

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Erfolgskontrolle nach Thrombolyse
beim akuten Herzinfarkt:**

**Angiographische Offenheit des
Infarktgefäßes oder Rückbildung der
ST-Hebung im EKG?**

Zeymer U, Neuhaus K-L, Schröder R

Tebbe U

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 1999; 6

(10-11), 550-552

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,-

Veranstaltungskalender

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

Erfolgskontrolle nach Thrombolyse beim akuten Herzinfarkt: Angiographische Offenheit des Infarktgefäßes oder Rückbildung der ST Hebungen im EKG ?

Uwe Zeymer, Rolf Schröder*, Ulrich Tebbe**, Karl-Ludwig Neuhaus

Die frühe angiographische Offenheit (Patency) gilt als „Gold-Standard“ zur Erfolgskontrolle der Thrombolyse bei Patienten mit akutem Herzinfarkt. Die Rückbildung der ST-Hebungen (ST Resolution) 180 Minuten nach Beginn der Thrombolyse hat sich in früheren Untersuchungen als guter nicht-invasiver Prädiktor der Infarkt-Sterblichkeit erwiesen. In dieser prospektiven Untersuchung wurden die angiographische Patency und die ST Resolution in den 447 Patienten der angiographischen Substudie der Hirudin for the Improvement of Thrombolysis (HIT)-4 Studie verglichen. Eine TIMI 3 Patency nach 90 Minuten war nur in etwa 40 % der Patienten auch mit einer kompletten ST Resolution nach 90 Minuten assoziiert, diese Rate stieg auf etwa 60 % in der 180 Minuten ST Resolution an. Patienten mit verschlossenem Infarktgefäß (TIMI 0/1 Fluß) zeigten nach 90 Minuten in über 75 % keine ST Resolution und in nur 4 % eine komplette ST Resolution. Die 30-Tage Sterblichkeit betrug 8,1 %, 3,9 % und 1,3 % bei Patienten mit TIMI 3, 2 und 0/1 90-Minuten Patency, 6,2 %, 2,4 % und 1,4 % bei Patienten mit keiner, partieller und kompletter ST Resolution nach 90 Minuten, sowie 12,1 %, 4,1 % und 1,8 % mit keiner, partieller und kompletter ST Resolution nach 180 Minuten. Eine Übereinstimmung von epikardialer Patency des Infarktgefäßes und mittels ST Resolution bestimmter myokardialer Reperfusion ist häufig nicht gegeben. Die ST Resolution erscheint bezüglich der Vorhersage der Sterblichkeit der Patency zumindest ebenbürtig. Daher erscheint die ST Resolution als einfache, nicht-invasive, billige und vor allem überall verfügbare Methode sehr gut zur Identifizierung von Hoch- und Niedrig-Risiko-Gruppen nach Thrombolyse im klinischen Alltag und auch als Endpunkt in Studien zur Reperfusionstherapie des AMI geeignet zu sein.

Early angiographic patency of the infarct-related artery is the current „gold standard“ for the evaluation of the success of thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Recent studies have shown that ST resolution obtained at 180 minutes is a good predictor of mortality after thrombolysis. The aim of this prospective study was to compare patency and ST resolution in 447 patients enrolled in the angiographic substudy of the Hirudin for the Improvement of Thrombolysis (HIT)-4 trial. A TIMI 3 flow after 90 minutes was associated with a complete ST resolution in only about 40 %, this rate increased to over 60 % in the 180 minute ST resolution. In patients with an occluded infarct vessel (TIMI 0/1 flow) predominantly (76 %) no ST resolution was observed, while only 4 % of these patients had complete ST resolution. 30-day mortality was comparably low in the patients with TIMI 3 flow (1,3 %), complete ST Resolution at 90 minutes (1,4 %) and 180 minutes (1,8 %), while the highest mortality rates were observed in patients with TIMI 0/1 patency (8,1 %) and no ST resolution at 90 minutes (6,2 %) and 180 minutes (12,1 %). It is concluded that early ST resolution is a simple, cheap and everywhere available method, which is at least as effective as early angiographic patency as predictor of mortality. Therefore ST resolution being non-invasive should be used for the identification of high- and low-risk groups after thrombolysis in clinical practice and as surrogate endpoint in reperfusion therapy trials in patients with acute myocardial infarction. *J Kardiologie* 1999; 6: 550-552.

