

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Die Thrombolysetherapie des ST-Streckenhebungsinfarktes 2002

Huber K

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2002; 9 (6)

238-242

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Die Thrombolysetherapie des ST-Streckenhebungsinfarktes 2002

K. Huber

Kurzfassung: *Einleitung:* Die medikamentöse Reperfusion thrombotisch verschlossener Koronargefäße mittels Fibrinolysetherapie ist ubiquitär rasch verfügbar und daher nach wie vor die wichtigste Behandlungsmöglichkeit des akuten ST-Streckenhebungsmyokardinfarktes (ST-Elevation Myocardial Infarction; STEMI). Die Fibrinolysetherapie wurde in den vergangenen Jahren an spezialisierten Herzkatheterzentren weniger häufig durchgeführt, da bei entsprechender Organisation („Door-to-balloon“-Zeit von < 60–90 Minuten; erfahrener Untersucher, „High-volume“-Center) mit der Akutintervention (Akut-PCI) die höchsten Wiedereröffnungsraten (TIMI-Grad 3-Fluß in > 90 %) und die geringsten 30-Tages-Mortalitätsergebnisse (4,5 %) in prospektiven Studien erzielt werden können. In Österreich werden derzeit < 15 % aller für eine Reperfusionstherapie in Frage kommenden Infarktpatienten einer Akut-PCI zugeführt.

Verbesserungsmöglichkeiten der Fibrinolysetherapie: Je kürzer die Zeit zwischen Infarkt- und Therapiebeginn („time is muscle“) und je fibrinspezifischer (raschere und qualitativ bessere Wiedereröffnung des Infarktgefäßes) das verwendete Fibrinolytikum ist (von Vorteil sind hier t-PA, Alteplase und seine Mutanten r-PA, Reteplase, und TNK-tPA, Tenecteplase), desto geringer ist die Mortalitätsrate in klinischen Studien. r-PA weist eine längerer Halbwertszeit (Doppelbolusgabe möglich), aber eine geringere Fibrinspezifität als t-PA auf. Die spezifischen Veränderungen im TNK-tPA-Molekül (3 Punktmutationen) haben zu einer längeren Halbwertszeit (dadurch als Einzelbolus applizierbar), einer höheren Fibrinspezifität und einer stärkeren Resistenz gegenüber dem natürlichen Hemmstoff PAI-1 von TNK-tPA gegenüber der Muttersubstanz geführt.

Klinische Studien: t-PA (front-loaded = Neuhaus-Schema) war bis vor kurzem der „Goldstandard“ der Fibrinolysetherapie und hat sich in der GUSTO-1-Studie als deutlich wirksamer verglichen mit Streptokinase herausgestellt. In der GUSTO-3-Studie (t-PA vs. r-PA) und in der ASSENT-2-Studie (t-PA vs. TNK-tPA) konnte eine gleich gute Effektivität von t-PA und seinen Mutanten nachgewiesen werden. Der Vorteil von r-PA und TNK-tPA lag in erster Linie in der einfacheren Applikationsweise. TNK-tPA wird körperlagerungsadaptiert verabreicht und weist bei Hochrisikopatienten (< 75jährige, < 67 kg schwere Frauen) die verhältnismäßig geringste intrazerebrale Blutungsrate auf. In Pilotstudien konnte gezeigt werden, daß die Kombination einer halben Dosis eines Fibrinoly-

tikums mit einer Volldosis eines GP IIb/IIIa-Blockers zu einer deutlich höheren TIMI-Grad 3-Flußrate (65 bis 78 %) führt (TIMI-14-Studie: t-PA oder r-PA + Abciximab, SPEED-Studie: r-PA + Abciximab; INTRO-AMI-Studie: t-PA + Eptifibatid; INTEGRITI-Studie: TNK-tPA + Eptifibatid). Die beiden bisher durchgeführten prospektiven klinischen Vergleichsstudien haben diese Hoffnungen aber nicht erfüllt und zu keiner Verbesserung der harten klinischen Endpunkte geführt (GUSTO V-, ASSENT-3-Studie). Erfolge konnten aber für die Kombination Fibrinolyse + niedermolekulares Heparin (NMH) anstelle des üblichen Standardheparins verbucht werden (ASSENT PLUS Studie: t-PA + Dalteparin; HART-2-Studie: t-PA + Enoxaparin; ASSENT-3-Studie: TNK-tPA + Enoxaparin). In der ASSENT-3-Studie konnten die 30-Tages-Endpunkte (kombiniert) in der TNK-tPA + Enoxaparin vs. der TNK-tPA + Standardheparin-Gruppe signifikant gesenkt werden (11,4 vs. 15,4 %; $p < 0,001$).

