen Auswirkung der Rhythmusstörung.

Ektope ventrikuläre Arrhythmien treten innerhalb der ersten Infarkt-Tage als multifforme, komplexe Extrasystolen oder kurze selbst-terminierende Salven auf. Ihre prognostische Bedeutung wird unterschiedlich diskutiert. Eine spezielle anti-arrhythmische Therapie ist in der Regel nicht notwendig, aber hochnormale Kaliumspiegel sollten angestrebt werden. Lidocain kann die Häufigkeit von Kammerflimmern beim akuten Myokardinfarkt vermindern. Dies führt allerdings zu einem Anstieg der Häufigkeit von Asystolien [54]. Eine Meta-Analyse zur prophylaktischen Gabe von Lidocain aus der Präreperfusionssäure ergab sogar eher eine Übersterblichkeit [60], so dass der routinemäßige, prophylaktische Einsatz von Lidocain nicht zu empfehlen ist.

Nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardien sind bei hämodynamischer Stabilität nicht zwingend therapiebedürftig. Erst wenn diese hämodynamisch wirksam sind, sollten sie mit Beta-Blockern behandelt werden (I-C), bzw. die Betablockerdosierung gesteigert werden. Lidocain kann zwar den Übergang ins Kammerflimmern unterdrücken, sollte allerdings nicht routinemäßig gegeben werden (s.o.). Abzugrenzen davon sind die meist harmlosen idioventrikulären Rhythmusstörungen nach erfolgreicher Reperfusion mit Frequenzen  $< 120/\text{min}$ , die in der Regel nicht behandlungsbedürftig sind.

Eine elektrische Kardioversion bzw. Defibrillation ist indiziert, wenn der Patient infolge der ventrikulären Tachykardie hämodynamisch instabil wird oder Kammerflimmern auftritt. Bei anhaltenden ventrikulären Tachykardien und bei refraktärem Kammerflimmern trotz Defibrillation ist die intravenöse Gabe von Amiodaron (300–900 mg i.v. Bolus) die effektivste und deshalb bevorzugte Substanz (I-C).

Rhythmusstörungen in der Akutphase des Infarkts ( $< 48$  Std.) haben im Gegensatz zu später auftretenden Rhythmusstörungen keine eigenständige prognostische Bedeutung. Sind wiederholt lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien aufgetreten, sollte in der weiteren Post-Infarkt-Phase eine Abklärung durch Langzeit-EKG-Registrierungen ggf. auch durch eine elektrophysiologische Untersuchung erfolgen (I-C).

Supraventrikuläre Tachykardien sind seltener und können bei hämodynamischer Beeinträchtigung meist durch intravenöse Adenosin-Gabe unter Monitor-Kontrolle terminiert werden (I-C). Vorhofflimmern tritt in 15–20% der Patienten mit akutem Myokardinfarkt auf und wird bei normalen Kammerfrequenzen in der Regel gut toleriert. Nur bei tachyarrhythmischen Vorhofflimmern ist eine Therapie mit Beta-Blockern und ggf. Digitalis notwendig, um die Kammerfrequenz zu verlangsamen. Mit Amiodaron (i.v. Bolus oder Kurzinfusion) gelingt es häufig, das Vorhofflimmern in einen stabilen Sinusrhythmus zu überführen [20]. Eine elektrische Kardioversion muss aber in der Akut-Phase aufgrund der hohen Rezidivquote nicht erzwungen werden. Seltenes Vorhofflattern sollte bei hohen Ventrikelfrequenzen durch Überstimulation (Typ 1), bzw. externe Kardioversion (Typ 2) in den Sinusrhythmus konvertiert werden (I-C).

Sinusbradykardien sowie AV-Blockierungen I°- und II°-Typ Mobitz 1 finden sich insbesondere beim Hinterwandinfarkt, die sich bei Bedarf durch die intravenöse Gabe von 0,5 mg Atropin (maximale Dosierung bis 2 mg) auf normale Herzfrequenzen anheben lassen. Nur bei nicht ausreichender Ansprechbarkeit und gleichzeitiger Hypotension ist eine passagere Schrittmachersonde indiziert. Bei den AV-Blockierungen II°-Typ Mobitz 2 und AV-Block III° sollte frühzeitig eine Schrittmachersonde, vorzugsweise über einen komprimierbaren venösen Zugang (Cubitalvene oder V. jug. ext.) platziert werden. AV-Blockierungen als Folge von Hinterwandinfarkten sind meist innerhalb von 48 Stunden reversibel und dann keine Indikation zur Versorgung mit einem permanenten Schrittmacher (I-C). Tritt bei einem ausgedehnten Vorderwandinfarkt ein totaler AV-Block auf, ist dies prognostisch ungünstig.