Der akute Myokardinfarkt (AMI) wird in der weit überwiegenden Anzahl der Fälle durch den thrombotischen Verschuß eines Herzkranzgefäßes verursacht [1]. Das Ziel der Akuttherapie bei Patienten mit AMI ist die schnellstmögliche Wiederherstellung des Blutflusses im Infarktgefäß, um damit eine Reperfusion des ischämischen Myokards, eine Minimierung der Infarktgröße, einen Erhalt der linksventrikulären Funktion und eine Reduktion der Infarktsterblichkeit zu erreichen [2]. Eine Reihe angiographischer Studien zur thrombolytischen Therapie des Infarkts konnte die Bedeutung einer frühen kompletten Wiederherstellung des Blutflusses im Infarktgefäß (sogenante TIMI 3 Patency) für die Kurz- und Langzeitprognose belegen [3-5]. Die 4-stufige TIMI Klassifikation [6] zur semiquantitativen Beurteilung des Blutflusses im Infarktgefäß wurde 1987 von der TIMI Studiengruppe eingeführt und hat seitdem eine weitgehende Verbreitung gefunden. Die weit überwiegende Zahl der Studien zur Reperfusionstherapie des AMI hat diese Klassifikation als Surrogat-Endpunkt benutzt. Das Problem der angiographischen Erfolgskontrolle ist, daß mit dieser Methode eine große Anzahl von Patienten unnötigerweise dem Risiko einer invasiven Untersuchung ausgesetzt wird, diese relativ teuer ist und zudem im größten Teil der Kliniken nicht verfügbar ist. Eine einfache, kostengünstige, nicht invasive und überall verfügbare Methode zur Erfolgskontrolle der Thrombolyse beim AMI ist daher wünschenswert, sowohl für die klinische Praxis als auch als Surrogat-Endpunkt für klinische Studien. Das Ausmaß der

Rückbildung der ST Hebungen (ST Resolution) 180 Minuten nach Beginn der Therapie hat sich als einfach zu ermittelnder und rasch verfügbarer Parameter erwiesen, der sich gut zur Prognoseeinschätzung nach Thrombolyse eignet [7, 8].

Ziel der vorliegenden prospektiven Studie war es, die Übereinstimmung von angiographischer Patency und ST Resolution zu untersuchen, sowie die Wertigkeit dieser beiden Methoden zur Vorhersage der 30-Tage Sterblichkeit bei Patienten mit AMI zu vergleichen.

Patienten und Methoden

Alle Patienten, die an der angiographischen Substudie der Hirudin for the Improvement of Thrombolysis with Streptokinase (HIT)-4 Studie teilnahmen, wurden in diese Untersuchung eingeschlossen.

Ein- und Ausschlusskriterien, sowie die Ergebnisse der HIT-4 Studie sind detailliert in der Hauptpublikation beschrieben [9]. Patienten mit einem AMI von weniger als 6 Stunden Dauer mit ST Hebungen von $\geq 0,1$ mm in zwei Extremitäten oder $\geq 0,2$ mm in zwei Brustwandableitungen erhielten 1,5 Millionen Einheiten Streptokinase über eine Stunde und entweder Lepirudin (intravenöser Bolus von 0,2 mg/kg gefolgt von subkutaner Gabe von 0,5 mg/kg zweimal täglich) oder Heparin (Placebo-Bolus und subkutane

Eingelangt am: 23.06.99, angenommen am: 05.07.99.

Vom Klinikum Kassel, Medizinische Klinik II, *Klinikum Benjamin Franklin, Berlin, und **Klinikum Lippe-Deimold, Medizinische Klinik II
Korrespondenzadresse: Dr. med. Uwe Zeymer, Klinikum Kassel, Medizinische Klinik II, Mönchebergstraße 41-43, D-34125 Kassel

Gabe von 12,500 Einheiten zweimal täglich). In der angiographischen Substudie wurde die Offenheit des Infarktgefäßes 90 Minuten nach Beginn der Streptokinase-Infusion mittels Angiographie bestimmt und zentral von zwei unabhängigen Untersuchern in einem Core-Lab nach der TIMI-Klassifikation bewertet. Ein 12-Kanal EKG wurde vor Beginn der Therapie, sowie 90 und 180 Minuten nach Therapiebeginn aufgezeichnet und zentral bezüglich der ST Resolution ausgewertet. Wie schon in früheren Studien wurden durch Anwendung von zwei Trennpunkten 3 Gruppen von Patienten gebildet: ST Rückbildung $\geq 70\%$ = komplette ST Resolution, ST Rückbildung $< 70\text{--}30\%$ = partielle ST Resolution, ST Rückbildung $< 30\%$ = keine ST Resolution.

Alle Patienten wurden bis 30 Tage nach Therapiebeginn nachverfolgt und die Gesamt- sowie die kardiale Sterblichkeit bestimmt.