Zukünftige Entwicklungen: Derzeit sind Untersuchungen im Gange (ADVANCE-MI, ASSENT-4-PCI, FINESSE), die feststellen sollen, ob eine fixe Kombinationstherapie bestehend aus rasch verfügbarer medikamentöser Behandlung (Fibrinolyse, GP IIb/IIIa-Blocker oder Kombination aus beiden) und einer unmittelbar nachfolgenden Optimierung des Koronarflusses mittels Akut-PCI in der Lage ist, die Mortalitätsrate von Reperusionsmaßnahmen bei akutem STEMI ohne negative Beeinflussung der Blutungskomplikationsrate weiter zu senken.

Abstract: Thrombolytic Therapy of Acute ST-Elevation-Myocardial Infarction 2002. *Background:* Reperfusion therapy of thrombotically occluded coronary arteries by use of fibrinolysis is fast and ubiquitous available. Therefore, fibrinolytic therapy is still the most important reperfusion strategy in patients with acute ST-elevation-myocardial infarction (STEMI). Recently, fibrinolytic therapy has become less important in specialized centers (experienced angiographer, high-volume center) where acute percutaneous catheter interventions (acute PCI) can be offered within 60–90 minutes after attendance (door-to-balloon time). Under these circumstances, the TIMI 3-flow rate is > 90 % and the 30-d mortality is as low as 4.5 %. In Austria less than 15 % of patients who are eligible for reperfusion therapy are currently treated with acute PCI.

Improvements in Fibrinolytic Therapy: The shorter the time between onset of pain and initiation of

therapy („time is muscle“) and the more fibrin specific the fibrinolytic agent (faster and better reperfusion; a characteristic of t-PA, alteplase; r-PA, reteplase; TNK-tPA, tenecteplase) the lower was the mortality rate in clinical trials. r-PA exhibits a prolonged half life time (double bolus application is possible) but a lower fibrin specificity compared with t-PA. Three specific punctual mutations in the TNK-tPA molecule are responsible for its prolonged half life time (single bolus application is possible), increased fibrin specificity, and increased resistance against PAI-1, the natural inhibitor of t-PA and its mutants in the circulation.

Clinical Trials: Until recently, front-loaded t-PA (the Neuhaus regimen) was the „gold-standard“ of fibrinolytic therapy because significantly more effective as compared to streptokinase (GUSTO-1-Trial). GUSTO-3 (t-PA vs. r-PA) and ASSENT-2 (t-PA vs. TNK-tPA) showed a similar efficacy of t-PA with its respective mutants. The advantage of r-PA and t-PA was mostly due to the more comfortable way of application. Moreover, the TNK-tPA dosage is adopted to the body weight of the patients and exhibits the lowest intracerebral bleeding rate in high-risk patients (female, < 75 years old, < 67 kg body weight). Pilot studies revealed that the combination therapy of half dose fibrinolytic with full dose GP IIb/IIIa-blockade increases the TIMI-3 flow rate up to 65–78% (TIMI-14-Trial: t-PA or r-PA + abciximab, SPEED-Trial: r-PA + abciximab; INTRO-AMI-Trial: t-PA + eptifibatide; INTEGRITI-Trial: TNK-tPA + eptifibatide). Meanwhile, two prospective comparison trials have not fulfilled the initial hopes and did not show significant benefits in terms of hard clinical end points (GUSTO V-Trial, ASSENT-3-Trial). In contrast, the combination of fibrinolytic therapy with low molecular weight heparins (LMWH) instead of unfractionated heparin (UFH) was beneficial (ASSENT PLUS-Trial: t-PA + dalteparin; HART-2-Trial: t-PA + enoxaparin; ASSENT-3-Trial: TNK-tPA + enoxaparin). In ASSENT-3 the 30-d combined event rate was significantly lower in the TNK-tPA + enoxaparin group as compared to the TNK-tPA + UFH group (11.4 vs. 15.4 %; $p < 0.001$).

