

Initiales Management von Patienten mit akutem Koronarsyndrom

Abschnitt 5 der Leitlinien zur Reanimation 2005 des European Resuscitation Council

Die Inzidenz des akuten Myokardinfarkts (AMI) nimmt in vielen europäischen Ländern ab [1]. Obwohl die Krankenhaussterblichkeit des Infarkts signifikant durch die moderne Reperfusionstherapie und verbesserte Sekundärprävention gesenkt werden konnte, bleibt die 28-Tage-Gesamtsterblichkeit anscheinend unverändert, da 2/3 der Todesfälle vor Erreichen des Krankenhauses eintreten [2]. Demzufolge bietet der Behandlungsbeginn in der frühen, besonders der prähospitalen Phase der Erkrankung, die beste Möglichkeit, das Überleben bei Infarkt zu verbessern.

Der Begriff „Akutes Koronarsyndrom“ (ACS) umfasst drei unterschiedliche Entitäten der Akutmanifestation der koronaren Herzerkrankung (■ Abb. 1):

- den ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI),
- den Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI),
- die instabile Angina pectoris (IAP).

Die gemeinsame pathophysiologische Grundlage des ACS ist die Ruptur oder Erosion eines atherosklerotischen Plaque [3]. Elektrokardiographische Charakteristika (Fehlen oder Nachweis von ST-Streckenhebungen) grenzen den STEMI von

anderen Formen des ACS ab. Ein NSTEMI oder eine IAP können unter dem Bild der ST-Streckenhebung, unspezifischer ST-Segmentveränderungen oder sogar unter dem Bild eines normalen EKG auftreten. Bei Fehlen von ST-Streckenhebungen belegt ein Anstieg kardialer Marker, besonders von Troponin T bzw. I als spezifischste Marker myokardialer Zellnekrosen, das Vorhandensein eines NSTEMI.

Das ACS ist die häufigste Ursache von malignen Herzrhythmusstörungen, die zum plötzlichen Herztod führen. Die Therapieziele bei ACS sind demzufolge

- akute lebensbedrohliche Situationen wie z. B. Kammerflimmern (VF) oder extreme Bradykardien zu behandeln,
- die Ventrikelfunktion zu erhalten,
- die Entwicklung einer Herzinsuffizienz durch Minimierung der Infarktgröße zu verhindern.

Die vorliegenden Leitlinien beschreiben das Vorgehen in den ersten Stunden nach Beginn der Symptome. Den lokalen Möglichkeiten, Ressourcen und Absprachen entsprechend kann die prähospitaler Behandlung und das initiale Vorgehen in der Notaufnahme variieren.

Die Grundlagen, von denen sich die Empfehlungen zur prähospitalen Behandlung herleiten, sind üblicherweise Studien, welche die initiale Behandlung nach früher Krankenhausaufnahme betreffen,

da es nur wenige Prähospitalstudien von hoher Qualität gibt. Umfassende Leitlinien zur Diagnose und Behandlung des akuten Koronarsyndroms mit und ohne ST-Streckenhebung sind von der Europäischen Society of Cardiology und von den US-amerikanischen Gesellschaften American College of Cardiology und American Heart Association publiziert worden [4, 5]. Die hier vorgelegten Empfehlungen stimmen mit diesen Guidelines überein.

Diagnostik

Da die frühe Behandlung den größten Nutzen verspricht und die Myokardischämie führender Auslöser des plötzlichen Herztodes ist, ist es von essenzieller Bedeutung, dass die typischen Symptome des ACS jedem Bürger bekannt sind. Risikopatienten und ihre Angehörigen sollten in der Lage sein, die charakteristischen Symptome, d. h. Brustschmerz, der in andere Regionen des Oberkörpers ausstrahlen kann, oft verbunden mit Begleitsymptomen wie Luftnot, Kältschweißigkeit, Übelkeit, Erbrechen oder Synkopen zu erkennen. Risikopatienten und deren Angehörige sollten sich der Bedeutung der frühen Alarmierung des Rettungsdienstes bewusst sein und sollten idealerweise in den Basismaßnahmen der kardiopulmonalen Reanimation (Herz-Lungen-Wiederbelebung, BLS) trainiert sein.

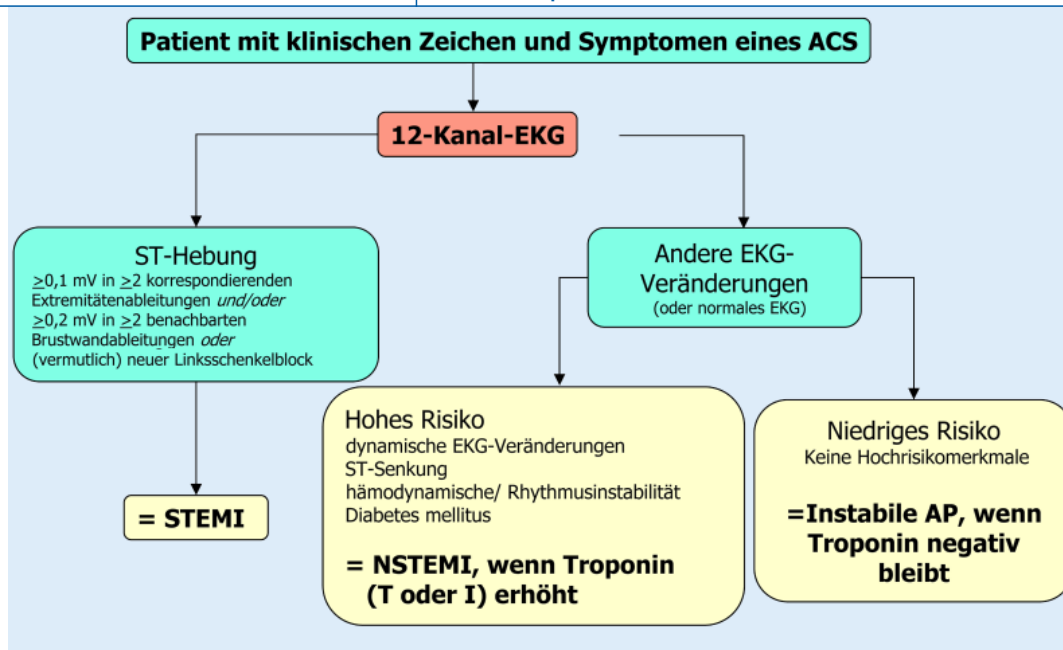


Abb. 1 ◀ **Klassifikation des akuten Koronarsyndroms (ACS); (STEMI ST-Streckenhebungsinfarkt; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt, AP Angina pectoris)**

Die typischen Symptome des akuten Koronarsyndroms sollten jedem Bürger bekannt sein

Mitarbeiter der Rettungsleitstelle müssen darin geschult sein, die Symptome des ACS zu erkennen und gezielte Fragen zu stellen. Wenn der Verdacht auf ein ACS besteht, sollte ein Rettungsteam alarmiert werden, das die erweiterten Reanimationsmaßnahmen (ALS) beherrscht und das sowohl in der Lage ist, die Diagnose eines ACS zu stellen als auch mit dessen Behandlung zu beginnen.