Ergebnisse

Patienten

Insgesamt wurden 447 Patienten in die angiographische Substudie der HIT-4 Studie eingeschlossen. Von diesen Patienten wurde bei 19 aus verschiedenen Gründen keine 90 Minuten-Angiographie durchgeführt und bei 10 Patienten war das Infarktgefäß nicht eindeutig zu identifizieren, so daß bei insgesamt 418 Patienten (93,5 %) eine Bewertung der Patency des Infarktgefäßes nach der TIMI-Klassifikation vorgenommen werden konnte. Von diesen 418 Patienten mit TIMI-Patency hatten 37 Patienten Aufnahme-EKGs, die bezüglich der ST Resolution nicht auswertbar waren. Bei weiteren 26 Patienten konnte aus verschiedenen Gründen keine 90 Minuten ST Resolution-Bewertung und bei insgesamt 32 keine 180 Minuten ST Resolution-Bewertung vorgenommen werden, so daß bei insgesamt 355 (sowie weiteren 8 ohne TIMI Grad) und 349 (sowie weiteren 8 ohne TIMI Grad) Patienten die 90 bzw. 180 Minuten ST Resolution bestimmt werden konnte.

Patency und ST Resolution

Den direkten Vergleich zwischen den einzelnen Patency Graden und den ST Resolution Kategorien 90 und 180 Minuten nach Therapiebeginn zeigen die Tabellen 1a und 1b.

Nach 90 Minuten hatten Patienten mit verschlossenem Infarktgefäß (TIMI 0/1 Patency) in 76 % keine ST Resolution und in nur 4 % eine komplette ST Resolution. Auch bei Patienten mit TIMI 2 Patency zeigte sich vorwiegend keine ST Resolution (45 %) und nur in 19 % der Fälle eine komplette ST Resolution, während Patienten mit TIMI 3 Fluß jeweils zu etwa 40 % eine partielle oder komplette ST Re-

solution aufwiesen. Nur 4 % der Patienten mit verschlossenem Infarktgefäß zeigten eine komplette ST Resolution.

Ein TIMI 2 oder 3 Fluß nach 90 Minuten war in der weit überwiegenden Zahl der Patienten mit einer kompletten ST Resolution nach 180 Minuten verbunden. Im Gegensatz zeigten nur 28 % der Patienten mit verschlossenem Infarktgefäß nach 90 Minuten eine komplette ST Resolution nach 180 Minuten, wobei eine PTCA nach 90 Minuten keinen Einfluß auf die ST Resolution zeigte.

Die Rate der Patienten mit TIMI 3 Patency und keiner ST Resolution sank von 19 % nach 90 Minuten auf 6 % nach 180 Minuten.

Patency und ST Resolution als Prädiktoren der 30-Tage-Sterblichkeit

Die 30-Tage Sterblichkeit in der angiographischen Substudie betrug 5,3 %. Die 30-Tage Gesamtsterblichkeit in Abhängigkeit von Patency und ST Resolution zeigt die Abbildung 1.

Diskussion

Dies ist die erste prospektive Untersuchung, die die angiographische Patency und die ST Resolution bei Patienten mit thrombolytischer Therapie beim AMI vergleicht. Hierbei zeigte sich, daß eine Übereinstimmung zwischen epikardialer Patency und Reperfusion des Myokards (ST Resolution) häufig nicht gegeben ist. Ein Teil der Patienten zeigt trotz normalem Blutfluß im Infarktgefäß keine ST Resolution, also keine myokardiale Reperfusion, während einige Patienten trotz persistierendem Verschluß des Infarktgefäßes eine vollständige ST Resolution haben.

Die Erklärung für die Befunde in der ersten Gruppe scheint ein „no-reflow“-Phänomen bei einem Teil der Patienten mit TIMI 3 Patency zu sein [10]. Außerdem ist sicherlich eine gewisse Abhängigkeit zwischen der Dauer der Ischämie und der Geschwindigkeit der myokardialen Erholungsphase zu unterstellen, was auch durch die höhere Rate an kompletter ST Resolution nach 180 Minuten unterstützt wird. Die Ursache der kompletten ST Resolution trotz persistierendem Verschluß des Infarktgefäßes scheint am ehesten die Verbesserung der Kollateralzirkulation darzustellen. Diese Patienten haben eine gute Prognose trotz angiographisch nicht erfolgreicher Thrombolyse. Diese Befunde legen nahe, daß die Patency nur die epikardiale Offenheit des Infarktgefäßes anzeigt, während die ST Resolution mehr die Vorgänge auf zellulärer Ebene und damit die myokardiale Perfusion repräsentiert. Unterstützt wird dies durch Untersuchungen über die prognostische Bedeutung der ST Resolution bei Patienten mit erfolgreicher primärer PTCA beim AMI. Hier zeigte sich eine deutlich schlechtere Prognose bei Patienten mit TIMI 3 Patency und

Tabelle 1a: Direkter Vergleich von 90 Minuten Patency 90 Minuten ST Resolution in 355 Patienten mit AMI. Die Prozentzahlen in Klammern beziehen sich auf die Verteilung der ST Resolution bei der jeweiligen TIMI Patency.