Future Developments: At present, several trials are performed (ADVANCE-MI, ASSENT-4-PCI, FINESSE) to prove whether a fixed combination therapy consisting of an early drug therapy (fibrinolytics, GP IIb/IIIa-inhibitors, or both) followed by immediate acute PCI is able to further decrease mortality rate after reperfusion therapy of acute STEMI without negative effects on the bleeding complication rate. **J Kardiologie 2002; 9: 238–42.**

■ Einleitung

Die ubiquitär durchführbare medikamentöse Reperfusion thrombotisch verschlossener Koronargefäße mittels Thrombolysetherapie ist nach wie vor die wichtigste Behandlungsmöglichkeit des akuten ST-Streckenhebungsmyokardinfarktes (ST Elevation Myocardial Infarction, STEMI). Diese spezifische Bezeichnung nach den neuen Infarktkriterien ist insofern von Bedeutung, als man heute auch Enzymanstiege ohne entsprechende ST-Streckenhebung als Myokardinfarkt definiert (Non-

ST Elevation Myocardial Infarction, NSTEMI), aber einer anderen Therapie unterzieht [1, 2]. In den letzten Jahren wurden in verschiedenen Bereichen vermehrte Anstrengungen unternommen, die Thrombolysetherapie zu optimieren: Es wurden neue Thrombolytika entwickelt, die eine höhere Fibrinspezifität, eine verlängerte biologische Halbwertszeit und eine verbesserte Resistenz gegenüber natürlichen Inhibitoren aufweisen (TNK-tPA); es wurde eine Änderung der adjuvanten antithrombotischen Therapie getestet (niedermolekulare Heparine, GP IIb/IIIa-Blocker); und es wurden erste Studien begonnen, bei denen die Thrombolysetherapie mit der heutzutage effektivsten Reperfusionsmethode, der akuten perkutanen Katheterintervention (akute PCI), kombiniert wurde [3, 4]. Die vorliegende Übersichtsarbeit faßt diese Entwicklungen der letzten beiden Jahre zusammen und diskutiert ihre Wertigkeit aus heutiger Sicht.

Aus der Klinik für Innere Medizin II, Abteilung Kardiologie, Universität Wien
Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Kurt Huber, Klinik für Innere Medizin II (Kardiologie), Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien;
E-Mail: kurt.huber@univie.ac.at

■ Ein- und Ausschlusskriterien für eine Thrombolysetherapie

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Thrombolysetherapie haben sich in den letzten Jahren nicht verändert und sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Eine nicht gerechtfertigte Zurückhaltung bei der Indikationsstellung zur Thrombolysetherapie besteht noch immer bei bestimmten Patientengruppen (z. B. bei Patienten mit fortgeschrittenem Alter, mit Diabetes mellitus, nach rezenter kardiopulmonaler Reanimation sowie bei Frauen während der aktiven Menstruation).

Höheres Alter (> 75 Jahre) ist generell ein prognostisch ungünstiger Faktor bei akutem Myokardinfarkt und mit höherer Inzidenz an Dreifäßerkrankungen, höherer Komorbidität und damit auch erhöhter Mortalität verbunden. Ältere Patienten haben zusätzlich ein höheres Risiko intrazerebraler Blutungen. Demgegenüber konnte aber gezeigt werden, daß ältere Patienten trotz der erhöhten Komplikationsraten von einer Thrombolysetherapie profitieren [5], weshalb besonders auf eine individuelle Nutzen/Risiko-Evaluation bei der Indikationsstellung zur Thrombolysetherapie geachtet werden sollte. Entgegen einer weitverbreiteten Lehrbuchmeinung stellt die diabetische Retinopathie keine Kontraindikation dar. In allen großen Thrombolysestudien war kein höheres Risiko für das Auftreten schwerer Blutungskomplikationen bei Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern nachweisbar [6]. Patienten mit kurzdauernder kardiopulmonaler Reanimation (< 10 Minuten) haben ebenfalls kein erhöhtes Komplikationsrisiko, im Gegenteil führt eine rasche Thrombolysetherapie bei reanimierten Patienten im Schock zu einer signifikanten Reduktion der Mortalitätsrate [7]. Bei Frauen ist während der Regelblutung zwar mit einem vermehrten Auftreten von klinisch gut beherrschbaren Blutungskomplikationen zu rechnen, Bluttransfusionen werden aber insgesamt nur selten benötigt (< 5 % der Fälle) [8].

■ Thrombolytika aus heutiger Sicht

Streptokinase (SK) ist heute noch immer das weltweit am meisten verwendete Thrombolytikum, was seine Begründung in erster Linie im verhältnismäßig geringen Preis hat. Neben der fibrinolytischen Wirkung kommt es durch SK aber auch zur Degradierung von Fibrinogen, Plasminogen und anderen Gerinnungsfaktoren, da SK keine spezielle Bindungsspezifität

für Fibrin aufweist und damit insgesamt höhere Blutungs-raten. SK weist im Vergleich zu t-PA und dessen Mutanten eine verminderte Wiedereröffnungsrate des infarktbezogenen Gefäßes (ca. 30–35 % vs. 50–60 %) auf [9]. Das Auftreten hämorrhagischer Schlaganfälle ist unter SK-Therapie seltener als unter t-PA und seinen Mutanten (0,3 % vs. 0,6–0,9 %). SK wird aus diesem Grunde in der klinischen Routine oft bei älteren Patienten und bei kleineren Infarkten eingesetzt.