Die Sensitivität, Spezifität und klinische Bedeutung verschiedener Strategien zur Diagnose des ACS bzw. des Infarkts sind untersucht worden. Diese Untersuchungen beziehen sich sowohl auf die klinischen Zeichen und Symptome als auch auf das 12-Kanal-EKG und die biochemischen Marker eines kardialen Risikos.

Zeichen und Symptome des ACS/AMI

Obwohl typische Symptome wie ausstrahlender Brustschmerz, Atemnot oder Kaltschweißigkeit bei Patienten mit Myokardinfarkt häufig ausgeprägter sein können und meist länger dauern, sind sie nicht ausreichend spezifisch, um eine verlässliche Infarktdiagnose zu stellen. Ein 12-Kanal-EKG, kardiale Biomarker und andere diagnostische Tests sind notwendig, bevor ein ACS bzw. ein akuter Myokardinfarkt auch bei typischer Vorge-

schichte ausgeschlossen werden kann. Atypische Symptome und ungewöhnliche Erscheinungsformen (Präsentation) kommen vor allem bei älteren Patienten, bei Frauen und bei Diabetikern vor [6, 7].

12-Kanal-EKG

Die Registrierung eines 12-Kanal-EKG ist die Schlüsseluntersuchung für die Bewertung eines ACS. Im Fall des STEMI kann ein 12-Kanal-EKG die Notwendigkeit einer sofortigen Reperfusionstherapie erkennen lassen (z. B. prähospital Thrombolyse oder primäre perkutane Koronarintervention, PCI). Die Aufzeichnung eines EKG mit 12 Ableitungen bereits prähospital ermöglicht die Voranmeldung im aufnehmenden Krankenhaus und beschleunigt Behandlungsentscheidungen nach Aufnahme des Patienten. In vielen Studien wurde hierdurch die Zeit von der Krankenhausaufnahme bis zum Beginn der Reperfusionstherapie um 10–60 min verkürzt [8, 9, 10].

Die Aufzeichnung einschließlich Funk- bzw. Telefonübertragung eines EKG in diagnostischer Qualität in ein Krankenhaus dauert üblicherweise weniger als 5 min. Trainiertes Rettungspersonal (Notärzte, Paramedics und Pflegepersonal) ist jedoch auch selbst in der Lage, einen STEMI mit hoher Spezifität und Sensitivität, vergleichbar der diagnostischen Präzision im Krankenhaus, zu diagnostizieren [11, 12, 13]. Der STEMI ist definiert als ST-Hebung ≥0,1 mV

in mindestens zwei korrespondierenden Extremitätenableitungen bzw. ≥0,2 mV in mindestens zwei benachbarten Brustwandableitungen.

Biomarker

Bei entsprechender Vorgeschichte charakterisiert das Fehlen von ST-Streckenhebungen im EKG bei erhöhten Konzentrationen von Biomarkern (Troponin T und I, CK, CK-MB, Myoglobin) den NSTEMI und grenzt ihn vom STEMI bzw. der IAP ab [3]. Erhöhte Konzentrationen der Troponine sind besonders hilfreich zur Identifikation von Patienten mit erhöhtem Komplikationsrisiko [14]. Allerdings verhindert die verzögerte Freisetzung von Biomarkern aus geschädigtem Myokard ihren verlässlichen Einsatz bei der Diagnosefindung „Myokardinfarkt“ in den ersten 4–6 h nach Symptombeginn [15].

Prinzipien der Akutbehandlung

Nitrate

Die Gabe von Glyzeroltrinitrat ist eine effektive Behandlung bei ischämischem Brustschmerz (Abb. 2). Glyzeroltrinitrat hat einige günstige hämodynamische Effekte, z. B. Dilatation der venösen Kapazitätsgefäße, der Koronararterien und in einem geringeren Ausmaß auch der peripheren Arterien. Glyzeroltrinitrat kann bei Patienten mit einem