### 2.2.6 Spezielle Infarkt-Komplikationen

#### Rechts-ventrikulärer Infarkt

Der rechts-ventrikuläre Infarkt imponiert durch die folgende klinische Trias: Hypotension, fehlende Lungenstauung und erhöhter Jugularvenen-Druck [53]. Die Diagnose kann durch ST-Streckenhebungen in der rechtspräkordialen Ableitung  $V_{4R}$  und/oder die Kombination der Zeichen eines inferioren Infarkts mit ST-Elevation in  $V_1$  (und evtl.  $V_2$ ) wahrscheinlich gemacht werden. Im Echokardiogramm finden sich folgende Zeichen: Dilatation des rechten Ventrikels mit Hypo- bzw. Akinesie, Dilatation des rechten Vorhofs und Ausbildung einer Trikuspidalklappeninsuffizienz. Therapeutisch sollten Vasodilatoren (z.B. Nitrate, Diuretika, ACE-Hemmer usw.) vermieden werden. Stattdessen ist eine intravenöse Flüssigkeits-

zufuhr unter striktem hämodynamischen Monitoring notwendig. Das häufig auftretende Vorhofflimmern sollte frühzeitig durch medikamentöse (z. B. Amiodaron i.v.) oder elektrische Kardioversion in den Sinusrhythmus überführt werden. Die Effektivität der fibrinolytischen Therapie beim rechtsventrikulären Infarkt wird unterschiedlich bewertet, so dass wenn möglich durch PCI eine hämodynamische Stabilisierung des Patienten angestrebt werden sollte [15, 66, 126] (I-C).

### Herzinsuffizienz und kardiogener Schock

Die Charakteristika typischer hämodynamischer Zustände bei akutem Myokardinfarkt sind in der Tabelle 5 zusammengefasst.

Patienten, die in der Akutphase des Infarktes eine Linksherzinsuffizienz entwickeln, haben eine schlechtere Kurz- und Langzeitprognose [71]. Deshalb sollten in der Akutphase regelmäßig Auskultationen von Herz und Lunge zusammen mit der Feststellung der anderen Vitalzeichen durchgeführt werden. Der Schweregrad der Herzinsuffizienz kann mit Hilfe der Killip-Klassifikation [52] erfasst werden (siehe Anhang).

Die generelle Überwachung in der Akutphase des Myokardinfarktes schließt das Arrhythmie-Monitoring, die Bestimmung der Serum-Elektrolyte sowie die Abklärung zusätzlicher valvulärer oder pulmonaler Erkrankungen ein. Die Anfertigung von Röntgen-Thoraxaufnahmen zur Beurteilung der pulmonalen Stauung und die Durchführung einer Echokardiogra-

phie zur Einschätzung der Infarktgröße und der linksventrikulären Funktion sowie mechanischer Komplikationen wie z. B. Mitralsuffizienz oder eines Ventrikel-Septumdefektes gehören zur Standard-Diagnostik (I-C).

### Therapie bei leichter und mittelschwerer Herzinsuffizienz

Die Sauerstoffgabe über Maske oder nasal sollte frühzeitig erfolgen und muss durch Bestimmung der arteriellen Sauerstoff-Sättigung überwacht werden, insbesondere wenn gleichzeitig chronische pulmonale Erkrankungen vorliegen. Die Gabe von Schleifendiuretika (z. B. 20–40 mg Furosemid intravenös) führt über die gesteigerte Diurese und direkte Pulmonalarteriendrucksenkung meistens schnell zum Rückgang der pulmonalen Stauung. Gegebenenfalls kann nach 1–4 Stunden die Gabe wiederholt werden. Nitratinfusionen senken den Pulmonalarteriendruck und sollten unter Blutdruck-Monitoring gesteuert werden, um eine Hypotension zu vermeiden (I-C). Rechtsventrikulärer Infarkt s. o.

### Therapie bei schwerer Herzinsuffizienz

Sauerstoffgabe und die Therapie mit Schleifendiuretika folgen den gleichen Regeln wie bei leichter Herzinsuffizienz. Die intravenöse Nitroglycerin-Therapie beginnt mit  $0,25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  und kann jeweils nach 5 min gesteigert werden. Der systolische Blutdruck sollte 90 mmHg nicht unterschreiten (I-C).

Zur Verbesserung der Überwachung kann ein Pulmonalis-Katheter eingesetzt werden, wobei der pulmonal-kapilläre Druck zwischen 10–20 mmHg und der Herzindex über  $2,0 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$  liegen sollte.

Bei überwiegender pulmonaler Stauung ist Dobutamin in einer initialen intravenösen Dosis von  $2,5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  einzusetzen (cave Tachykardie). Jeweils nach 5–10 Minuten kann die Dosierung je nach hämodynamischer Stabilisierung bis zu  $10 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  gesteigert werden. Wenn trotz einer Sauerstoffzufuhr von  $8\text{--}10 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$  über Maske oder Nasensonde der arterielle Sauerstoff-Partialdruck unter 60 mmHg bleibt, sollte ein Versuch mit CPAP-Beatmung und Maske erfolgen. Wird dieses nicht toleriert oder ist ineffektiv, ist die endotracheale Intubation mit maschineller Beatmung und positivem endexpiratorischen Druck (PEEP) indiziert (I-C).