Urokinase (UK; urokinase-type plasminogen activator, u-PA) spielt bei der Behandlung des akuten STEMI heute praktisch keine Rolle mehr. Die in den letzten Jahren bis zur klinischen Reife entwickelte *Pro-Urokinase* (single chain urokinase-type plasminogen activator; scu-PA, Saruplase) wurde trotz erster erfolgreicher klinischer Studien [10] nicht auf den Markt gebracht.

Rekombinantes t-PA (rt-PA) war das erste fibrinspezifische Thrombolytikum. Im gebräuchlichsten Thrombolyse-schema nach Neuhaus wird Alteplase „front-loaded“ als 15-mg-Bolus, gefolgt von 50 mg über 30 Minuten sowie 35 mg über weitere 60 Minuten verabreicht [11]. Das „accelerated, front-loaded“-Dosisschema nach Gulba (20 mg Bolus, 80 mg über 60 Minuten) erzielte in einer relativ kleinen Studie bei 81 % der Patienten einen verbesserten TIMI-Grad-3-Fluß im 90-Minuten-Angiogramm (80 %) [12]. Es wird vielerorts verwendet, obwohl nie eine prospektive großangelegte Studie mit diesem Schema zur Ergebnisbestätigung durchgeführt wurde.

Reteplase (r-PA) ist eine rekombinante Mutante von t-PA. Die Fibrinspezifität dieser Mutante ist zwar im Vergleich zum nativen t-PA geringer, die biologische Halbwertszeit jedoch verlängert. Der Hauptvorteil der Reteplasetherapie gegenüber t-PA ist die Applikation als Doppelbolus (2 × 30 U in 30minütigem Abstand). In der GUSTO-3-Studie konnte gezeigt werden, daß t-PA und r-PA hinsichtlich Effizienz und Nebenwirkungsraten vergleichbar sind [13, 14].

Lanoteplase (n-PA) ist ebenfalls eine Deletionsmutante von t-PA, als Einzelbolus verabreichbar und hat eine geringere Clearance durch die Leber, wodurch die biologische Halbwertszeit verlängert ist. In der InTIME-II-Studie besaß Lanoteplase eine vergleichbare Effizienz wie t-PA, allerdings war das Risiko einer intrazerebralen Blutung in der Lanoteplase-Gruppe deutlich höher (1,13 vs. 0,62 %, $p = 0,003$) [15]. Die Substanz kam daher nicht auf den Markt.

Tenecteplase (TNK-t-PA) ist ein an drei Stellen punktuelliertes t-PA-Molekül und aufgrund seiner verlängerten Halbwertszeit und hohen Fibrinspezifität ebenfalls als Einzel-

Tabelle 1: Indikationen und Kontraindikationen der Thrombolysetherapie

Indikationen	Relative Kontraindikationen	Absolute Kontraindikationen
Anhaltender Schmerz von > 30 Min. bis zu 6(–12) Std.	Nichtkomprimierbare Gefäßpunktionsstelle	Blutungsneigung
0,1 mV ST-Hebungen in zumindest 2 peripheren EKG-Ableitungen bzw. 0,2 mV ST-Hebungen in zumindest 2 Brustwandableitungen	Status post zerebralischemischen Ereignissen (< 6 Monate)	Frische gastrointestinale Blutungsquelle
Neu aufgetretener kompletter LSB	Intraktabler Hochdruck (SBP > 180 mmHg, DBP > 110 mmHg)	Hämorrhagischer Apoplex
„True posterior“-Infarkt	Intrakardialer Thrombus	Chirurgische Eingriffe, Trauma, Organbiopsie (< 6 Wochen)
	Akute Endokarditis	Verdacht auf Aortendissektion
	Aktives peptisches Ulkus	Akute Pankreatitis
	Bestehende Schwangerschaft + 1 Woche postpartum	Akute Perikarditis
	Nichttraumatische kardiopulmonale Reanimation (> 10 Min. und < 120 Min.)	Status post Neurochirurgie (< 6 Monate)
		Traumatische kardiopulmonale Reanimation (< 3 Wochen)

bolus applizierbar. Der Vorteil der Substanz liegt zusätzlich in der körperrgewichtbezogenen Dosierung, was eine Reduktion schwerer intrazerebraler Blutungskomplikationen, besonders bei Hochrisikopatienten (alte, untergewichtige Frauen), bei gleich hoher Effizienz wie t-PA zur Folge hatte (ASSENT-2-Studie; [16]). Es besteht ferner eine Resistenz gegenüber dem natürlichen, in der Zirkulation bei Infarktpatienten oft in hoher Konzentration vorkommenden Hemmstoff PAI-1 (Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ-1), der in der Lage ist, eine Fibrinolysetherapie mit fibrinspezifischen Substanzen zu verzögern oder unwirksam zu machen [17, 18].