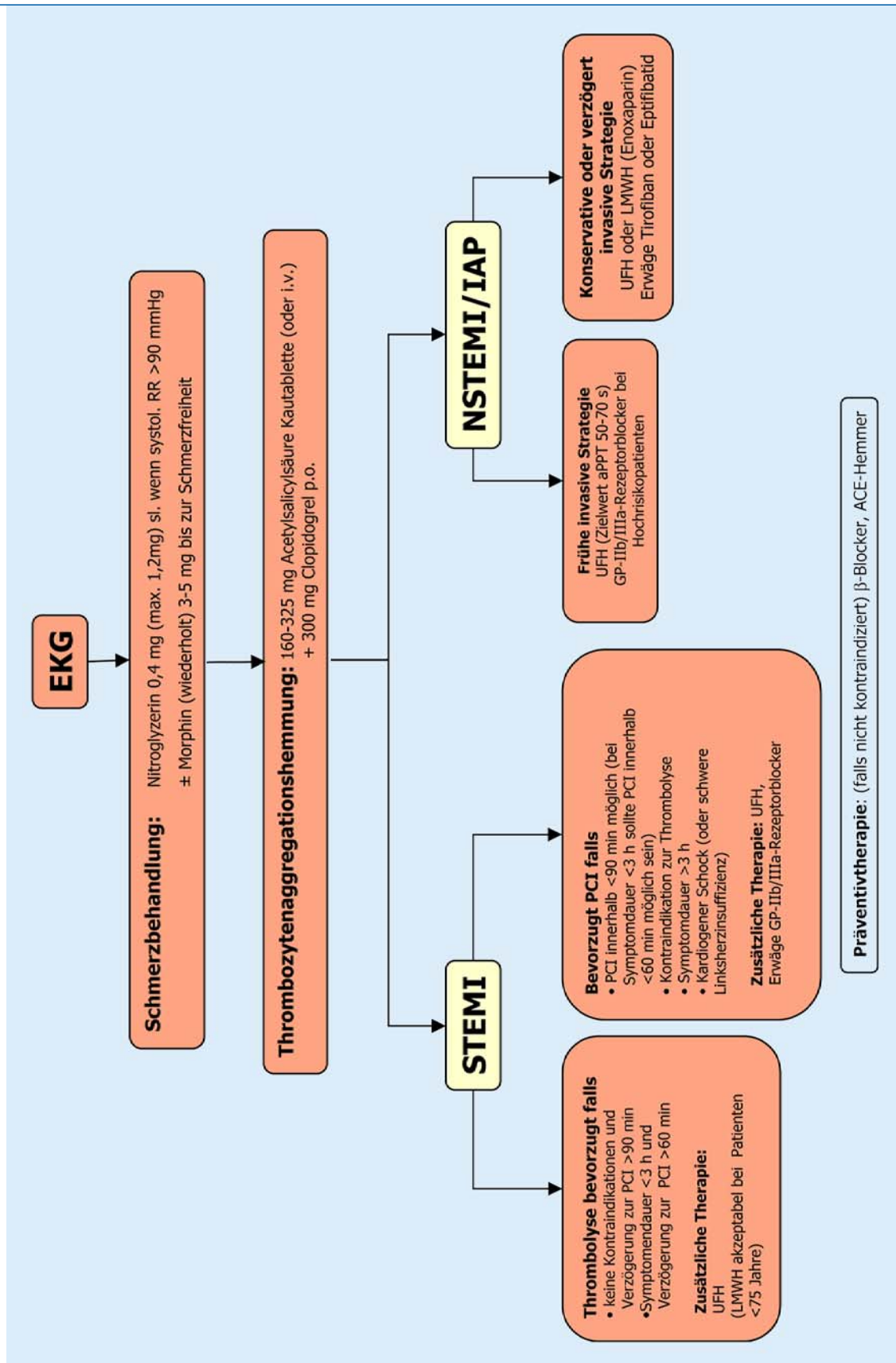


Abb. 2 ▲ Frühbehandlung von Patienten mit Zeichen/Symptomen des akuten Koronarsyndroms (STEMI ST-Streckenhebungsinfarkt; NSTEMI Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt, IAP instabile Angina pectoris; PCI perkutane Koronarintervention, UFH unfractioniertes Heparin, LMWH niedermolekulares Heparin)

Tabelle 1

Kontraindikationen zur Thrombolyse (Entsprechend den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie)**Absolute Kontraindikationen**

Vorgeschichte mit hämorrhagischem Schlaganfall oder Schlaganfall unklarer Genese

Ischämischer Schlaganfall in den vorangegangenen 6 Monaten

Tumore oder sonstige Schäden des zentralen Nervensystems

Kürzlich durchgemachtes größeres Trauma bzw. Operation, Kopfverletzung innerhalb der letzten 3 Wochen

Gastrointestinale Blutung innerhalb des letzten Monats

Bekannte Blutungsneigung

Aortendissektion

Relative Kontraindikationen

Transitorische ischämische Attacke (TIA) in den letzten 6 Monaten

Orale Antikoagulationstherapie

Innerhalb der ersten Woche nach Entbindung (Schwangerschaft)

Nicht komprimierbare Punktion

Traumatische Wiederbelebung

Therapierefraktäre Hypertonie (systolischer Blutdruck >180 mmHg)

Fortgeschrittene Lebererkrankung

Bakterielle Endokarditis

Florides Magengeschwür

systolischen Blutdruck >90 mmHg bei persistierendem ischämischem Brustschmerz eingesetzt werden. Darüber hinaus kann Glyzeroltrinitrat bei der Behandlung einer

akuten Lungenstauung nützlich sein.

Nitrate sollten nicht bei Patienten mit Hypotension (systolischer Blutdruck ≤90 mmHg) eingesetzt werden, insbesondere dann nicht, wenn eine Bradykardie bzw. ein Hinterwandinfarkt mit Verdacht auf eine rechtsventrikuläre Beteiligung vorliegt. Der Einsatz von Nitraten unter diesen Bedingungen kann einen gravierenden Abfall des Blutdrucks und der Herz- auswurfleistung nach sich ziehen.

Morphin

Morphin ist das Analgetikum der Wahl bei nitratrefraktärem Schmerz. Da Morphin zu einer Dilatation der venösen Kapazitätsgefäße beiträgt, kann es einen zusätzlichen Nutzen bei Patienten mit Lungenstauung haben. Morphin sollte in initialen Dosen von 3–5 mg intravenös gegeben werden und die Applikation nach wenigen Minuten in gleicher Dosis wiederholt werden bis der Patient schmerzfrei ist.

Sauerstoff

Sauerstoff (4–8 l/min) sollte bei allen Patienten mit einer arteriellen Sauerstoffsättigung <90% und/oder Lungenstauung gegeben werden. Obwohl ein Beweis für den Langzeitnutzen der Sauerstoffgabe nicht vorliegt [16], sollten auch Patienten mit unkompliziertem STEMI Sauerstoff erhalten. Zumindest werden Patienten mit unerkannter Hypoxie Nutzen davon haben.

Acetylsalicylsäure

In mehreren großen randomisierten kontrollierten Studien an Patienten mit ACS wurde eine Reduktion der Sterblichkeit nachgewiesen, wenn 75–325 mg Acetylsalicylsäure (ASS) bei Krankenhausaufnahme gegeben wurden [17, 18]. Einige Studien scheinen eine zusätzliche Sterblichkeitsenkung zu belegen, wenn ASS noch früher gegeben wird [19].

■ **Daher sollten alle Patienten mit akutem Koronarsyndrom so früh wie möglich ASS erhalten, sofern nicht eine echte ASS-Allergie vorliegt.**

Die initiale orale ASS-Dosis (Tabletten zerkaugen) beträgt 160–325 mg. Andere ASS-Formen z. B. zur i.v.-Applikation sind ebenso effektiv wie gekaute Tabletten [20].

Reperfusionstherapie

Die Reperfusionstherapie ist der bedeutendste Fortschritt bei der Behandlung des Infarkts in den letzten 20 Jahren. In großen klinischen Studien wurde nachgewiesen, dass die fibrinolytische Therapie bei Patienten mit ST-Streckenhebung bzw. neuem oder vermutlich neu aufgetretenem Linksschenkelblock, die innerhalb von 12 h nach Symptombeginn behandelt werden, sowohl die Kurz- als auch die Langzeitsterblichkeit senkt [17, 21, 22, 23].