### Kardiogener Schock

Der kardiogene Schock ist durch eine periphere Hypoperfusion gekennzeichnet und definiert durch einen systolischen Blutdruck  $< 90 \text{ mmHg}$ , einen linksventrikulären Füllungsdruck  $> 20 \text{ mmHg}$  und einen

Tab. 5 Hämodynamische Zustände beim akuten Myokardinfarkt

Zustand	Klinisches Bild	Therapie
Normal	Normaler Blutdruck, Herzfrequenz und Atemfrequenz, ungestörte periphere Durchblutung	Siehe Text
Hyperdynamer Zustand	Tachykardie, laute Herztöne, normale periphere Durchblutung	Beta-Blocker
Bradykardie/Hypotonie	Normaler zentraler Venendruck, reduzierte periphere Durchblutung, häufig bei Hinterwandinfarkt	Atropin passagerer Schrittmacher
Hypovolämie	Niedriger zentraler Venendruck, reduzierte periphere Durchblutung	Flüssigkeit
Rechtsventrikulärer Infarkt	Erhöhter zentraler Venendruck, schlechte periphere Durchblutung, Schock, Bradykardie, Hypotonie	Flüssigkeit siehe Text
Linksherzinsuffizienz	Tachykardie, Tachypnoe, Hypoxämie, schlechte periphere Durchblutung, Lungenödem	Pos. inotrop
Kardiogener Schock	Hypotonie, Oligurie, Tachykardie, schlechte periphere Durchblutung, Lungenödem	Pos. inotrop, ggf. masch. Beatmung, Revaskularisation

Herzindex  $< 1,8 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ . Vom kardiogenen Schock sollte nur dann gesprochen werden, wenn andere Ursachen für eine Hypotension wie z. B. Hypovolämie, vasovagale Reaktion usw. ausgeschlossen sind. Die meistens erheblich reduzierte linksventrikuläre Funktion kann mit der Echokardiographie beurteilt werden. Zum hämodynamischen Monitoring sollte ein Pulmonalis-Katheter benutzt werden. Die kombinierte Gabe von Dopamin und Dobutamin bzw. anderer Katecholamine setzt die Korrektur einer häufig bestehenden Azidose voraus. Eine frühzeitig eingesetzte (möglichst prästationäre) Fibrinolyse oder primäre PCI verringert die Häufigkeit von kardiogenen Schock-Zuständen bei STEMI (I-C). Die Kreislaufunterstützung mit Hilfe der intraaortalen Ballon-Gegenpulsation (IABP) führt nur in Verbindung mit invasiven therapeutischen Maßnahmen wie PCI oder aorto-koronarer Bypassoperation zur Senkung der Mortalität (I-C). Trotzdem ist die Sterblichkeit mit ca. 50% bei Infarktpatienten mit kardiogenem Schock hoch.

### Mechanische Infarkt komplikationen

Die *Ruptur* der freien Wand führt innerhalb weniger Minuten zum Pumpversagen mit pulsloser elektrischer Aktivität (elektromechanische Entkopplung). Reanimationsmaßnahmen sind erfolglos und nur in Einzelfällen gelingt es, eine lebensrettende kardiochirurgische Operation vorzunehmen. Eine subakute freie Wandruptur ist gekennzeichnet durch einen hämorrhagischen Perikarderguss mit klinischen Zeichen eines Reinfarktes mit erneuten ST-Streckenhebungen im EKG und kann zur Perikard-Tamponade führen. Bei Zeichen der Füllungsbehinderung ist zur Entlastung eine sofortige Perikardpunktion, gefolgt von einer chirurgischen Sanierung notwendig [59, 77] (I-C).

Der *postinfarzielle Ventrikelseptumdefekt* (VSD) tritt innerhalb der ersten Woche bei 1–2% aller Infarktpatienten auf und hat ohne chirurgische Therapie eine 1-Jahressterblichkeit von über 90%. Die Diagnose wird durch ein neues systolisches Herzgeräusch und durch die Echokardiographie und farbkodierte Dopplersonographie gestellt [107]. Neben pharmakologischen Therapieversuchen mit Vasodilatoren ist die IABP insbesondere bei Schockzuständen als Kreislaufunterstützung das effektivste Therapieverfahren bis zur notfallmäßigen Operation [58, 76] (I-C). Präoperativ ist möglichst eine Koronarangiographie durchzuführen, um die Notwendigkeit einer zusätzlichen Bypass-Versorgung festzustellen. Trotz frühzeitigem operativen VSD-Verschluss liegt die Krankenhaussterblichkeit des postinfarziellen VSD immer noch zwischen 25 und 60%. Der perkutane Verschluss mit Okkludersystemen ist noch in klinischer Erprobung.

Die Entwicklung einer akuten *Mitralinsuffizienz* ist nach Myokardinfarkt eher häufig und beruht auf folgenden Mechanismen:

- (1) Dilatation des Mitralklappenringes aufgrund der postinfarziellen linksventrikulären Dilatation und Dysfunktion;
- (2) Papillarmuskel-Dysfunktion, insbesondere bei Hinterwandinfarkt;
- (3) Papillarmuskel-Abriss.

Bei höhergradiger Mitralinsuffizienz kommt es zur kardiogenen Schock-Symptomatik mit Lungenödem. Bei Papillarmuskelabriss kommt therapeutisch nur eine sofortige Mitralklappen-Ersatz- oder Rekonstruktions-Operation infrage (I-C). Präoperativ ist der Einsatz der intra-aortalen Ballonpumpe (IABP) oder anderer Herunterstützungssysteme zur Kreislaufstabilisierung zu empfehlen. Das gilt besonders bei der präoperativen Koronarangiographie. Bei ischämischer Papillarmuskeldysfunktion kann versucht werden, durch PCI der Infarktarterie eine hämodynamische Besserung zu erreichen (I-C).