Die wesentlichen Charakteristika der bekannten Fibrinolytika sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

■ Adjuvante antithrombotische Therapie

Thrombolytika haben einen prothrombotischen Nebeneffekt (Plättchenfunktionsaktivierung, Aktivierung der Gerinnungskaskade), der für eine nur verzögerte Wiedereröffnung und/oder einen thrombotischen Wiederverschluß (Reokklusion) eines initial erfolgreich rekanalisierten Gefäßes mitverantwortlich ist [19]. Dem versucht man mittels adjuvanter antithrombotischer Begleittherapie entgegenzuwirken.

Seit ISIS-2 ist *Aspirin* ein unverzichtbarer Bestandteil der adjuvanten Plättchenhemmung bei allen Thrombolysestudien [20].

Unfraktioniertes Heparin (UFH) ist ein wichtiges Adjuvans in der Thrombolysetherapie, wobei ein gesicherter synergistischer Effekt mit t-PA und seinen Mutanten bekannt ist, während bei einer SK-Therapie eine begleitende Heparinabgabe während der SK-Infusion vermutlich nicht zwingend erforderlich ist [21].

Die *niedermolekularen Heparine* (low molecular weight heparin, LMW-Heparin) Dalteparin (ASSENT plus; [22]) und Enoxaparin (HART-2; [23]) wurden mittlerweile in ersten klinischen Studien getestet: Dabei konnte gezeigt werden, daß der Vorteil des Einsatzes von LMW-Heparinen vor allem mit einer Reduktion der frühen thrombotischen Reokklusion nach Thrombolysetherapie einhergeht. Der Einsatz des LMW-Heparins Enoxaparin vs. UFH als Begleittherapie zu allen gängigen Thrombolytika wird derzeit in einer großangelegten prospektiven Studie überprüft (TIMI-25-Extract-Studie).

Hirudin und seine Analoga sind direkte Thrombininhibitoren. In Kombination mit SK und rekombinantem t-PA wurden allerdings vermehrt intrazerebrale Blutungen mit höher dosiertem Hirudin beobachtet, während bei niedriger Dosierung keine signifikanten Vorteile gefunden werden konnten [24–27]. Die optimale Dosisfindung gilt noch nicht als abgeschlossen. Hirudin sollte in erster Linie als Ersatzpräparat bei heparininduzierter Thrombopenie (HIT) in Betracht gezogen werden.

Die *Glykoprotein IIb/IIIa-Blocker* Abciximab und Eptifibatid (Volldosis) wurden in ersten Dosisfindungs- und Dosisbestätigungsstudien in Kombination mit Thrombolytika (halbe Dosis t-PA, r-PA, TNK-t-PA) getestet. Während die ersten katheterkontrollierten Studien an geringen Patientenzahlen zu einer optimalen TIMI-3-Flußrate in 65–80 % (gegenüber 50–60 % bei alleiniger Thrombolysetherapie) führten [28–30], zeigten die ersten prospektiven klinischen Studien GUSTO-V (Abciximab und r-PA; [31]) und ASSENT-3 (Abciximab und TNK-t-PA; [32]) keinen sicheren Vorteil der Kombinationstherapie hinsichtlich des harten klinischen Endpunktes 30-Tages-Mortalität gegenüber der alleinigen Thrombolyse bei insgesamt höheren Blutungskomplikationsraten. Die Kombinationstherapie Thrombolytikum plus GP IIb/IIIa-Blockade sollte daher vorerst nicht in der klinischen Routine zum Einsatz kommen und wissenschaftlichen Fragestellungen („facilitated PCI“) vorbehalten sein.

Als interessanteste Therapieoption ging die Kombination TNK-t-PA plus Enoxaparin aus der ASSENT-3-Studie hervor [32]. Diese Therapie könnte in der Zukunft den bisherigen „Goldstandard“ t-PA (Neuhaus-Schema) ablösen und wird in die neuen Therapierichtlinien des akuten STEMI der internationalen Fachgesellschaften (ACC/AHA, ESC) aufgenommen werden [ESC-Guidelines zur Behandlung des akuten Myokardinfarktes, Eur J Cardiol 2002, in press].