Patency	ST Resolution		
	Keine (n = 172)	Partielle (n = 112)	Komplette (n = 71)
TIMI 0/1 (n = 135)	102 (76 %)	27 (19 %)	6 (4 %)
TIMI 2 (n = 88)	42 (45 %)	30 (35 %)	16 (19 %)
TIMI 3 (n = 132)	28 (19 %)	55 (41 %)	49 (39 %)
TIMI 2/3 (n = 220)	70 (32 %)	85 (39 %)	65 (29 %)

Tabelle 1b: Direkter Vergleich von Patency nach 90 Minuten und ST Resolution nach 180 Minuten in 349 Patienten mit AMI.

Patency	ST Resolution		
	Keine (n = 63)	Partielle (n = 120)	Komplette (n = 166)
TIMI 0/1 (n = 131)	44 (32 %)	49 (39 %)	38 (28 %)
TIMI 2 (n = 87)	11 (13 %)	27 (29 %)	49 (57 %)
TIMI 3 (n = 131)	8 (6 %)	44 (32 %)	79 (61 %)
TIMI 2/3 (n = 218)	19 (9 %)	71 (33 %)	128 (59 %)

keiner ST Resolution im Vergleich zu denen mit TIMI 3 Fluß und kompletter ST Resolution [11].

Ein wichtiges Ergebnis dieser Untersuchung ist, daß die ST Resolution der angiographischen Patency bezüglich dem Vorhersagewert der 30-Tage-Sterblichkeit zumindest gleichwertig ist. Die 180 Minuten-ST Resolution erscheint sogar Hoch- und Niedrig-Risikogruppen noch genauer zu identifizieren als die 90-Minuten Patency. Die begrenzte Anzahl von Patienten und die relativ niedrige Sterblichkeit in dieser Studie läßt zwar keine statistisch gesicherten Aussagen zu, zeigt aber einen Trend auf, der sich auch in Meta-Analysen großer Patientenkollektive [12, 13] nachvollziehen läßt (Abbildung 2).

Schlußfolgerung

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die frühe Patency, also der epikardiale Blutfluß im Infarktgefäß einen sehr wesentlichen Prädiktor des klinischen Verlaufs bei Patienten mit AMI darstellt. Die Wiederherstellung des epikardialen Blutflusses garantiert jedoch nicht notwendigerweise eine Reperfusion des ischämischen Myokards. Diese myokardiale Reperfusion scheint eher durch die ST Resolution als durch die Patency angezeigt zu werden. Außerdem ist die ST Resolution bezüglich der Vorhersage der Sterblichkeit der Patency zumindest ebenbürtig. Daher erscheint die ST Resolution als einfache, nicht-invasive, billige und vor allem überall verfügbare Methode sehr gut zur Identifizierung von Hoch- und Niedrig-Risiko-Patienten nach Thrombolyse im klinischen Alltag und auch als Surrogat Endpunkt in Studien zur Reperfusionstherapie des AMI geeignet zu sein.

Literatur:

1. DeWood M, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303: 897-901.

2. Fibrinolytic Therapy trialists' Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
3. Vogt A, von Essen R, Tebbe U, et al. Impact of early perfusion of the infarct-related artery on short-term mortality after thrombolysis for acute myocardial infarction: retrospective analysis of four German multicenter studies. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1391-5.
4. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR Jr, et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomised trial of myocardial reperfusion: importance of early and complete infarct artery perfusion. *Circulation* 1995; 91: 1923-8.
5. Lincoff AM, Topol EJ, Califf RM, et al for the TAMI Study Group. Significance of a coronary artery with TIMI grade 2 flow patency (Outcome in the Thrombolysis and Angioplasty in myocardial infarction Trials). *Am J Cardiol* 1995; 75: 871-6.
6. TIMI Study Group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial: phase I findings (TIMI 1). *N Engl J Med* 1985; 312: 932-6.
7. Schröder R, Dissmann R, Brüggemann T, Wegscheider K, Linderer T, Tebbe U, Neuhaus K-L. Extent of early ST segment elevation resolution: A simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 384-91.
8. Schröder R, Wegscheider K, Schröder K, Dissmann R, Meyer-Sabellek W, for the INJECT Trial Group. 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. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1657-64.
9. Neuhaus KL, Molhoek GP, Zeymer U, et al. Recombinant Hirudin (Lepirudin) for the Improvement of Thrombolysis with streptokinase in patients with acute myocardial infarction: results of the HIT-4 Study. *J Am Coll Cardiol* 1999; in press.
10. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, Higashimo Y, Fujii K, Minamino T. Clinical implications of the 'no-reflow' phenomenon. *Circulation* 1996; 93: 223-8.
11. van t'Hof AW, Liem A, de Boer MJ, Zijlstra F, for the Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Lancet* 1997; 350: 615-9.
12. Fath-Ordoubadi F, Huehns TY, Al-Mohammed A, Beatt KJ. Significance of the TIMI scoring system in assessing infarct-related artery reperfusion and mortality rates after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1997; 134: 62-8.
13. Neuhaus KL, Zeymer U, Tebbe U, Schröder R. Resolution of ST segment elevation is an early predictor of mortality in patients with acute myocardial infarction. Meta analysis of three thrombolysis trials. *Circulation* 1998; 98 (Suppl. I): I-632.

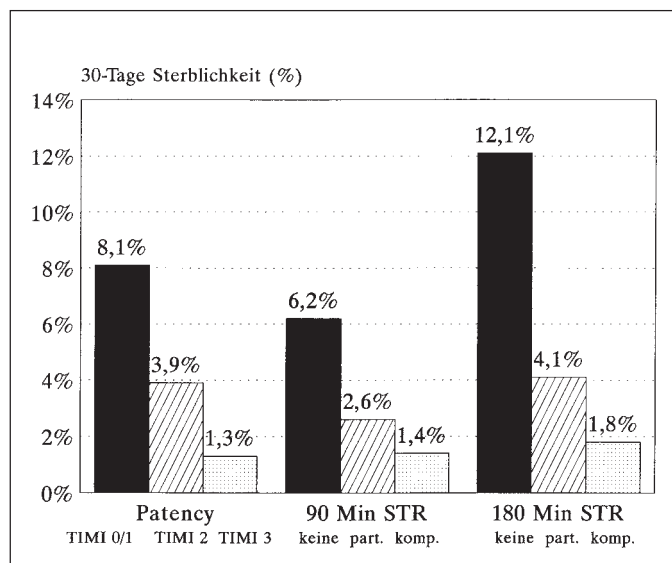


Abbildung 1. Gesamtsterblichkeit nach 30 Tagen in den Patienten der angiographischen Substudie der HIT-4 Studie in Abhängigkeit von der 90 Minuten Patency (n = 418), der 90 Minuten ST Resolution (n = 363) und der 180 Minuten ST Resolution (n = 357).

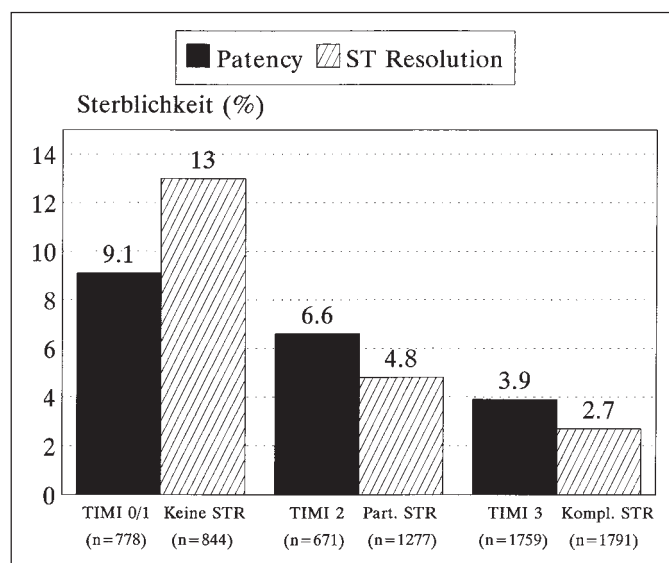


Abbildung 2. Krankenhaus- bzw. 35 Tages-Sterblichkeit in Abhängigkeit von der TIMI Patency nach 90 Minuten oder der ST Resolution nach 180 Minuten in Patienten mit Thrombolyse beim AMI. Meta-Analyse großer angiographischer Untersuchungen [3-5] und drei großer Thrombolysestudien mit ST Resolution als Surrogat-Endpunkt [13].

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