### 2.2.7 Postinfarktphase

Bei unkompliziertem Herzinfarkt mit erfolgreicher Reperfusion reicht eine Überwachung mit Monitoringmöglichkeit über 48 Stunden. Bettruhe ist für die ersten 24 Stunden zu empfehlen. Bei Komplikationen, insbesondere Rhythmusstörungen, kann eine längere Überwachungszeit und Bettruhe notwendig werden. Nach Verlegung von der Intensivstation kann rasch eine vollständige Mobilisierung erfolgen. Eine Entlassung ist beim unkomplizierten Infarkt frühestens nach 4 bis 5 Tagen möglich [70] (I-C).

Nach erfolgreicher medikamentöser Fibrinolyse ist vor Entlassung die Indikation zur Koronarangiographie zu prüfen. Bei Ischämienachweis oder typischer Postinfarkt-Angina sollte eine invasive Abklärung erfolgen [57, 115, 121] (I-B). Verschiedene Analysen zeigen, dass Patienten mit offener Infarktarterie eine bessere Prognose haben. Obwohl frühere Studien nicht die routinemäßige Koronarangiographie stützen [61, 88, 93, 103] sollte heute die Indikation dazu großzügig gestellt werden und vor Entlassung bzw. Rehabilitationsmaßnahmen erfolgen (I-C).

Eine Rehabilitation ist nicht bei allen Patienten erforderlich. Die Indikation zu einer ambulanten oder stationären Rehabilitationsmaßnahme ist individuell nach Infarktgröße, Folgeschäden durch Reanimationsmaßnahmen und Risikokonstellation zu stellen [26, 121] (I-C).

## 2.2.8 Komplikationen der Postinfarktphase

### Postinfarkt-Perikarditis

Eine Perikarditis tritt typischerweise innerhalb der ersten Woche nach dem Infarkt ereignis auf und ist prognostisch ungünstig. Differentialdiagnostisch ist ein Reinfarkt oder eine Infarktausdehnung auszuschließen. Für eine Perikarditis spricht der lage- und atemabhängige Schmerz und der Auskultationsbefund eines Perikardreibens. Im EKG finden sich häufig ubiquitär ST-Streckenhebungen konkavförmig aus dem aufsteigenden Schenkel der S-Zacke. Zur Behandlung sollte zuerst die ASS-Dosierung erhöht werden. Nichtsteroidale Antirheumatika und Steroide sind zurückhaltend einzusetzen (I-C). Ein Perikarderguss ist selten. Ein hämorrhagischer Perikarderguss kann im Rahmen der Antikoagulation auftreten. Eine Perikardpunktion ist nur bei echokardiographisch erwiesener hämodynamischer Relevanz vorzunehmen.

### Linksventrikuläre Thromben

Echokardiographisch lassen sich bei bis zu 20% der Patienten, insbesondere nach großem Vorderwandinfarkt, linksventrikuläre wandständige Thromben dokumentieren. Das Embolierisiko ist gering, sofern keine mobilen Anteile vorliegen. Die Gabe von Fibrinolytika kann Embolien auslösen. Deshalb ist therapeutisch eine Antikoagulation mit Heparin und überlappend mit oraler Antikoagulation über 3 bis 6 Monate vorzuziehen (I-C).

### Ventrikuläre Arrhythmien

Ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern nach dem 2. Infarkttag sind meist Ausdruck einer ausgedehnten Infarzierung und prognostisch ungünstig. Diese Ereignisse erfordern weitere invasive Abklärung der Koronaranatomie und ggf. Revaskularisation (I-C). Außerdem ist die Indikation zur ICD-Versorgung zu prüfen, ggf. mit einer elektrophysiologischen Untersuchung (s. o.).

## 2.2.9 Sekundär-Prävention

Zur Sekundärprävention siehe entsprechende Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie [26].

## Therapie-Empfehlungen

- Bei allen Patienten mit einem Myokardinfarkt ist innerhalb der ersten 12 Stunden eine Reperfusionstherapie indiziert (I-A).
- Die primäre Katheterintervention ist die bevorzugte Behandlungsstrategie. Die Zeitintervalle bis zur Therapie aus Tabelle 4 sollten eingehalten werden (I-A).
- Die medikamentöse Fibrinolyse ist indiziert, wenn eine interventionelle Versorgung erst mit einer >90 min Verzögerung im Vergleich zum Lysebeginn erfolgen kann. Die prästationäre Einleitung der Fibrinolyse ist der stationären überlegen (I-A). Ein fibrinspezifisches Fibrinolytikum ist zu bevorzugen (I-B).
- Bei Patienten im kardiogenen Schock (bis 36 Std. nach Infarktbeginn), mit absoluten Kontraindikationen zur Fibrinolyse oder nach nicht-erfolgreicher Fibrinolyse ist eine interventionelle Behandlung auch bei längeren Transportzeiten die bevorzugte Behandlungsmethode (I-B, C).
- Als Begleittherapie sollte ASS (250–500 mg i.v.) und Heparin (in der Regel: i.v. Bolus 60 I.E./kg, max. 5000 I.E.) gegeben werden. Betablocker sind bei fehlenden Kontraindikationen frühzeitig einzusetzen (I-A/C).
- Die prophylaktische Gabe von Antiarrhythmika ist nicht indiziert.

## Anhang

### ■ Methoden

Diese Leitlinien wurden erstellt von einer Kommission, die von der Klinischen Kommission der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie berufen war und alle Versorgungssektoren repräsentiert. Die Empfehlungen wurden in gemeinsamen Sitzungen im Konsens nach bestem Wissen ausgearbeitet nach den Qualitätskriterien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der AWMF (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/II-quali.htm>). Es fanden nur Studien, Metaanalysen oder Kommentare Berücksichtigung, die als vollständiges Manuskript bis Ende Dezember 2003 veröffentlicht und in der MEDLINE-Datenbank erfasst waren. Die Erstellung des Manuskripts erfolgte ohne Unterstützung oder Einflussnahme der Industrie.

Eine Überarbeitung dieser Leitlinie sollte bis Ende 2005 erfolgen.

## Klassifikationen und Definitionen

### ■ Killip Klassifikation [52]

- Klasse 1: keine pulmonale Stauung und kein 3. Herzton;  
 Klasse 2: pulmonale Stauungszeichen unter 50% der Lungenabschnitte oder 3. Herzton;  
 Klasse 3: pulmonale Stauungszeichen in mehr als 50% der Lungenabschnitte;  
 Klasse 4: Lungenödem, kardiogener Schock.

### ■ Empfehlungsstärke

*Klasse I:* Gute Evidenz oder allgemeine Akzeptanz, dass Maßnahme nützlich und effektiv ist.

*Klasse IIa:* Umstritten, aber überwiegende Evidenz, dass Maßnahme nützlich und/oder effektiv ist.

*Klasse IIb:* Umstritten, aber überwiegende Evidenz, dass Maßnahme nicht nützlich und/oder ineffektiv ist.

### ■ Evidenzgrad

*Evidenzgrad A:* Daten aus mehreren ausreichend großen, randomisierten Studien oder Metaanalysen.

*Evidenzgrad B:* Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren nicht-randomisierten Studien oder Registern.

*Evidenzgrad C:* Konsensus-Meinung der Experten-Gruppe ist wesentliche Grundlage.

(Kombinationen von Evidenzgraden z.B. I-A, C wurde gewählt, wenn die Studienlage nicht alle Aspekte abdeckt und die Expertenmeinung die Empfehlung stützt.)

## Literatur

- Andersen HR, TT Nielsen, K Rasmussen et al for the DANAMI-2 Investigators (2003) The Danish multicenter randomized trial on thrombolytic therapy versus acute coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *New Engl J Med* 8:349–356
- Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324:103–105
- Antman EM (2002) Early administration of intravenous magnesium to high-risk patients with acute myocardial infarction in the Magnesium in Coronaries (MAGIC) Trial. *Lancet* 360:1189–1196
- Antman EM (1996) Hirudin in acute myocardial infarction. Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9B trial. *Circulation* 94:911–921
- Antman EM, Louwerenburg HW, Baars HF et al (2002) Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation* 105:1642–1649
- Antoniucci D, Santoro GM, Bolognese L et al (1998) A clinical trial comparing primary stenting of the infarct-related artery with optimal primary angioplasty for acute myocardial infarction: results from the Florence Randomized Elective Stenting in Acute Coronary Occlusions (FRESCO) trial. *J Am Coll Cardiol* 31:1234–1239
- Armstrong PW, Wagner G, Goodman SG, Van de Werf F, Granger C, Wallentin L, Fu Y; ASSENT 3 Investigators (2003) ST segment resolution in ASSENT 3: insights into the role of three different treatment strategies for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 24:1515–1522
- Arntz HR, Tebbe U, Schuster HP, Sauer G, Meyer J (2000) Leitlinien zu Diagnostik und Therapie des akuten Herzinfarktes in der Prähospitalphase. *Z Kardiologie* 89:364–372
- Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators (1999) Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 354:716–722
- Berger AK, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM (2000) Thrombolytic therapy in older patients. *J Am Coll Cardiol* 36:366–374
- Berkowitz SD, Granger CB, Pieper KS et al (1997) Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction. The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen activator for Occluded coronary arteries (GUSTO) I Investigators. *Circulation* 95:2508–2516
- Boersma E, Maas ACP, Deckers JW et al (1996) Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 348:771–775
- Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, Cattani S, Boullenger E, Machecourt J (2002) Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction (CAPTIM) study group. *Lancet* 360:825–829
- Böttiger BW, Bode C, Kern S, Gries A, Gust R, Glätzer R, Bauer H, Motsch J, Martin E (2000) Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial. *Lancet* 357:1583–1550
- Bowers TR, O'Neill WW, Grines C et al (1998) Effect of reperfusion on biventricular function and survival after right ventricular infarction. *N Engl J Med* 338:933–940

16. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE et al (1998) Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 98(8):734–741
17. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT et al (2000) Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 283:2941–2947
18. Canto JG, Every NR, Magid DJ et al (2000) The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *N Engl J Med* 342: 1573–1580
19. Caputo RP, Ho KK, Stoler RC et al (1997) Effect of continuous quality improvement analysis on the delivery of primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 79:1159–1164
20. Cowan JC, Gardiner P, Reid DS, Newell DJ, Campbell RW (1986) Amiodarone in the management of atrial fibrillation complicating myocardial infarction. *Br J Clin Pract (Suppl)*44:155–163
21. Cutlip DE, Cove CJ, Irons D et al (2001) Emergency room administration of eptifibatid before primary angioplasty for ST elevation acute myocardial infarction and its effect on baseline coronary flow and procedural outcomes. *Am J Cardiol* 88:62–64
22. de Bono D, Simoons ML, Tijssen J et al (1992) Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size, and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomized double blind European Cooperative Study Group trial. *Br Heart J* 67:122–128
23. de Lemos JA, Antman EM, Gibson CM, McCabe CH, Giugliano RP, Murphy SA, Coulter SA, Anderson K, Scherer J, Frey MJ, Van der Wieken R, Van de Werf F, Braunwald E (2000) Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. Observations from the TIMI 14 trial. *Circulation* 101:239–243
24. de Vreede JJ, Gorgels AP, Verstraaten GM, Vermeer F, Dassen WR, Wellens HJ (1991) Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 18:698–706
25. DeWood MA, Spores J, Notske R et al (1980) Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 303:897–902
26. Dietz R, B Rauch (2003) Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung. *Z Kardiol* 92:501–521
27. Elad Y, French WJ, Shavelle DM et al (2002) Primary angioplasty and selection bias inpatients presenting late (>12 h) after onset of chest pain and ST elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 39:826–833
28. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G et al (1994) Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 90: 2280–2284
29. European Study of Prevention of Infarct with Molsidomine (ESPRIM) Group (1994) The ESPRIM trial: short-term treatment of acute myocardial infarction with molsidomine. *Lancet* 344:91–97
30. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ (1997) Glucose-insulin-potassium therapy of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation* 96:1152–1156
31. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group (1994) Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 343:311–322
32. Flather MD, Yusuf S, Kober L et al (2000) Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure of left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 355:1575–1581
33. Fox KAA, Cokkinos DV, Deckers JW, Keil U, Maggioni AP, Steg PG (2000) The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. European network for acute coronary treatment. *Eur Heart J* 21(17):1440–1449
34. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J (1999) Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 318:1730–1737
35. Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder CS, Bailey KR, Hopfenspirger MR, Gersh BJ (1993) Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. The Mayo Coronary Care Unit and Catheterization Laboratory Group. *N Engl J Med* 328:685–691
36. Giugliano R, McCabe CH, Antman EM et al (2001) The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Investigators. Lower-dose heparin with fibrinolysis is associated with lower rates of intracranial hemorrhage. *Am Heart J* 141:742–750
37. Grines CL, Browne KF, Marco J et al for the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study group (1993) A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 328:673–679
38. Grines CL, Cox DA, Stone GW et al (1999) Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 341:1949–1956
39. Grines CL, Patel A, Zijlstra F et al (2003) Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J* 145:47–57
40. Grines CL, Westerhausen DR Jr, Grines LL et al (2002) A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction study. *J Am Coll Cardiol* 39:1713–1719
41. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico (1994) GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 343:1115–1122
42. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI) (1986) Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1:397–402
43. Hamm C, Arntz HR, Bode C et al (2004) Leitlinien Akutes Koronarsyndrom Teil 1: Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung. *Z Kardiol* 93:72–90

44. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG et al (1999) Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med* 341:625–634
45. Hochman JS, Sleeper LA, White HD et al (2001) One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 285:190–192
46. Hsia J, Hamilton WP, Kleiman N, Roberts R, Chaitman BR, Ross AM (1990) A comparison between heparin and low-dose aspirin as adjunctive therapy with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. Heparin-Aspirin Reperfusion Trial (HART) Investigators. *N Engl J Med* 323:1433–1437
47. International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics (1995) Randomised, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. *Lancet* 346:329–336
48. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group (1988) Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*:349–360
49. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group (1992) ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs. tissue plasminogen activator vs. anistreplase and of aspirin plus heparin vs. aspirin alone among 41 299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 339:753–770
50. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group (1995) ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 345:669–685
51. Keeley EC, Boura JA, Grines CL (2003) Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 361:13–20
52. Killip T, Kimball JT (1967) Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 20:457–464
53. Kinch JW, Ryan TJ (1994) Right ventricular infarction. *N Engl J Med* 330:1211–1217
54. Koster RW, Dunning AJ (1985) Intramuscular lidocaine for prevention of lethal arrhythmias in the prehospitalization phase of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 313:1105–1110
55. Langer A, Krucoff MW, Klootwijk P et al (1998) Prognostic significance of ST segment shift early after resolution of ST elevation in patients with myocardial infarction treated with thrombolytic therapy: the GUSTO-I ST-Segment Monitoring Substudy. *J Am Coll Cardiol* 31:783–789
56. Lee DP, Herity NA, Hiatt BL et al (2003) Tirofiban given in the emergency room before primary angioplasty. Adjunctive platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition with tirofiban before primary angioplasty improves angiographic outcomes: results of the Tirofiban Given in the Emergency Room before Primary Angioplasty (TIGER-PA) pilot trial. *Circulation* 107:1497–1501
57. Lee KS, Marwick TH, Cook SA et al (1994) Prognosis of patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial infarction. Relative efficacy of medical therapy and revascularization. *Circulation* 90:2687–2694
58. Lemery R, Smith HC, Giuliani ER, Gersh BJ (1992) Prognosis in rupture of the ventricular septum after acute myocardial infarction and role of early surgical intervention. *Am J Cardiol* 70:147–151
59. Lengyel M, Pál M (1996) Long-term survival of post-infarction free wall rupture without operation. *Eur Heart J* 17:1769–1770
60. MacMahon S, Collins R, Peto R, Koster RW, Yusuf S (1988) Effects of prophylactic lidocaine in suspected acute myocardial infarction. An overview of results from the randomized, controlled trials. *JAMA* 260:1910–1916
61. Madsen JK, Grande P, Saunamäki K et al (1997) Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). *Circulation* 96:748–755
62. Maggioni AP, Franzosi MG, Santoro E, White H, Van de Werf F, Tognoni G (1992) The risk of stroke in patients with acute myocardial infarction after thrombolytic and anti-thrombotic treatment. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico II (GISSI-2), and The International Study Group. *N Engl J Med* 327:1–6
63. Malmberg K, Ryden L, Efendic S et al (1995) Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 26:57–65
64. McCullough PA, O'Neill WW, Graham M et al (1998) A prospective randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy. Results of the medicine versus angiography in thrombolytic exclusion (MATE) trial. *J Am Coll Cardiol* 32:596–605
65. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O et al, for the ADMIRAL investigators (2002) Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 344:1895–1903
66. Moreyra AE, Suh C, Porway MN, Kostis JB (1988) Rapid hemodynamic improvement in right ventricular infarction after coronary angioplasty. *Chest* 94:197–199
67. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ (2000) Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 283:2686–2692
68. Neuhaus KL, Feuerer W, Jeep-Tebbe S, Niederer W, Vogt A, Tebbe U (1989) Improved thrombolysis with a modified dose regimen of recombinant tissue-type plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol* 14:1566–1569
69. Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C et al (2000) Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 35:915–921
70. Newby LK, Califf RM, Guerci A et al (1996) Early discharge in the thrombolytic area: an analysis of criteria for uncomplicated infarction from the Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) trial. *J Am Coll Cardiol* 27:625–632
71. Nicod P, Gilpin E, Dittrich H et al (1988) Influence on prognosis and morbidity of left ventricular ejection fraction with and without signs of left ventricular failure after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 61:1165–1171
72. Nunn CM, O'Neill WW, Rothbaum D et al (1999) Long-term outcome after primary angioplasty: report from the primary angioplasty in myocardial infarction (PAMI-I) trial. *J Am Coll Cardiol* 33:640–646

73. O'Neill W, Timmis GC, Bourdillon PD et al (1986) A prospective randomized clinical trial of intracoronary streptokinase versus coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 314:812-818
74. Otto LA, Aufderheide TP (1994) Evaluation of ST segment elevation criteria for the prehospital electrocardiographic diagnosis for acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 23:17-24
75. Pfisterer M, Cox JL, Granger CB et al (1998) Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 32:634-640
76. Pivnicka A (1995) Update in surgical treatment of acute post-infarction ventricular septal defects and myocardial regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 9:117-119
77. Pollak H, Diez W, Spiel R, Enenkel W, Mlczoch J (1993) Early diagnosis of subacute free wall rupture complicating acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 14:640-648
78. Rawles J (2003) GREAT: 10 year survival of patients with suspected acute myocardial infarction in a randomised comparison of prehospital and hospital thrombolysis. *Heart* 89:563-564
79. Rodriguez A, Bernardi V, Fernandez M et al (1998) In-hospital and late results of coronary stents versus conventional balloon angioplasty in acute myocardial infarction (GRAMI trial). Gianturco-Roubin in Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 81:1286-1291
80. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS et al (1999) A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. PACT investigators. Plasminogen-activator Angioplasty Compatibility Trial. *J Am Coll Cardiol* 34:1954-1962
81. Ross AM, Molhoek P, Lundergan C et al (2001) Randomized comparison of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin: second trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). *Circulation* 104:648-652
82. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH et al (1999) Update: ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary and recommendations: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines (committee on management of acute myocardial infarction). *Circulation* 100:1016-1030
83. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM et al (1999) ACC/AHA guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations. A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines (committee on coronary angiography) developed in collaboration with the society for cardiac angiography and interventions. *Circulation* 99:2345-2357
84. Schömig A, Kastrati A, Dirschinger J et al (2000) Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus thrombolysis for occluded coronary arteries in patients with acute myocardial infarction study investigators. *N Engl J Med* 343:385-391
85. Schröder K, Wegscheider K, Zeymer U, Tebbe U, Schröder R (2001) Extent of ST-segment deviation in a single electrocardiogram lead 90 min after thrombolysis as a predictor of medium-term mortality in acute myocardial infarction. *Lancet* 358:1479-1486
86. Schröder R, Wegscheider K, Schröder K, Dissmann R et al (1995) Extent of early ST segment elevation resolution: a strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction and a sensitive measure to compare thrombolytic regimens. A sub-study of the International Joint Efficacy Comparison of Thrombolysis (INJECT) trial. *J Am Coll Cardiol* 26:1657-1664
87. Simoons M, Krzeminska-Pakula M, Alonso A et al (2002) Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjunct to streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction. The AMI-SK study. *Eur Heart J* 23:1281-1290
88. Simoons ML, Arnold AE, Betriu A et al (1988) Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: no additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. *Lancet* 1:197-203
89. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK et al (2001) ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines)-executive summary: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation* 103:3019-3041
90. Steg PG, Bonnefoy E, Chaubaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, Leizorovicz A, Touboul P (2003) Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty. *Circulation* 108:2851-2856
91. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ et al (1999) Clinical and angiographic follow-up after primary stenting in acute myocardial infarction: the primary angioplasty in myocardial infarction (PAMI) stent pilot trial. *Circulation* 99:1548-1554
92. Stone GW, Grines CL, Cox DA et al (2002) Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 346:957-966
93. SWIFT (Should We Intervene Following Thrombolysis) Trial study group (1991) SWIFT trial of delayed elective intervention versus conservative treatment after thrombolysis with anistreplase in acute myocardial infarction. *BMJ* 302:555-560
94. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 investigators (2001) Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 358:605-613
95. The European Myocardial Infarction Project Group (1993) Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 329:383-389
96. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators (1997) A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 337:1118-1123
97. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb Investigators (1996) A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 335:775-782



98. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIB) Angioplasty Substudy Investigators (1997) A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 336:1621-1628
99. The GRACE Investigators (2001) Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 141(2):190-199
100. The GUSTO Investigators (1993) An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 329:673-682
101. The International Study Group (1990) In-hospital mortality and clinical course of 20891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. *Lancet* 336:71-75
102. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee (2000) Myocardial infarction redefined - a consensus document of the joint european society of cardiology/american college of cardiology for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 21:1502-1513
103. The TIMI Study Group (1989) Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. *N Engl J Med* 320:618-627
104. Thiemann DR, Coresh J, Schulman SP, Gerstenblith G, Oetgen WJ, Powe NR (2000) Lack of benefit of intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years. *Circulation* 101:2239-2246
105. Tiefenbrunn AJ, Chandra NC, French WJ et al (1998) Clinical experience with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NORMI-2). *J Am Coll Cardiol* 31:1240-1245
106. TIMI Study Group (1985) The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med* 312:932-936
107. Topaz O, Taylor AL (1992) Interventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction: from pathophysiologic features to the role of invasive and noninvasive diagnostic modalities in current management. *Am J Med* 93:683-688
108. Topol EJ; The GUSTO V investigators (2001) Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 357:1905-1914
109. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P (1999) Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 353:1547-1557
110. Urban P, Stauffer JC, Bleed D et al (1999) A randomized evaluation of early revascularization to treat shock complicating acute myocardial infarction. The (Swiss) Multicenter Trial of Angioplasty for Shock-(S)MASH. *Eur Heart J* 20:1030-1038
111. Vakili BA, Kaplan R, Brown DL (2001) Volume-outcome relation for physicians and hospitals performing angioplasty for acute myocardial infarction in New York state. *Circulation* 104:2171-2176
112. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos D, Falk E, Fox K, Julian D, Lengyel M, Neumann F-J, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood S, Vahanian A, Verheugt F, Wijns W (2003) Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Task Force of the ESC. *Eur Heart J* 24:28-66
113. van den Merkhof LF, Zijlstra F, Olsson H et al (1999) Abciximab in the treatment of acute myocardial infarction eligible for primary percutaneous transluminal coronary angioplasty. Results of the Glycoprotein Receptor Antagonist Patency Evaluation (GRAPE) pilot study *J Am Coll Cardiol* 33:1528-1532
114. Vermeer F, Ophuis AJ, Berg EJ et al (1999) Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. *Heart* 82:426-431
115. Villella A, Maggioni AP, Villella M et al (1995) Prognostic significance of maximal exercise testing after myocardial infarction treated with thrombolytic agents: the GISSI-2 data-base. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 346:523-529
116. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A et al (1997) Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 278:2093-2098
117. White H (2000) Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet* 356:2028-2030
118. White H; The Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators (2001) Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial *Lancet* 358:1855-1863
119. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Branny M, Stasek J, Formanek P; 'PRAGUE' Study Group Investigators (2003) Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial-PRAGUE-2. *Eur Heart J* 24:94-104
120. Widimsky P, Groch L, Zelizko M et al (2000) Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 21:823-831
121. Working Group on Rehabilitation of the European Society of Cardiology (1992) Long-term comprehensive care of cardiac patients. Recommendations by the working group on rehabilitation of the european society of cardiology. *Eur Heart J* 13(Suppl C):1-45
122. Yusuf S, Held P, Furberg C (1991) Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol* 67:1295-1297
123. Yusuf S, Lessem J, Jha O et al (1993) Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: an update of randomly allocated controlled trials. *J Hypertens* 11(Suppl): S61-73

124. Zahn R, Schiele R, Schneider S et al (2001) Primary angioplasty versus no reperfusion therapy in patients with acute myocardial infarction and a pre-hospital delay of >12–24 hours: results from the pooled data of the maximal individual therapy in acute myocardial infarction (MITRA) registry and the myocardial infarction registry (MIR). *J Invasive Cardiol* 13: 367–372
125. Zahn R, Schuster S, Schiele R et al (1999) Comparison of primary angioplasty with conservative therapy in patients with acute myocardial infarction and contraindications for thrombolytic therapy. *Cathet Cardiovasc Intervent* 46:127–133
126. Zeymer U, Neuhaus KL, Wegscheider K, Tebbe U, Molhoek P, Schroder R (1998) Effects of thrombolytic therapy in acute inferior myocardial infarction with or without right ventricular involvement. HIT-4 Trial Group. Hirudin for Improvement of Thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 32:882–884
127. Zeymer U, Tebbe U, Essen R, Haarmann W, Neuhaus KL (1999) Influence of time to treatment on early infarct-related artery patency after different thrombolytic regimens. ALKK-Study Group. *Am Heart J* 137:34–38
128. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC, Reiffers S, Reiber JH, Suryapranata H (1993) A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 328:680–684
129. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ et al (1999) Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 341: 1413–1419
130. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Franzosi M, Santoro L, Tognoni G (1997) Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study. *Circulation* 96:4239–4245