■ Klinische Zeichen des Thrombolyse-erfolges

Als klinischer Ausdruck einer optimalen Reperfusion des erfolgreich wiedereröffneten Koronargefäßes inklusive einer ebenfalls gebesserten Mikrozirkulation im betroffenen Myokardabschnitt wird heute die Rückbildung der ST-Strecken-

Tabelle 2: Biochemische und pharmakokinetische Charakteristika der verschiedenen Fibrinolytika

Substanz	Mw [D]	t/2 [min]	FS	GD	A	AG
Streptokinase (SK)	47.000	15–25	–	1,5 Mio U	Infusion	+++
Acylierter Streptokinase/Plasminogen-Komplex (APSAC)	131.000	90–105	–	30 U	Bolus	+++
Urokinase (UK)	54.000 32.000	7–18	–	3 Mio U	Bolus+Infusion	–
Pro-Urokinase (Pro-UK)	46.500	4–8	–	80 mg	Bolus+Infusion	–
Gewebe-Plasminogen-Aktivator (Alteplase) (t-PA)	70.000	4–9	++	100 mg	Bolus+Infusion	–
Retepase (r-PA)	39.000	11–14	+	20	Doppelbolus	–
Lanoteplase (n-PA)	53.500	16–20	+	120 KU/kg	Einzelbolus	–
Tenecteplase (TNK-t-PA)	70.000	15–19	+++	30–50 mg	Einzelbolus	–
Staphylokinase (STAR-C)	16.500	6–7	++++	(20 mg?)	Infusion	++
„bat“-Plasminogen-Aktivator (DSPA-α-1)	52.000	120	+++++	(0,5 mg/kg?)	Bolus	++

Mw = Molekulargewicht; t/2 = biolog. Halbwertszeit; FS = Fibrinspezifität; GD = Gesamtdosis; A = Applikationsform; AG = Antigen-Wirkung

hebung um > 70 % vom Maximalwert (nach 60–90 Minuten ab Therapiebeginn) angesehen. Weitere indirekte Zeichen für eine erfolgreiche Rekanalisation sind ein maximaler Anstieg von Myoglobin binnen 120 Minuten oder ein maximaler Anstieg von CK bzw. CK-MB binnen 10 Stunden ab Thrombolysebeginn [33]. Umgekehrt ist eine fehlende Rückbildung der ST-Strecke binnen 90 Minuten ab Lysebeginn ein Hinweis für ein Therapieversagen, und es sollte eine „Rescue“-PCI vor allem bei Patienten mit progredienter Herzinsuffizienz und/oder mit anhaltenden Infarktschmerzen in Erwägung gezogen werden. Für den Einsatz zusätzlicher medikamentöser Maßnahmen, wie z. B. die Gabe von GP IIb/IIIa-Blockern oder einer weiteren Thrombolysetherapie in einer „Rescue“-Situation, besteht hingegen keine Veranlassung, und es liegen darüber auch keine kontrollierten Untersuchungen vor.

■ Thrombolyse oder Akut-PCI bei akutem STEMI – „friend or foe“?

Die niedrigsten Mortalitätsraten (30-Tages-Mortalität) nach Thrombolysetherapie liegen bei etwa 6 % (ASSENT-2, [16]) in ausgewählten Studienpatienten. Noch geringere Mortalitätsraten wurden in erfahrenen Interventionszentren mit der Akut-PCI generiert (4,5 %, [34]). Der Vorteil der Akut-PCI liegt in der optimalen Reperfusion (> 90 % TIMI-3-Flußrate) und der Kenntnis der Koronar anatomie, die für die weitere Entscheidungsfindung essentiell ist. Die Vorteile gegenüber der Thrombolysetherapie können aber nur dann gesichert werden, wenn die Akut-PCI an sogenannten „High-frequency“-Zentren (> 40 Akut-PCIs pro Jahr) von erfahrenen Interventionisten (> 75 Interventionen/Jahr) und bei einer „Door-to-balloon“-Zeit von 60 ± 30 Minuten durchgeführt wird [ESC-Guidelines zur Behandlung des akuten Myokardinfarktes, Eur J Cardiol 2002, in press]. Eine Verzögerung der „Door-to-balloon“-Zeit auf > 90–120 Minuten erhöht die Mortalität der Akut-PCI bereits um über 20 % [35, 36]. Da viele Katheterzentren nicht in der Lage sind, rund um die Uhr eine optimale „Door-to-balloon“-Zeit zu gewährleisten, und auch die Akutkatheterfrequenzen (pro Zentrum und pro Untersucher) häufig nicht den international geforderten Normen entsprechen, ist die Thrombolysetherapie (auch in manchen Katheterzentren, in Abhängigkeit von der jeweiligen Situation) nach wie vor als die raschest verfügbare und damit wichtigste Reperfusionstrategie anzusehen und sollte keinesfalls einer nur sehr verzögert durchführbaren Akutintervention untergeordnet werden.