Der Nutzen, den die fibrinolytische Therapie erzielt, ist ausgeprägt zeitabhängig. Die Lyse ist besonders effektiv, wenn sie innerhalb der ersten 3 h nach Symptombeginn gegeben wird [17, 21, 22, 24]. Der Nutzen der primären perkutanen Intervention (PCI) ist ebenfalls zeitabhängig, aber weniger deutlich als bei Fibrinolysetherapie [25].

Prähospitale Fibrinolyse

Eine Metaanalyse aus 6 Studien mit 6434 Patienten dokumentierte eine 17%ige Senkung der Sterblichkeit bei den Patienten, die eine prähospitale Lysetherapie erhielten, verglichen mit einem Lysebeginn im Krankenhaus [26]. Der durchschnittliche Zeitgewinn durch prähospitale Lyse betrug 60 min, das Ergebnis war unabhängig von der Erfahrung des Behandlers. Demzufolge ist die prähospitale Lyse bei Patienten mit STEMI bzw. bei Patienten mit Zeichen und Symptomen des akuten Koronarsyndroms und vermutlich neuem Linksschenkelblock von Vorteil. Die fibrinolytische Therapie kann ohne Sicherheitsrisiko durch trainierte Paramedics, Pflegepersonal oder Ärzte eingesetzt werden, wenn sie einem festgelegten Protokoll folgt [27, 28, 29]. Der Nutzen ist innerhalb der ersten 3 h nach Symptombeginn besonders groß.

Ein effektives und sicheres Programm für die prähospitale Thrombolyse verlangt nach angemessenen Möglichkeiten für die Diagnose und Therapie des STEMI und seiner Komplikationen. Idealerweise sollte eine Möglichkeit existieren, z. B. per Funk

oder Telefon mit erfahrenen Krankenhausärzten (im deutschen Sprachraum in der Regel Internisten oder Kardiologen) in Kontakt zu treten. Patienten mit den Symptomen eines ACS und EKG-Zeichen des STEMI (oder vermutlich neuem Linksschenkelblock bzw. auch Patienten mit strikt posteriorem Infarkt), die sich primär in der Notfallambulanz vorstellen, sollten die fibrinolytische Therapie so früh wie möglich erhalten, sofern eine primäre PCI nicht innerhalb von 90 min möglich ist.

Risiken der fibrinolytischen Therapie

Anwender der fibrinolytischen Therapie müssen die Kontraindikationen (■ **Tabelle 1**) und Risiken kennen. Patienten mit großen Infarkten (z. B. erkennbar an extensiven EKG-Veränderungen) dürften den größten Nutzen von der fibrinolytischen Therapie erfahren. Der Nutzen der fibrinolytischen Therapie ist weniger eindrucksvoll bei inferiorem im Vergleich zum anterioren Infarkt.

Ältere Patienten haben ein prinzipiell höheres Sterberisiko, der absolute Nutzen der fibrinolytischen Therapie ist jedoch mit dem bei jüngeren Patienten vergleichbar. Patienten >75 Jahre haben ein erhöhtes Risiko intrakranieller Blutungen bei einer Fibrinolysetherapie. Diese Komplikation reduziert den absoluten Nutzen der Lysebehandlung [30]. Das Risiko intrakranieller Blutungen ist auch bei Patienten erhöht, die einen systolischen Blutdruck über 180 mmHg haben. Blutdruckwerte dieser Größenordnung oder höher sind eine relative Kontraindikation für die fibrinolytische Therapie. Das intrakranielle Blutungsrisiko ist aber auch von der Art der verwendeten Substanz abhängig. Dabei ist die Gesamtsterblichkeit bei Anwendung mehr fibrinspezifischer Thrombolytika wie Alteplase, Tenecteplase und Reteplase geringer, das intrakranielle Blutungsrisiko jedoch niedriger mit Streptokinase. Das Risiko intrakranieller Blutungen ist auch abhängig von der zusätzlichen antithrombotischen Therapie, speziell von Heparin.

Primäre perkutane Intervention

Die Koronarangioplastie mit oder ohne Stent ist zur bevorzugten Therapie für Patienten mit STEMI geworden, weil in mehreren Studien und Metaanalysen gezeigt wurde, dass sie hinsichtlich Tod, Schlagan-

fall und Re-Infarkt der Fibrinolyse überlegen ist [31, 32]. Diese Überlegenheit zeigte sich, wenn die primäre PCI von erfahrenen Untersuchern in Zentren mit hoher Untersuchungsfrequenz (über 75 Prozeduren/Untersucher/Jahr) durchgeführt wurde, und die Verzögerung bis zur ersten Balloninflation nicht mehr als 90 min nach erstem Patientenkontakt betrug.

In den randomisierten Studien, in denen die primäre PCI und die Fibrinolysetherapie verglichen wurden, entsprach die typische Verzögerung von der Entscheidung bis zum Beginn der Behandlung (Lyse oder primäre PCI) weniger als 60 min. In Registern, welche die tägliche Praxis realistischer widerspiegeln, war die Verzögerung jedoch oft länger. Eine Studie [33] und eine Post-hoc-Analyse [34], in der die fibrinolytische Therapie mit primärer PCI verglichen wurde, zeigten keine Überlebensdifferenz, wenn die fibrinolytische Therapie innerhalb der ersten 2–3 h nach Symptombeginn eingeleitet wurde.

Die primäre Koronarintervention ist die bevorzugte Therapie bei einer Symptombdauer über 3 h

Grundsätzlich sollten alle Patienten mit STEMI bzw. Symptomen eines ACS und vermutlich neuem Linksschenkelblock, die innerhalb von 12 h nach Symptombeginn gesehen werden, für eine Reperfusionstherapie (Fibrinolyse oder PCI) vorgesehen werden. Die primäre Koronarintervention ist die bevorzugte Therapie bei Patienten mit einer Symptombdauer über 3 h, wenn ein erfahrenes Team diese innerhalb von 90 min nach erstem Patientenkontakt durchführen kann, sowie für alle Patienten mit Kontraindikationen für eine Fibrinolysetherapie. Wenn die Symptombdauer weniger als 3 h beträgt, ist die Behandlung mehr zeitabhängig; für diese Fälle ist die Überlegenheit eines der Therapieverfahren (prähospitalen Thrombolyse, sofortige Thrombolyse im Krankenhaus oder Verlegung zur primären PCI) nicht endgültig geklärt.

Fibrinolyse oder Interhospitaltransfer zur PCI. Das Risiko für Tod, Re-Infarkt oder Schlaganfall ist bei Patienten mit STEMI reduziert, die rasch von peripheren Krankenhäusern in Interventionskliniken zur primären PCI transportiert wer-

den können [35]. Unklar ist jedoch, ob eine sofortige fibrinolytische Therapie (prä- oder intrahospital) oder der Transfer zur primären PCI für Patienten mit einem STEMI bei einer Symptombdauer von <2–3 h günstiger ist [33, 34]. Der Transfer von STEMI-Patienten zur primären PCI ist sinnvoll für jene, die mit einer Symptombdauer von mehr als 3 aber weniger als 12 h vorstellig werden, wenn der Transfer rasch erfolgen kann. Optimalerweise soll die primäre PCI innerhalb von 90 min nach erstem Kontakt des Patienten mit einem Arzt erfolgen. Dieser hat über die Frage einer sofortigen Lyse vor Ort oder einem Transfer zur primären PCI zu entscheiden.

Interhospitaltransport zur PCI nach Fibrinolyse.

Ältere Studien, in denen moderne Zusatztherapien und PCI-Techniken mit Stent noch nicht eingesetzt wurden, haben das Konzept der Kombination der fibrinolytischen Therapie mit früherer PCI nicht unterstützt. Im Gegensatz dazu sprechen mehrere neue kleinere Studien für die Kombination von Fibrinolyse in einem peripheren Krankenhaus und Transfer zur PCI innerhalb von 24 h nach Fibrinolyse [36, 37]. Der Zeitpunkt der PCI nach Fibrinolyse, der Einsatz von Stents und die Interventionen in der Kontrollgruppe sind in diesen Studien allerdings sehr unterschiedlich. Die Evidenz für eine Routineempfehlung, Patienten zur frühen PCI nach erfolgreicher Fibrinolyse zu verlegen, ist bisher nicht ausreichend. Allerdings ist der Transfer zu einer frühen PCI nach Fibrinolyse angezeigt:

- bei Patienten im kardiogenen Schock, insbesondere bei Patienten <75 Jahren,
- bei Patienten, die weiterhin hämodynamisch instabil sind,
- bei Patienten, die persistierende Ischämiesymptome aufweisen.

Kardiogener Schock

Der kardiogene Schock (und im begrenzten Umfang das schwere Linksherzversagen) ist eine der Komplikationen des akuten Koronarsyndroms und geht mit einer Sterblichkeit von über 50% einher. Der kardiogene Schock bei STEMI ist keine Kontraindikation für die fibrinolytische Therapie, die PCI ist jedoch vorzuziehen. Die

frühe Revaskularisation (primäre bzw. sog. „facilitated“ PCI oder koronar chirurgische Versorgung) ist für die Patienten, die innerhalb von 36 h nach Symptombeginn einen kardiogenen Schock erleiden und für die Revaskularisation geeignet sind [38, 39], die Therapie der Wahl.

Patienten mit Schock, unauffälligem Auskultationsbefund der Lunge und inferiorer Infarkt sind verdächtig auf eine rechtsventrikuläre Infarkteteiligung. Dabei ist eine ST-Streckenhebung ≥ 1 mm in Ableitung V₄R ein guter Indikator einer rechtsventrikulären Infarkteteiligung. Diese Patienten haben eine Krankenhaussterblichkeit von bis zu 30% und profitieren deutlich von der Reperfusionstherapie (Fibrinolyse und/oder PCI). Nitrate und andere Vasodilatoren sollten bei diesen Patienten vermieden werden, eine Hypotension sollte primär mit intravenöser Flüssigkeitszufuhr behandelt werden.

Ergänzende Behandlung bei Reperfusionstherapie

Heparin

Heparin ist ein indirekter Thrombininhibitor, der in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) zusätzlich sowohl bei Fibrinolyse als auch bei primärer PCI eingesetzt wird. Heparin spielt eine wichtige Rolle in der Behandlung der instabilen Angina bzw. des STEMI.

Die Probleme bei der Anwendung von *unfraktioniertem Heparin* sind:

- im Einzelfall schwer voraussagbarer antikoagulatorischer Effekt,
- die Notwendigkeit der intravenösen Applikation,
- die Notwendigkeit der aPPT-Kontrolle,
- die Gefahr einer Thrombozytopenie.

Niedermolekulares Heparin hat einen besser voraussagbaren antikoagulatorischen Effekt bei geringeren Thrombozytopenieraten. Es kann subkutan in gewichtsadaptierter Dosis gegeben werden und verlangt keine Laborüberwachung. Allerdings können niedermolekulare Heparine bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion akkumulieren.

Unfraktioniertes vs. niedermolekulares Heparin bei NSTEMI

Im Vergleich mit unfraktioniertem Heparin (UFH) vermindert niedermolekulares Heparin (LMWH), insbesondere Enoxaparin, den kombinierten Endpunkt aus Sterblichkeit, Myokardinfarkt und die Notwendigkeit dringender Revaskularisierung, wenn das Medikament innerhalb der ersten 24–36 h nach Symptombeginn bei Patienten mit NSTEMI bzw. instabiler Angina pectoris gegeben wird [40, 41, 42]. LMWH erhöht die Inzidenz geringfügiger Blutungen im Vergleich mit UFH, nicht jedoch die Inzidenz gravierender Blutungen.

Die Frühbehandlung mit LMWH (Enoxaparin) stellt die bevorzugte Therapieoption bei Patienten mit NSTEMI/IAP zusätzlich zu ASS dar, wenn eine nichtinterventionelle Strategie geplant ist. Falls innerhalb der ersten 24–36 h nach Symptombeginn eine Reperfusionstherapie geplant ist, sollte UFH in Betracht gezogen werden. Dabei ist der optimale Zielwert der aPPT 50–70 s. Ein Wechsel zwischen UFH und LMWH sollte vermieden werden, da dieser zu gehäuften Blutungskomplikationen führen kann [43].

Unfraktioniertes vs. niedermolekulares Heparin bei STEMI

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Thrombolysestudien, die LMWH mit UFH verglichen, wurde eine verminderte Häufigkeit ischämischer Komplikationen für LMWH nachgewiesen, wenn Patienten mit STEMI innerhalb von 6 h nach Symptombeginn behandelt wurden [44, 45]. Dieser Nutzen muss abgewogen werden gegen einen Anstieg intrakranieller Blutungen bei Patienten im Alter >75 Jahren, die LMWH erhielten [45]. Daten zur Bevorzugung von LMWH bei Patienten mit STEMI, bei denen eine invasive Strategie geplant ist, liegen nicht vor. Demnach ist LMWH eine akzeptable Alternative als Ersatz für UFH bei der Fibrinolysetherapie von Patienten unter 75 Jahren ohne relevante Nierenfunktionsstörung. UFH wird als Ergänzungstherapie zur Fibrinolyse bei älteren Patienten und allen Patienten mit STEMI empfohlen, wenn eine PCI geplant ist. Der optimale Zielwert der aPPT ist 50–70 s.

Der Einsatz von Heparin (bevorzugt LMWH) hängt teilweise auch davon ab, welches Fibrinolytikum eingesetzt wird. Nach Anwendung kurzwirksamer Fibrinolytika muss wegen einer Gegenregulation mit Neigung zur Übergerinnbarkeit über wenige Stunden Heparin gegeben werden. Unmittelbar nach Gabe von Streptokinase ist der Einsatz von Heparin jedoch nicht notwendig, da der fibrinolytische Effekt der Streptokinase bis 48 h anhält.

Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorinhibitoren

Der Plättchenglykoproteinrezeptor IIb/IIIa (GP-IIb/IIIa) ist die gemeinsame Endstrecke der Thrombozytenaggregation. Die synthetischen Substanzen Eptifibatid und Tirofiban inhibieren diesen Rezeptor reversibel, während der Rezeptorantikörper Abciximab ihn irreversibel blockiert.

GP-IIb/IIIa-Rezeptorinhibitoren bei NSTEMI/IAP

Die Gabe von GP-IIb/IIIa-Rezeptorinhibitoren zusätzlich zur Standardbehandlung mit ASS und Heparin bei Hochrisikopatienten mit IAP/NSTEMI, bei denen eine PCI durchgeführt wird, vermindert die Inzidenz von Tod und erneuten ischämischen Ereignissen [46]. Hochrisikopatienten sind Patienten mit persistierendem Schmerz, hämodynamischer oder Rhythmusinstabilität, akuten oder dynamischen EKG-Veränderungen, erhöhten Troponinwerten sowie mit Diabetes mellitus. Tirofiban und Eptifibatid reduzierten die Rate an Todesfällen bzw. erneuter Ischämie in Einzelstudien bei Patienten mit IAP bzw. NSTEMI ohne PCI nicht, in einer späteren Metaanalyse konnte jedoch eine Verminderung der 30-Tage-Sterblichkeit beobachtet werden [46]. Abciximab in Ergänzung zur Standardtherapie ohne PCI zeigte bei Patienten mit IAP/NSTEMI einen Trend zu einem schlechteren Verlauf [47].

- GP-IIb/IIIa-Rezeptorblocker sollten in Ergänzung zur Standardtherapie bei Patienten gegeben werden, bei denen eine Revaskularisationsbehandlung geplant ist.

Wenn diese nicht geplant ist, können Tirofiban bzw. Eptifibatid in Verbindung mit ASS und LMWH bei Hochrisikopatienten mit NSTEMI und IAP gegeben werden. Abciximab sollte nicht gegeben werden, wenn keine PCI geplant ist.

GP-IIb/IIIa-Rezeptorinhibitoren bei STEMI

Die Gabe von GP-IIb/IIIa-Rezeptorblockern in Kombination mit einer reduzierten Dosis eines Fibrinolytikums vermindert die Sterblichkeit bei Patienten mit STEMI nicht, führt aber zu einem erhöhten Blutungsrisiko bei Patienten >75 Jahren [44, 48]. Abciximab reduziert die Sterblichkeit, wenn es bei Patienten mit STEMI und geplanter PCI gegeben wird, ist aber ohne Nutzen bei Patienten, bei denen keine Intervention durchgeführt wird [46].

Die prähospitalen Anwendung von Abciximab kann die Offenheitsrate der Infarktarterien im Zusammenhang mit einer PCI erhöhen [49]. Die Gabe von Tirofiban in Ergänzung zur Standardtherapie in der Prähospitalphase oder in der Notaufnahme führt nicht zu einem zusätzlichen Nutzen [50]. Abciximab kann die Kurzzeitsterblichkeit und die Rate früher Reinfarkte bei Patienten mit PCI ohne fibrinolytische Therapie vermindern. Abciximab sollte bei STEMI-Patienten nicht in Kombination mit Fibrinolytika angewendet werden.

Clopidogrel

Clopidogrel inhibiert den Thrombozyten-ADP-Rezeptor irreversibel. Dies führt neben der durch ASS vermittelten zu einer zusätzlichen Hemmung der Plättchenaktivierung und -aggregation. Im Vergleich zu ASS führt Clopidogrel jedoch nicht zu einem erhöhten Blutungsrisiko [51].

Clopidogrel verbessert das Ergebnis, wenn es bei Hochrisikopatienten mit akutem Koronarsyndrom innerhalb von 4 h nach Vorstellung des Patienten zusätzlich zu Heparin und ASS gegeben wird [52, 53]. Wird Clopidogrel mindestens 6 h vor einer Intervention gegeben, führt es zu einer signifikanten Reduktion ischämischer Ereignisse innerhalb von 28 Tagen nach elektiver PCI [54]. Bei Patienten bis zum 75. Lebensjahr mit STEMI, die mit Fibrinolyse, ASS und Heparin behandelt wurden

[55], wies eine kürzlich durchgeführte Untersuchung eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunkts (verschlossene Infarktarterie = TIMI-Fluss 0 oder 1 bei Angiographie, Tod, bzw. erneuter Myokardinfarkt vor Angiographie) nach, wenn zusätzlich Clopidogrel gegeben wurde (300 mg Startdosis gefolgt von 75 mg täglich bis zu 8 Tagen während des Krankenhausaufenthalts). Demzufolge sollten Patienten mit ACS, wenn sie erhöhte Serummarker und/oder neue ischämische EKG-Veränderungen haben, sehr früh zusammen mit der Standardmedikation eine 300-mg-Startdosis von Clopidogrel erhalten. Dies gilt sowohl wenn eine konservative Therapie als auch wenn eine PCI geplant ist.

Clopidogrel zusammen mit Heparin und ASS sollten auch alle STEMI-Patienten mit fibrinolytischer Therapie erhalten, die jünger als 75 Jahre sind. Clopidogrel mit einer Initialdosis von 300 mg kann auch statt ASS bei Patienten mit Verdacht auf ACS eingesetzt werden, wenn eine Allergie oder eine gastrointestinale Intoleranz von ASS besteht.

Primäre und sekundäre Prävention

Präventionsmaßnahmen sollten spätestens bei der ersten gesicherten Manifestation eines ACS beginnen:

- Ein β -Blocker sollte so früh wie möglich gegeben werden, sofern er nicht kontraindiziert ist bzw. schlecht toleriert wird.
- Alle Patienten sollten ein *Statin* (HMG-CoA-Reduktasehemmer) erhalten, sofern keine Kontraindikationen oder Intoleranz vorliegen.
- Die Behandlung mit einem *ACE-Hemmer* (Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer) sollte bei allen Patienten mit STEMI und linksventrikulärer systolischer Funktionseinschränkung eingesetzt werden.

ACE-Hemmer kommen darüber hinaus grundsätzlich bei allen anderen Patienten mit STEMI in Frage, sofern keine Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten vorliegen. Bei Patienten, die einen ACE-Inhibitor nicht tolerieren, kann ersatzweise ein Angiotensinrezeptorblocker bei links-

ventrikulärer systolischer Funktionsstörung eingesetzt werden.

β -Blocker

Viele Studien, die meisten aus der Zeit vor dem Einsatz der Reperfusion, ergaben eine geringere Sterblichkeit und reduzierte Häufigkeit von Re-Infarkten und Herzrupturen sowie auch eine geringere Inzidenz von Kammerflimmern und supraventrikulären Arrhythmien bei Patienten, die früh mit β -Blockern behandelt wurden [56, 57]. Die intravenöse Gabe von β -Blockern konnte die Sterblichkeit von Patienten reduzieren, die einer primären PCI unterzogen wurden und nicht bereits orale β -Blocker erhielten [58].

Hämodynamisch stabile Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom sollten früh mit intravenösen β -Blockern behandelt werden, gefolgt von einer oralen Dauertherapie, sofern β -Blocker nicht kontraindiziert sind oder schlecht toleriert werden. Kontraindikationen für β -Blocker sind Hypotension, Bradykardie, 2.- oder 3.-gradiger AV-Block, mäßige bis schwere Herzinsuffizienz und schweres Asthma. Ein β -Blocker sollte unabhängig davon gegeben werden, ob eine frühe Revaskularisationsbehandlung notwendig ist oder nicht.

Antiarrhythmika

Mit Ausnahme der oben genannten Empfehlung zur Behandlung mit β -Blockern gibt es keine Evidenz für den wirksamen prophylaktischen Einsatz von Antiarrhythmika bei ACS. Kammerflimmern ist die Ursache der meisten frühen Todesfälle bei ACS. Die Inzidenz von Kammerflimmern ist in den ersten Stunden nach Symptombeginn am höchsten [59, 60]. Dies erklärt, warum zahlreiche Studien mit dem Ziel des Nachweises eines prophylaktischen Effekts einer antiarrhythmischen Therapie durchgeführt wurden.

So wurden Lidocain, Magnesium, Disopyramid, Mexiletin und Verapamil hinsichtlich antiarrhythmischer Effekte bei prophylaktischer Gabe bei Patienten mit ACS untersucht [61, 62, 63]. Die Prophylaxe mit Lidocain reduziert zwar die Inzidenz von Kammerflimmern, kann aber die Sterblichkeit erhöhen [58]. Eine Routi-

nebehandlung mit Magnesium bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt reduziert die Sterblichkeit nicht [64]. Eine Arrhythmieprophylaxe mit Disopyramid, Mexiletin oder Verapamil, begonnen in den ersten Stunden eines ACS, reduziert die Sterblichkeit ebenfalls nicht [63]. Im Gegensatz dazu verminderten i.v. applizierte β -Blocker die Inzidenz von Kammerflimmern bei Patienten mit ACS [56, 57].

ACE-Hemmer

Orale ACE-Hemmer reduzieren die Sterblichkeit bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt mit und ohne frühe Reperfusionstherapie [65, 66]. Die günstigen Effekte sind am ausgeprägtesten bei Patienten mit Vorderwandinfarkt, Lungenstauung bzw. einer Ejektionsfraktion $<40\%$ [66]. ACE-Hemmer sollten dann nicht gegeben werden, wenn bei Aufnahme der systolische Blutdruck <100 mmHg ist bzw. eine bekannte Kontraindikation besteht [66]. Ein Trend zu einer höheren Sterblichkeit wurde gefunden, wenn die intravenöse ACE-Hemmer-Therapie innerhalb der ersten 24 h nach Symptombeginn einsetzte [67]. Die ACE-Hemmer-Therapie sollte deshalb oral innerhalb von 24 h bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt begonnen werden, ungeachtet dessen ob eine frühe Reperfusionstherapie geplant ist oder nicht. Dies gilt besonders für Patienten mit Vorderwandinfarkt, Lungenstauung oder Ejektionsfraktion $<40\%$. ACE-Inhibitoren sollten innerhalb der ersten 24 h nach Symptombeginn nicht intravenös gegeben werden. Patienten, die ACE-Inhibitoren nicht vertragen, sollten Angiotensin-II-Rezeptorenblocker erhalten.

Statine

Statine reduzieren die Inzidenz gravierender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse, wenn sie innerhalb weniger Tage nach Beginn der ACS-Symptomatik gegeben werden. Eine Statintherapie sollte innerhalb von 24 h nach Eintritt der Symptome eines ACS begonnen werden. Wenn Patienten bereits mit Statinen vorbehandelt wurden, sollte diese Therapie nicht unterbrochen werden [68].

Autor und Übersetzer

Prof. Dr. H. R. Arntz

Medizinische Klinik II, Charité,
Campus Benjamin Franklin,
Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin
E-Mail: hans-richard.arntz@charite.de

Interessenkonflikt: Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

1. Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M et al. (2000) Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 355: 688–700
2. Lowel H, Meisinger C, Heier M et al. (2002) Sex specific trends of sudden cardiac death and acute myocardial infarction: results of the population-based KORA/MONICA-Augsburg register 1985 to 1998. *Dtsch Med Wochenschr* 127: 2311–2316
3. European Society Cardiology (2000) Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 36: 959–969
4. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A et al. (2003) Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 24: 28–66
5. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW et al. (2004) ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 110: 588–636
6. Douglas PS, Ginsburg GS (1996) The evaluation of chest pain in women. *N Engl J Med* 334: 1311–1315
7. Solomon CG, Lee TH, Cook EF et al. (1989) Comparison of clinical presentation of acute myocardial infarction in patients older than 65 years of age to younger patients: the Multicenter Chest Pain Study experience. *Am J Cardiol* 63: 772–776
8. Kereiakes DJ, Gibler WB, Martin LH, Pieper KS, Anderson LC (1992) Relative importance of emergency medical system transport and the prehospital electrocardiogram on reducing hospital time delay to therapy for acute myocardial infarction: a preliminary report from the Cincinnati Heart Project. *Am Heart J* 123: 835–840
9. Canto JG, Rogers WJ, Bowlby LJ, French WJ, Pearce DJ, Weaver WD (1997) The prehospital electrocardiogram in acute myocardial infarction: is its full potential being realized? National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *J Am Coll Cardiol* 29: 498–505
10. Aufderheide TP, Hendley GE, Thakur RK et al. (1990) The diagnostic impact of prehospital 12-lead electrocardiography. *Ann Emerg Med* 19: 1280–1287
11. Foster DB, Dufendach JH, Barkdoll CM, Mitchell BK (1994) Prehospital recognition of AMI using independent nurse/paramedic 12-lead ECG evaluation: impact on in-hospital times to thrombolysis in a rural community hospital. *Am J Emerg Med* 12: 25–31
12. Millar-Craig MW, Joy AV, Adamowicz M, Furber R, Thomas B (1997) Reduction in treatment delay by paramedic ECG diagnosis of myocardial infarction with direct CCU admission. *Heart* 78: 456–461
13. Brinfield K (1998) Identification of ST elevation AMI on prehospital 12 lead ECG; Accuracy of unaided paramedic interpretation. *J Emerg Med* 16: 22
14. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B et al. (1996) Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 335: 1342–1349
15. Schuchert A, Hamm C, Scholz J, Klimmek S, Goldmann B, Meinertz T (1999) Prehospital testing for troponin T in patients with suspected acute myocardial infarction. *Am Heart J* 138: 45–48
16. Rawles JM, Kenmure AC (1976) Controlled trial of oxygen in uncomplicated myocardial infarction. *BMJ* 1: 1121–1123
17. 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. *Lancet* 2: 349–360
18. Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI et al. (1995) Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 26: 313–318
19. Freimark D, Matetzky S, Leor J et al. (2002) Timing of aspirin administration as a determinant of survival of patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Am J Cardiol* 89: 381–385
20. Husted SE, Kristensen SD, Vissinger H, Morn B, Schmidt EB, Nielsen HK (1992) Intravenous acetylsalicylic acid – dose-related effects on platelet function and fibrinolysis in healthy males. *Thromb Haemost* 68: 226–229
21. 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
22. 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
23. The GUSTO investigators (1993) An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 329: 673–682
24. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML (1996) Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 348: 771–775
25. De Luca G, van't Hof AW, de Boer MJ et al. (2004) Time-to-treatment significantly affects the extent of ST-segment resolution and myocardial blush in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Eur Heart J* 25: 1009–1013
26. 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

27. Welsh RC, Goldstein P, Adgey J et al. (2004) Variations in pre-hospital fibrinolysis process of care: insights from the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic 3 Plus international acute myocardial infarction pre-hospital care survey. *Eur J Emerg Med* 11: 134–140
28. Weaver W, Cerqueira M, Hallstrom A et al. (1993) Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy: the Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial (MITI). *JAMA* 270: 1203–1210
29. European Myocardial Infarction Project Group (EMIP) (1993) Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. The European Myocardial Infarction Project Group. *N Engl J Med* 329: 383–389
30. White HD (2000) Debate: Should the elderly receive thrombolytic therapy, or primary angioplasty? *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine* 1: 150–154
31. 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
32. 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
33. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D et al. (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
34. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S et al. (2003) Impact of time to treatment on mortality after pre-hospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 108: 2851–2856
35. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G (2003) Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation* 108: 1809–1814
36. Scheller B, Hennen B, Hammer B et al. (2003) Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 42: 634–641
37. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A et al. (2004) Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet* 364: 1045–1053
38. 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
39. Hochman JS, Sleeper LA, White HD et al. (2001) One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 285: 190–192
40. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP et al. (1999) Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 100: 1593–1601
41. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP et al. (1997) A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 337: 447–452
42. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V et al. (2004) Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 292: 89–96
43. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM et al. (2004) Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 292: 45–54
44. Van de Werf FJ, Armstrong PW, Granger C, Wallentin L (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
45. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW et al. (2003) Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 108: 135–142
46. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ et al. (2002) Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 359: 189–398
47. Simoons ML (2001) Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 357: 1915–1924
48. Topol EJ (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
49. Montalescot G, Borentain M, Payot L, Collet JP, Thomas D (2004) Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 292: 362–366
50. van't Hof AW, Ernst N, de Boer MJ et al. (2004) Facilitation of primary coronary angioplasty by early start of a glycoprotein 2b/3a inhibitor: results of the ongoing tirofiban in myocardial infarction evaluation (On-TIME) trial. *Eur Heart J* 25: 837–846
51. CAPRIE Steering Committee (1996) A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 348: 1329–1339
52. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK (2001) Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 345: 494–502
53. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ et al. (2001) Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 358: 527–533
54. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd et al. (2002) Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 288: 2411–2420
55. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al. (2005) Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 352: 1179–1189
56. The MIAMI Trial Research Group (1985) Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI): a randomised placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 6: 199–226
57. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group (1986) Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 2: 57–66
58. Halkin A, Grines CL, Cox DA et al. (2004) Impact of intravenous beta-blockade before primary angioplasty on survival in patients undergoing mechanical reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 43: 1780–1787
59. Campbell RW, Murray A, Julian DG (1981) Ventricular arrhythmias in first 12 hours of acute myocardial infarction: natural history study. *Br Heart J* 46: 351–357
60. O'Doherty M, Tayler DI, Quinn E, Vincent R, Chamberlain DA (1983) Five hundred patients with myocardial infarction monitored within one hour of symptoms. *BMJ* 286: 1405–1408
61. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD (1993) Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. *JAMA* 270: 1589–1595
62. Sadowski ZP, Alexander JH, Skrabucha B et al. (1999) Multicenter randomized trial and a systematic overview of lidocaine in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 137: 792–798
63. McAlister FA, Teo KK (1997) Antiarrhythmic therapies for the prevention of sudden cardiac death. *Drugs* 54: 235–252
64. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group (1995) A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 345: 669–685
65. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M et al. (2002) Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 360: 1037–1043
66. ACE Inhibitor MI Collaborative Group (1998) Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation* 97: 2202–2212
67. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H (1992) Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II. *N Engl J Med* 327: 678–684
68. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Bohm M, White HD (2002) Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 105: 1446–1452