Überall dort, wo viel wertvolle Zeit bei der Organisation des Akutkatheters verlorengeht („time is muscle“; [37]), sollte mit einer medikamentösen Rekanalisationstherapie begonnen werden. Wie die Erfahrungen zeigen (PACT-Studie; [38]), schließt eine Thrombolysetherapie eine unmittelbar nachfolgende Akut-PCI nicht zwingend aus. Im Gegenteil, einer bewußten Kombination von medikamentöser und mechanischer Rekanalisation könnte in Zukunft vermehrte Bedeutung zukommen. Ob im Falle einer geplanten Akut-PCI eines akuten STEMI mit einer halben Dosis oder der vollen Dosis eines Thrombolytikums begonnen werden soll, oder ob ein GP IIb/IIIa-Blocker alleine oder in Kombination mit einem Thrombolytikum verwendet werden soll, ist derzeit nicht bekannt und wird in laufenden Studien untersucht (FINESSE-Studie, ADVANCE-MI-Studie, ASSENT IV-PCI-Studie).

■ Konklusion

Auch in Zukunft wird in den meisten Spitälern und für die Mehrheit der Infarktpatienten die Thrombolysetherapie die wichtigste Reperusionsstrategie beim akuten STEMI sein, da die einzige effektivere Alternative – die mechanische Wiedereröffnung des Infarktgefäßes mittels Akut-PCI – spezialisierten Zentren mit Herzkatheteroption vorbehalten sein sollte, andererseits aber auch in erfahrenen Zentren eine Zeitverzögerung von über 60 Minuten bis zur Durchführung einer geplanten mechanischen Wiedereröffnung nicht akzeptabel ist. Es muß daher an einer Optimierung der vorhandenen Ressourcen überall dort gearbeitet werden, wo eine Akut-PCI angeboten werden kann, um die „Door-to-balloon“-Zeit unter 60 Minuten zu halten.

Die derzeit effektivste und anwenderfreundlichste medikamentöse Reperusionsstrategie besteht aus TNK-t-PA (Einzelbolusgabe) in Kombination mit Enoxaparin.

Derzeit wird an Therapiekonzepten gearbeitet, die im Sinne einer Optimierung der Therapieabläufe eine medikamentöse Reperusionsstrategie (ubiquitär und rasch verfügbar) mit einer Akut-PCI (optimales Reperfusionsergebnis) kombinieren und damit zu einer weiteren Verbesserung der Therapie des akuten STEMI führen sollen.

Literatur

- Bertrand MW, Simoons ML, Fox KA. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation: Recommendations of the Task Force of the European Society of cardiology. Eur Heart J 2000; 21: 1406–32.
- The Joint ESC/ACC Committee. Myocardial infarction redefined – A consensus document of the Joint ESC/ACC Committee for the redefinition of myocardial infarction. Eur Heart J 2000; 21: 102–13.
- Armstrong PW, Colleen D. Fibrinolysis for acute myocardial infarction. Current status and new horizons for pharmacological reperfusion, part 1. Circulation 2001; 103: 2862–6.
- Armstrong PW, Colleen D. Fibrinolysis for acute myocardial infarction. Current status and new horizons for pharmacological reperfusion, part 2. Circulation 2001; 103: 2987–92.
- Gurwitz JH, Goldberg RJ, Gore JM et al. Coronary thrombolysis for the elderly? JAMA 1991; 265: 1720–3.
- Mahaffey KW, Granger CB, Toth CA et al. for the GUSTO-I Investigators. Diabetic retinopathy should not be a contraindication to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: review of ocular hemorrhage incidence and location in the GUSTO-I trial. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1606–10.
- Neches RB, Goldfarb AM. Thrombolytic therapy after cardiopulmonary resuscitation in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1993; 71: 258–61.
- Karnash SL, Granger CB, White HD, Woodlief LH, Topol EJ, Califf RM for the GUSTO-I Investigators. Treating menstruating women with thrombolytic therapy: insights from the Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) Trial. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1651–6.
- The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 329: 673–82.
- Weaver WD, Hartmann JK, Anderson J, Sobdski J, Sasahara A, Reddy PS for the Pro-K Study Group. New recombinant glycosylated pro-urokinase for treatment of patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 1242–8.
- Neuhaus KL, Feuerer W, Jeep-Tebbe S, Niederer W, Vogt A, Tebbe U. Improved thrombolysis with a modified dose regimen of recombinant tissue plasminogen activator. J Am Coll Cardiol 1989; 14: 1566–9.
- Gulba DC, Dechend R, Hauck S, Osterziel K-J, Barthels M, Lichtlen PR, Dietz R. An accelerated „frontloaded“ rt-PA thrombolysis regimen achieves higher TIMI III patency rates in acute myocardial infarction. Fibrinolysis 1994; 8: 100.
- The GUSTO III Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1997; 337: 1124–30.
- Topol EJ, Ohman EM, Armstrong, PW et al for the GUSTO III Investigators. Survival outcomes one year after reperfusion therapy with either alteplase or reteplase for AMI: results from GUSTO III trial. Circulation 2000; 102: 1761–5.
- In-TIME-II Investigators. Intravenous NPA for the treatment of infarcting myocardium early: In-TIME-II, a double-blind comparison of single-bolus tenecteplase vs. accelerated alteplase for the treatment of patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J 2000; 21: 2005–13.
- Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators. Single bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomized trial. Lancet 1999; 354: 716–22.
- Huber K. Plasminogen activator inhibitor type-1 (part two): role for failure of thrombolytic therapy. PAI-1 resistance as a potential benefit for new fibrinolytic agents. J Thrombos Thrombolys 2001; 11: 195–202.

18. Huber K, Christ G, Wojta J, Gulba D. Plasminogen activator inhibitor type-1 in cardiovascular disease. Status report 2001. *Thromb Res* 2001; 103: S7–S19.
19. Huber K. Die koronare Reokklusion – ein ungelöstes Problem der Thrombolysetherapie des akuten Herzinfarktes. *Innere Medizin* 1993; 48: 316–23.
20. ISIS-2 collaborative group: randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; ii: 349–60.
21. Collen D. Thrombolytic therapy. *Thromb Haemost* 1997; 78: 742–6.
22. Wallentin L, Dellborg DM, Lindahl B et al. The low-molecular-weight heparin dalteparin as adjuvant therapy in acute myocardial infarction: the ASSENT Plus study. *Clin Cardiol* 2001; 24: 112–114.
23. Ross AM, Molhoek P, Lundergan C et al. A randomized comparison of low-molecular-weight heparin enoxaparin and unfractionated heparin adjunctive to t-PA thrombolysis and aspirin (HART II). *Circulation* 2001; 104: 648–52.
24. Metz BK, White HD, Granger CB et al for the GUSTO IIb Investigators. Randomized comparison of direct thrombin inhibition vs. heparin in conjunction with fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO IIb trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1493–8.
25. White HD, Aylward PE, Frey M et al for the Hirulog Early Reperfusion/Occlusion (HERO) Trial Investigators. A randomized, double-blind comparison of Hirulog vs. heparin in patients receiving streptokinase and aspirin for acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 2155–61.
26. Antman EM for the TIMI 9A Investigators. Hirudin in acute myocardial infarction: safety report from the Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9A trial. *Circulation* 1994; 90: 1624–30.
27. Antman EM for the TIMI 9B Investigators. Hirudin in acute myocardial infarction. Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9B Trial. *Circulation* 1996; 94: 911–21.
28. Antman EM, Giugliano RP, Gibson M et al for the TIMI 14 Investigators. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: Results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 14 Trial. *Circulation* 1999; 99: 2720–32.
29. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2788–94.
30. Brener SJ, Vrobel TR, Lopez JF et al. INTRO-AMI: marked enhancement of arterial patency with eptifibatide and low-dose t-PA in acute myocardial infarction. *Circulation* 1999; 100: I-649 (Abstract).
31. The GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 1905–14.
32. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomized trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358: 605–13.
33. Huber K, Maurer G. Thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Semin Thromb Haemost* 1996; 22: 12–23.
34. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997; 278: 2093–8.
35. Berger PB, Ellis SG, Holmes DR et al for the GUSTO II Investigators. Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction: results from the GUSTO IIb Trial. *Circulation* 1999; 100: 14–20.
36. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000; 283: 2941–7.
37. Cannon CP, Antman EM, Walls R, Braunwald E. Time as an adjunctive agent to thrombolytic therapy. *J Thromb Thrombolys* 1994; 1: 27–34.
38. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS et al for the PACT-Investigators. 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. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1954–62.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung