

Aus dem Thorax-Center (Vorstand: Prof. Dr. P. G. Hugenholtz) der Kardiologischen Abteilung der Erasmus-Universität Rotterdam, Holland

Thrombolyse-therapie beim frischen Myokardinfarkt

P. G. Hugenholtz, M. L. Simoons, P. W. Serruys, H. Suryapranata, F. Vermeer und J. Lubsen

Schlüsselwörter: Frischer Myokardinfarkt – Thrombolyse-therapie – koronare Herzkrankheit.

Key-words: Acute myocardial infarction – thrombolytic therapy – coronary heart disease.

Zusammenfassung: Basierend auf den geschilderten Daten werden folgende Richtlinien für die Anwendung einer thrombolytischen Therapie bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt vorgelegt:

Vorderwandinfarkt (mindestens 0,2 mV ST-Elevation in 2 oder mehr präkordialen Ableitungen): Positive Auswirkungen konnten bei allen Patienten gezeigt werden, die innerhalb von 2 Stunden nach Symptombeginn in das Spital eingeliefert worden waren, und bei Patienten mit großen Ischämiearealen (Gesamt-ST-Segment-Elevation 1,2 mV oder mehr), die innerhalb von 4 Stunden nach Symptombeginn eingeliefert worden waren. Der größte Vorteil wurde bei Patienten mit ausgedehnter Ischämie beobachtet, die innerhalb von 2 Stunden nach Symptombeginn eingeliefert worden waren. Bei Patienten, die innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn aufgenommen worden waren, blieb es unklar, ob der Vorteil das Risiko der Prozedur überwiegt, obwohl eine Reperfusion versucht werden kann, wenn eindeutige Zeichen einer stattfindenden Ischämie manifest sind.

Hinterwandinfarkt (mindestens 0,1 mV Segmentelevation in 2 oder mehreren inferioren Ableitungen): Vorteilhafteste Effekte erscheinen sehr wahrscheinlich bei Patienten, die innerhalb von 2 Stunden nach dem Symptombeginn mit Zeichen einer extensiven Ischämie eingeliefert wurden, wobei die Ischämie folgendermaßen definiert werden kann:

– Gesamt-ST-Segment-Ableitungen I, II, III, aVL, aVF, V5, V6 mit mehr als 0,6 mV oder

– Gesamt-ST-Segment-Abweichungen (Gesamt-ST-Segment-Senkungen in Abl. V1 bis V5, zugezählt zu der Gesamt-ST-Segment-Elevation) von mindestens 1,2 mV oder

– Vorliegen von mindestens 0,1 mV ST-Segment-Elevation in der Ableitung V4R, als Hinweis auf eine Beteiligung des rechten Ventrikels (33).

Bei allen anderen Patienten, die innerhalb von 6 Stunden nach dem Symptombeginn eingewiesen werden, scheint es unwahrscheinlich, daß eine Thrombolyse-therapie größere Vorteile bringen kann. Darüber hinaus rechtfertigt ein kleinerer Anfangserfolg, wenn überhaupt nachweisbar, kaum die Risiken der Intervention, wobei die Kosten der

akuten Koronarangiographie und anschließenden Vorgangsweisen gar nicht erwähnt werden sollten.

Bei Beachtung dieser aufgezeigten Richtlinien bei der ICIN-Studie wäre eine thrombolytische Therapie bei 325 Patienten von insgesamt 533 (61%) möglich gewesen, die tatsächlich in diese Studie aufgenommen wurden. Bei dieser Untergruppe von Patienten war die mittlere Lebenserwartung in der Kontrollgruppe 14,5 und 16,3 Jahre bei der Thrombolyse-therapiegruppe. Die jährlichen Gesamtkosten, die durch die Thrombolyse-therapie mit intrakoronarer Streptokinase entstanden waren, betragen pro Patient durchschnittlich 5000 Holländische Gulden.

Wert einer adjuvanten Pharmakotherapie: Die thrombolytische Therapie wurde in der vorliegenden Studie immer begleitet von einer unterstützenden Pharmakotherapie mit Plättchen-Aggregationshemmern, Heparin, oralen Antikoagulantien, Lidocain und Kortikosteroiden. Der Wert dieser adjuvanten Therapie ist nicht festgestellt worden. Der Gebrauch von Lidocain kann bevorzugt werden, um ventrikuläre Arrhythmien zu verhindern, die entweder durch die Reperfusion oder durch den Myokardinfarkt verursacht sind. Der Wert einer Kurzzeitkortikosteroidtherapie bleibt in Debatte, da die GISSI-Studie, in der keine Kortikosteroide gegeben worden waren, schwere allergische Reaktionen nach der Behandlung mit Streptokinase nur in 0,1% der Patienten gezeigt hatte. Das Hauptproblem liegt auf der Verhinderung von Reokklusionen durch die folgende Pharmakotherapie. Auch durch den Gebrauch von Plättchenaggregationshemmern, Heparin oder oralen Antikoagulantien wurde eine relativ hohe Re-Infarkttrate in der gegenwärtigen Studie beobachtet, besonders bei inferioren Infarkten. Studien, die die optimale Pharmakotherapie definieren sollen, um Reokklusionen nach erfolgreicher Thrombolyse zu verhindern, sind dringend notwendig. Die allgemeine Anwendung von thrombolytischen Agentien bei Patienten mit inferioren Infarkten wird von den Möglichkeiten abhängen, eine Reokklusion bei diesen Patienten zu verhindern.

Thrombolytic Agents in Early Myocardial Infarction – an Overview

Summary: In this overview the characteristics have been defined of those patients with acute myocardial infarction to whom early thrombolytic therapy would offer a major benefit. However, this concerns only the 20% of all patients who are admitted to the hospital with acute myocardial infarction within the specified time limit. It is still unclear whether later thrombolytic therapy with the newer agents might offer benefit to other patients with acute myocardial infarction. Presently, it seems unlikely that patients admitted to the hospital more than six hours after onset of symp-

Korrespondenzanschrift: Prof. Dr. P. G. Hugenholtz, Thorax-Center, Department of Cardiology, University Hospital, Erasmus University, Rotterdam, The Netherlands.

toms will benefit from any reperfusion strategy. Patients admitted up to 24 hours after onset of symptoms with symptomatic and extensive ischemia (usually located anteriorly) or with signs of cardiogenic shock constitute a group of high risk patients who might derive further benefit from late reperfusion (42).

It is likely that in the near future the new generation of thrombolytic agents (rt-PA, rscu-PA and APSAC) will become first choice for the intravenous initiation of thrombolytic therapy. Then, the indications for either acute or delayed angiography might be different from the present ones. Further cost/benefit analysis will certainly be required to assess the additional value of intracoronary thrombolysis and coronary angioplasty after intravenous administration of rt-PA, rscu-PA or APSAC. The required capacity of catheterization laboratories and facilities for coronary angioplasty and bypass surgery will depend on the results of those analyses. We expect however that the guidelines presented here will charge but little with other thrombolytic agents and that a stepwise approach including intravenous and possibly intracoronary treatment followed by coronary angioplasty in selected patients will ultimately be confirmed to be the optimal strategy.

Einleitung

Die beste Strategie für eine Reperfusion bei akuter Myokardischämie und beim akuten Myokardinfarkt wird durch folgenden Fall am besten dargestellt: Ein 60jähriger Techniker wurde in der Nacht mit Brustschmerzen in Ruhe verbunden mit Übelkeit und Schwitzen eingeliefert. Er war bis vor 5 Monaten noch ganz gesund gewesen, entwickelte dann jedoch eine Angina pectoris bei Anstrengungen. Trotz täglicher Gaben von 200 mg Atenolol, 80 mg Isosorbitdinitrat und 40 mg Nifedipin nahm die Frequenz der Angina-pectoris-Attacken zu, auch schon bei immer geringeren körperlichen Belastungen. Sie wurden jedoch rasch durch sublinguales Nitroglycerin gebessert. Neuerdings hatte er auch Angina pectoris in Ruhe, was er vorher nicht beobachtet hatte. Bei der Aufnahme in die Intensivstation reagierte die Angina pectoris nicht auf Nitroglycerin und Nifedipin sublingual. Der Blutdruck war 135/85 mm Hg, die Herzfrequenz 90/min und der Rhythmus regelmäßig. Der Patient hatte keine Symptome einer Herzinsuffizienz, und das Aufnahme-EKG zeigte eine größere Region eines akuten infero-posterioren Myokardinfarktes. Es wurde beschlossen, eine sofortige und "optimale" Reperfusion zu versuchen.

Der Patient erhielt eine Nitroglycerininfusion mit 100 µg/min und 500.000 EH Streptokinase i.v. über 15 min (Tab. 1). Er wurde in das Katheterlabor ohne Schmerzen gebracht, und zwar innerhalb einer Stunde seit seiner Aufnahme. In einer Dosierung von 2 mg/min wurde Lidocain i.v. verabreicht und eine Schrittmachersonde in den rechten Vorhof plaziert. 5000 EH Heparin wurden i.v. zusammen mit 250 mg Azetylsalizylsäure und 100 mg Prednisolon gegeben – ein Kortikosteroid, um eventuelle allergische Infekte der Streptokinase oder auch des Kontrastmediums zu reduzieren.

Die Koronarangiographie zeigte eine 90%ige Obstruktion der rechten Koronararterie mit einem schlechten "run off". Eine intrakoronare Streptokinaseinfusion in einer Dosis von 400 EH/min bis zu einer Gesamtdosis von 250.000 EH, gelöst in 500 ml physiologischer Kochsalzlösung, wurde vorge-

nommen, und zwar mit einer Flußrate von 8 ml/min. Eine Wiederholung der Kontrastmittelinjektion nach der Verabreichung der intrakoronaren Streptokinase zeigte eine schwerere Reststenose. Daher wurde die Koronararterie dilatiert, um einen adäquaten Durchfluß zu ermöglichen, und zwar mit 4 Dilatationen à 40 sek. Der Druckgradient nahm von 60 auf 16 mm Hg ab, die Stenose wurde von 95% auf weniger als 50% reduziert. Linksventrikulangiogramme in 2 Ebenen zeigten eine Hypokinesie der inferior-posterioren Wand mit einer globalen Ejektionsfraktion von 38%. Nach Rückverlegung in die Intensivstation wurde versucht, einen optimalen hämodynamischen Status zu erzielen, der durch eine leichte Sedierung, Einstellung der Herzfrequenz zwischen 60 und 90/min und einem systolischen Druck zwischen 100 und 140 mm Hg und einem Pulmonalkapillardruck unter 12 mm Hg lag. Betablocker, Diuretika, Vasodilatoren oder positiv-inotrope Substanzen wurden angewandt, um diesen Zustand zu erreichen (Tab. 1).

Tab. 1.

time (hour)	HR (bpm)	SBP (mmHg)	PCW (mmHg)	CI (L/M ²)	Intervention
0	90	135/85			NTG + nifedipine S.L.
1	70	140/100			NTG 100 µg/min + SK 500.000 IU I.V. Lidocaine 2mg/min, Heparin 5000 IU I.V. Acetylsalicylic acid 250 mg, Diadreson F 100 mg I.V., Pacemaker, Coronary Angiographie SK 250.000 IU i.c. Coronary Dilatation, Complete Coronary + L.V. Angiography, Thermodilution Catheter.
2					
3					
4	90	137/82,102	10		
5	76	91/53,65			Lidocaine stop
6	75	118/69,87	6	3,3	Metoprolol 100 mg orally
7	82	128/78,95			
8	70	118/71,87	6		NTG infusion 72 µg/min
9					
10	78	125/70,89	7		
11					Metoprolol 100 mg orally
12	81	131/72,93	10		
13					
14	74	131/71,92	9	3,3	NTG infusion 57 µg/min
15					
16	82	128/72,92	9		NTG infusion 43 µg/min
17					NTG infusion 36 µg/min Metoprolol 100 mg + Hydralazine 25 mg, orally.
18	82	163/92,120	6		NTG infusion 29 µg/min
19					
20	83	159/84,113	14	3,8	NTG infusion stop. Hydralazine 25 mg orally.
21					
22	81	135/75,96	6		
23					
24	77	134/68,91	7	3,9	

HR=heartrate; SBP=systemic Bloodpressure:systolic/diastolic,mean; PCW=pulmonary capillary wedge pressure; CI=Cardiac index; NTG=Nitroglycerin; SK= Streptokinase

Die maximalen CPK- und Alpha-HBDH-Werte waren 389 EH/l (normal unter 50 EH/l) bzw. 327 EH/l (normal unter 50 EH/l). Alle anderen Laborwerte und das Blutbild waren innerhalb normaler Grenzen. Der Zustand des Patienten besserte sich während der nächsten Tage des Krankenhausaufenthaltes, und vor seiner Entlassung, 2 Wochen später, wurde die Herzkatheteruntersuchung wiederholt. Die rechte Koronararterie zeigte eine Reststenose von unter 50%, trotz Hypokinesie der infero-posterioren Wand kontrahierte der übrige linke Ventrikel gut, die globale Ejektionsfraktion betrug 46%. Obwohl eine deutliche Verbesserung der globalen Ejektionsfraktion vorlag (von 38 auf 46%), erhob sich die Frage, ob dieser Unterschied durch eine Rettung bedrohten Myokards zustande gekommen war.

Im Bemühen, diese Frage zu beantworten, wurde ein linksventrikulärer Funktionstest analysiert, und zwar von einer 30 Grad rechts-anterior schrägen Projektion mit einem automatischen Draht-Endokard-Kontur-Dedektor. Die Abbildung 1 zeigt anschaulich das Ausmaß der Besserung der regionalen Myokardfunktion der Infarktzone.

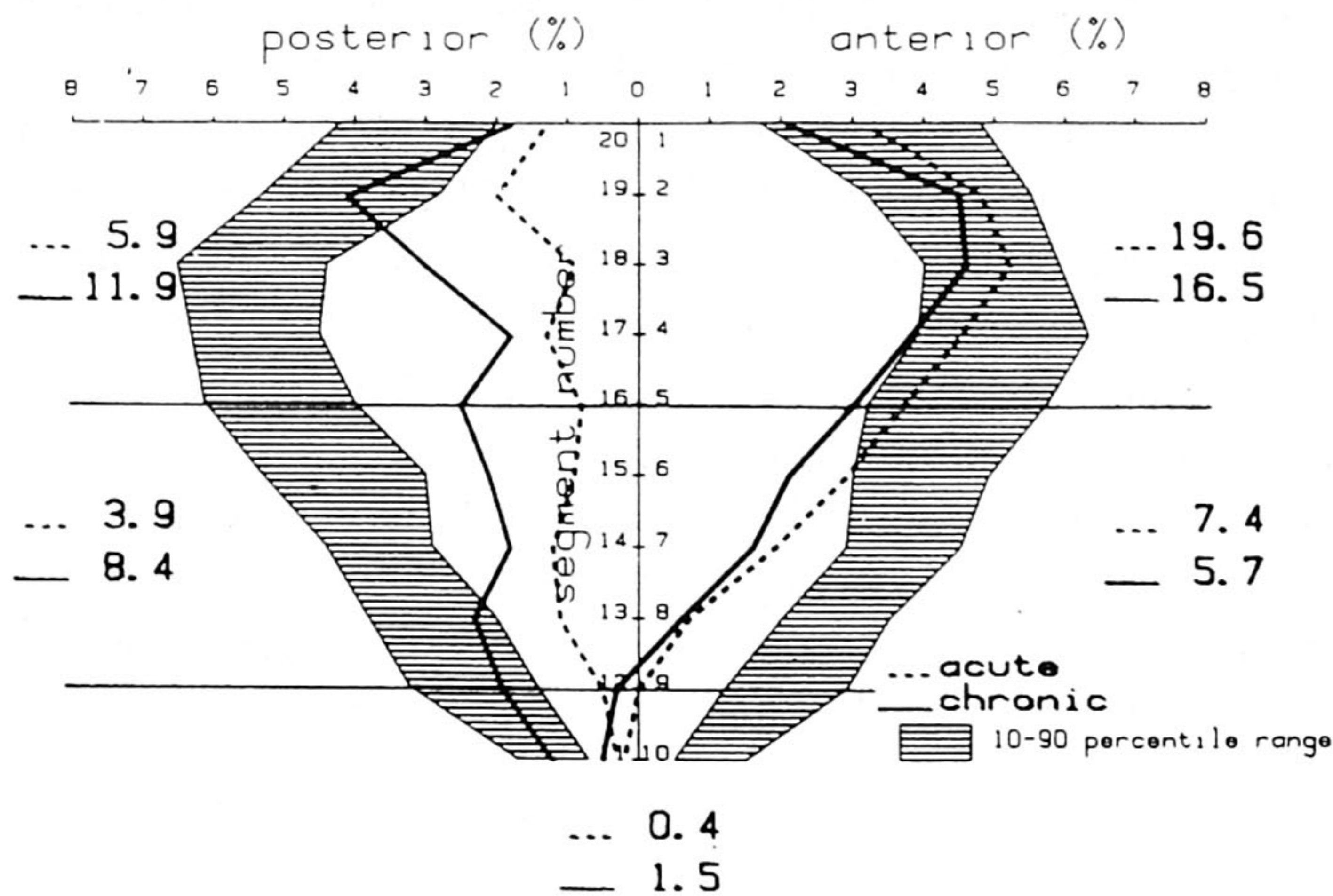


Abb. 1. Sequentielle Änderungen des regionalen Beitrages zur globalen Ejektion vom akuten Stadium (bei Aufnahme: punktierte Linie) bis zum chronischen (vor der Entlassung: durchgezogene Linie). Die schattierten Areale zeigen die normale Breite des regionalen Beitrages zur globalen Ejektionsfraktion (anterobasal = Segment 1 bis 5, anteroapikal = Segment 5 bis 9, Apex = Segment 9 bis 12, inferoapikal = Segment 12 bis 16 und inferobasal = Segment 16 bis 20). Die Besserung der globalen Ejektionsfraktion konnte auf eine signifikante Verbesserung der regionalen Myokardfunktion der (posterioren) Infarktzone zurückgeführt werden, sogar nach Verschwinden der kompensatorischen Aktionen der anfangs erhöhten Funktion der nichtinfarzierten Zone (anterior).

Der Patient kam regelmäßig in ambulante Kontrollen. 1 Jahr später war er immer noch in einem sehr guten Zustand, ohne jegliche Beschwerden.

Untersuchungen mit intrakoronarer Streptokinase

Die Effekte einer thrombolytischen Therapie mit intrakoronarer Streptokinase (Tab. 2) wurden bisher in 7 randomisierten klinischen Studien untersucht (1-8). Obwohl eine erfolgreiche Rekanalisation eines verschlossenen Koronargefäßes in 60 bis 80% der Patienten beobachtet worden war, hatte die Mehrzahl dieser Studien keine signifikanten Einschränkungen der Infarktgröße oder auch eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion oder aber auch eine Reduktion der Mortalität gezeigt (Tab. 2).

Tab. 2. Randomisierte klinische Studien mit intrakoronarer Streptokinase.

Study	n		treatment delay (min)	recanalisation rate (%)	limitation infarct size	LVEF (%)			duration of follow-up (months)	mortality (%)		
	C	T				C	T	p		C	T	RD(95% CI)
Anderson	26	24	240	75	40%	39	47	0.04	18	19	8	-11(-30, 8)
ICIN	264	269	195	79	30%	47	53	0.0001	26	19	11	-8(-13, -1)
Kennedy	116	134	280	69	0	46	46	-	12	15	8	-7(-15, 1)
Khaja	20	20	300	60	-	49	51	-	10	20	5	-15(-35, 5)
Leiboff	18	22	240	69	-	40	43	-	11	6	9	+3(-13, 20)
Raizner	35	29	330	72	-	54	46	-	14 days	6	14	+8(-7, 23)
Rentrop	61	63	350	74	-	-	-	-	6	10	21	+11(-2, 23)

Abbreviations: C: control group; T: thrombolysis group; min: minutes; LVEF: left ventricular ejection fraction; RD (95% CI): risk difference with 95% confidence interval.

Diese Diskrepanz mit den Ergebnissen der ICIN-Studie (interuniversitäre kardiologische Institute der Niederlande) (9-15) kann durch Unterschiede in der Patientenzahl (533 Patienten), durch rascheren Behandlungsbeginn (durchschnittlich 202 min, und immer innerhalb von 4 Stunden) und Ausschlusskriterien (Patienten unter 70 Jahre) erklärt werden. In der Western-Washington-Trial-Studie, der zweitgrößten mit 250 Patienten, lag der Behandlungsbeginn bei durchschnittlich 280 min nach der Aufnahme, und Patienten mit frischen Q-Zacken wurden von der Studie exkludiert wie auch solche, die eine Behandlung für Herzschwäche erhalten hatten. Diese Studie umfaßte nämlich auch Patienten, die keinen Nutzen aus einer thrombolytischen Therapie bekommen konnten in Hinblick auf unsere Analyse, wie z. B. Patienten mit kleinen Ischämie zonen, die später als 2 Stunden nach dem Beginn von Symptomen eingewiesen worden waren, während Patienten mit einer extensiven Ischämie mit Ausbildung frischer Q-Zacken, die durch eine thrombolytische Therapie Nutzen gehabt hätten, ausgeschlossen worden waren. In der Western-Washington-Trial-Untersuchung wurden auch keine Unterschiede in Hinblick auf die Infarktgröße - gemessen durch Thalliumdarstellung in einer Untergruppe von Patienten - oder in Hinblick auf die linksventrikuläre Ejektionsfraktion in beiden Gruppen beobachtet. Allerdings war die Einjahresmortalität in der Thrombolysegruppe geringer (11% gegenüber 19% in der Kontrollgruppe, also der Risikounterschied -8%), obwohl dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war ($p = 0,08$). Die Studien von Khaja (3), Leiboff (4), Raizner (5) und Rentrop (6) umfassen auch relativ wenig Patienten und keine signifikanten Unterschiede bei der linksventrikulären Ejektionsfraktion oder der Mortalitätsrate. Andererseits wurden in den Studien von Anderson (7, 8) 50 Patienten mit einer mittleren Behandlungsverzögerung von 240/min mit aufgenommen.

Intrakoronare Streptokinase führte zu einer höheren Ventrikelejektionsfraktion, verglichen mit Kontrollen und einer Mortalitätsreduktion nach 18 Monaten nach Beobachtung (Risikodifferenz -11%) - diese letztere Differenz war statistisch nicht signifikant, im Hinblick auf die geringe Zahl von Patienten in dieser Studie.

Studien mit intravenöser Streptokinase

Eine Übersicht über das Ergebnis solcher Untersuchungen wurde kürzlich von Yusuf et al. (16) vorgelegt. Die meisten der früheren Untersuchungen mit i.v. Streptokinase zeigten keine signifikante Reduktion in Hinblick auf Mortalität und Öffnungsrate. Infarktgröße und linksventrikuläre Funktion

wurden allerdings nicht untersucht. Das negative Resultat dieser Untersuchungen kann durch die Tatsache erklärt werden, daß Patienten bis zu 48 Stunden nach Beginn der Initialsymptome eingeschlossen worden waren, die Relationen zwischen Behandlungsverzögerung und Mortalitätsreduktion wurden allerdings nicht untersucht. In dieser Übersicht kombinierte Yusuf die Daten von allen publizierten randomisierten Untersuchungen mit i.v. Streptokinase und zog daraus den Schluß, daß die Frühmortalität bis zu 15 bis 20% reduziert hätte werden können. Jedoch sind diese Rückschlüsse schwierig zu interpretieren, da niemand die gleiche Reaktion auf thrombolytische Therapie in allen Gruppen von Patienten erwarten kann, die bis zu 48 Stunden nach dem Symptombeginn eingeliefert worden waren. So beantwortet diese Übersicht nicht die Frage, welche Patienten mit akutem Myokardinfarkt möglicherweise Nutzen haben von einer i.v. Streptokinasetherapie, wie das in späteren Studien auch von unserem Zentrum gezeigt werden konnte (9-16). Die ersten groß angelegten überzeugenden Resultate einer Effektivität der i.v. Streptokinase kamen von der GISSI-Studie (17) (Tab. 3), in welche 11.712 Patienten eingeschlossen worden waren und eine Reduktion der Mortalität durch die Behandlung mit 1,5 Mio EH Streptokinase i.v. beobachtet werden konnte. Die Spitalmortalität in der Kontrollgruppe betrug 13% ($p = 0,0002$). Die Mortalitätsreduktion wurde allerdings nur bei Patienten mit Vorderwandinfarkt beobachtet (14% in der Streptokinasegruppe gegenüber 18% in der Kontrollgruppe; $p = 0,0006$).

Bei Patienten mit inferiorem oder lateralem Infarkt war die Spitalmortalität nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Im Gegensatz zu den ICIN-Daten konnte kein Unterschied bei der Mortalität bei Patienten mit früherem Myokardinfarkt und bei Patienten der KILLIP-Klasse III oder IV zum Zeitpunkt der Aufnahme beobachtet werden. Analysen der Untergruppen zeigten klar, daß die größte Mortalitätsreduktion bei Patienten, die innerhalb von 6 Stunden randomisiert und behandelt worden waren, erzielt werden konnte, während ein Trend zu schlechteren Resultaten bei Patienten, die erst nach 9 Stunden randomisiert und behandelt worden waren, aufschien (Tab. 3). Nichttödliche Reinfarktionen ereigneten sich öfter in der Streptokinasegruppe (4%) als in der Kontrollgruppe (2%), während das Auftreten von Kammerflimmern (7% gegenüber 8% bei Kontrollgruppen) und von Symptomen einer Perikarditis (7% gegenüber 12% in der Kontrollgruppe) geringer war bei Patienten, die mit Streptokinase behandelt worden waren - Befunde, die ähnlich den Beobachtungen in der ICIN-Studie sind. Das Auftreten größerer Blutungen im Anschluß an eine Streptokinaseinfusion war sehr niedrig (0,3%), während zerebrovaskuläre Ereignisse sich in weniger als 1% der Patienten ereigneten, gleichmäßig verteilt auf die beiden Behandlungsgruppen. Späte Nachbeobachtungsdaten haben gezeigt, daß viele der anfänglichen Vorteile verloren gingen, da keine systematischen Bemühungen für eine Revaskularisation vorgenommen worden waren (18).

In der ISAM-Studie (19, 20), in die 1741 Patienten aufgenommen worden waren, resultierte die Behandlung mit i.v. Streptokinase (1,5 Mio EH) innerhalb von 6 Stunden nach Beginn der Symptome in einer 9%-Limitation der Enzyminfarktgröße, gemessen mittels des Areals unter der CKMB-Kurve. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, gemessen 20

Tab. 3. Effekte von i.v. (GISSI-Studie) im Vergleich zur intrakoronaren (ICIN-Studie) Streptokinase auf die Frühmortalität.

GISSI	time to randomisation	in hospital mortality (%)		
		C	T	RD (95% CI)
	< 3 hours	12	9	-3 (-4, -1)
	3-6 hours	14	12	-2 (-5, 0)
	6-9 hours	14	13	-1 (-5, 2)
	9-12 hours	14	16	+2 (-4, 8)
	All	13	11	-2 (-3, -1)

ICIN	time to hospital admission	14 days mortality (%)		
		C	T	RD (95% CI)
	< 2 hours	11	5	-6 (-12, -1)
	2-4 hours	6	6	0 (-9, 9)
	All	10	5	-5 (-9, 0)

Abbreviations: C: control group; T: allocated to thrombolytic therapy RD (95% CI) = risk difference with 95% confidence interval.

bis 30 Tage nach dem akuten Infarkt mittels Kontrastangiographie, war in der Streptokinasegruppe höher (im Mittel 57%) als in der Kontrollgruppe (54%, $p = 0,05$).

Die Mortalität mit einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 21 Monaten betrug in der Streptokinase- 14% und in der Placebogruppe 16%, ein Unterschied, der die gleiche Größe aufweist, wie sie in der GISSI-Studie beobachtet worden war, die aber nicht statistisch signifikant ist im Hinblick auf die kleinere Patientengruppe in dieser Studie. Eine Reduktion der Mortalität durch i.v. Streptokinase wurde nur bei Patienten beobachtet, die einen inferioren Erstinfarkt hatten, mit dem größten Unterschied bei Patienten, die innerhalb der ersten 3 Stunden nach Beginn ihrer Symptome behandelt worden waren. Die Reinfarktraten waren in den beiden Behandlungsgruppen gleich, sowohl bei Patienten mit Vorderwandinfarkt (5% während 7 Monaten) - aber nichttödliche Reinfarkte ereigneten sich öfter nach einer Behandlung mit Streptokinase - als auch bei Patienten mit einem inferioren Infarkt (8% gegenüber 4% in der Kontrollgruppe).

Kürzlich wurden auch die Zwischenberichte von der 2. internationalen Studie des Infarktüberlebens (ISIS-2) (21) publiziert. In dieser Studie waren 20.000 Patienten mit akutem Myokardinfarkt mit weniger als 24 Stunden Dauer aufgenommen. In einer Untergruppe von 4000 Patienten, die innerhalb von 4 Stunden nach Symptombeginn behandelt worden waren, lag die Spitalmortalität in der Placebogruppe bei 12% und bei solchen, die mit i.v. Streptokinase (1,5 Mio EH) behandelt worden waren, bei 8%. Patientenaufnahmen in diese Studie sind immer noch im Gange, trotz der beobachteten Reduktion der Mortalität von ungefähr 30%.

Wenn man die Resultate dieser Untersuchungen vergleicht, dann wird es klar, daß die intrakoronare Applikation der intravenösen überlegen ist. Das wird am besten durch einen Vergleich der Resultate der GISSI-Studie und der ICIN-Studie gezeigt: In der ICIN-Studie war die Spitalmortalität innerhalb von 14 Tagen 10% und in der Kontrollgruppe 5%. Bei allen Patienten, die der Therapie mit intrakoronarer Streptokinase unterzogen worden waren, lag eine Risikodifferenz von 5% vor, während in der GISSI-Studie diese Zahlen 13 in der Kontrollgruppe bzw. 11% in der Streptokinasegruppe betragen - eine Risikodifferenz von -2% (Tab. 3). Diese Unterschiede werden noch deutlicher, wenn man die Untergruppe betrachtet, die innerhalb von 2 bis 3 Stunden behandelt worden war. Tod im Spital wurde bei 1

von 20 Patienten, die mit intrakoronarer Streptokinase behandelt worden waren, verhindert und bei 1 von 50 Patienten, die mit i.v. Streptokinase behandelt worden waren. Auch wenn man Patienten in der GISSI-Studie, die innerhalb von 3 Stunden nach Symptombeginn randomisiert worden waren (Risikodifferenz -3%), mit Patienten in der ICIN-Studie vergleicht, die in das Spital innerhalb von 2 Stunden nach Symptombeginn eingeliefert worden waren (Risikodifferenz -6%) - ein größerer Nutzen wurde durch eine Behandlung mit intrakoronarer Streptokinase erzielt als mit einer Behandlung durch i.v. Streptokinase.

Studien mit neueren thrombolytischen Medikamenten

Eine Eröffnung der Koronararterie, die in Beziehung zum Infarktareal steht, kann mittels i.v. Applikation von rekombinantem Gewebsplasminogenaktivator (rt-PA) erreicht werden, und zwar bei 60 bis 70% der Patienten mit akutem Myokardinfarkt - was beträchtlich höher ist als die 40- bis 60%-Eröffnungsrate nach i.v. Streptokinase (22-26) (Tab. 4). Eine rt-PA-Infusion verursacht eine geringere Depression des Fibrinogens mit einer Tendenz zu geringeren Blutungskomplikationen als i.v. Streptokinase. Inzwischen sind aber mehr Fälle einer abrupten Fibrinogensenkung bekannt geworden. Die Effizienz von anisoylierten Plasminogen-Streptokinase-Activator-Complex (APSAC) bei der Wiedereröffnung verschlossener Koronararterien wurde in kleinen Untersuchungsreihen nachgewiesen (27-29), aber größere randomisierte Studien müssen noch gefordert werden, bevor seine Verwendung empfohlen werden kann. Kürzlich wurden vielversprechende Resultate mit rekombinantem Einzelkettenurokinase-Plasminogenaktivator berichtet (30, 31) und mit akuter PTCA, die nach der Perforation des Thrombus mit einem Führungsdraht ohne Verwendung thrombolytischer Agentien durchgeführt worden war (32). Größere Studien sind gegenwärtig in Europa im Gange, um den relativen Wert der verschiedenen thrombolytischen Agentien und Prozeduren, die vorhin erwähnt wurden, zu bewerten, besonders in Kombination von rt-PA und PTCA.

Welche Patienten sind Kandidaten für eine thrombolytische Behandlung?

Es ist augenscheinlich, daß das Intervall zwischen dem Beginn des Myokardinfarktes und der Einleitung einer thrombolytischen Therapie die Effizienz für eine Reperfusion der Infarktgröße, der linksventrikulären Funktion und der Mortalität bestimmt.

Untersuchungen mit einem großen Zeitfenster zwischen Symptombeginn und Behandlung zeigten negative Resultate, wenn die thrombolytische Therapie mit einer konventionellen verglichen wurde (Tab. 2). Tatsächlich kann festgestellt werden, daß eine thrombolytische Therapie bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt nicht mehr indiziert ist, wenn die Behandlungsverzögerung 6 Stunden übersteigt. Unter all jenen Patienten, die innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn in die Studie, aufgenommen worden waren (GISSI- und ISAM-Studie) zeigten nur jene Patienten

Vorteile von einer thrombolytischen Therapie, die innerhalb von 3 Stunden nach Symptombeginn behandelt worden waren. Dies zeigte sich auch bei der ICIN-Studie, wenn das Myokard unter Risiko auch in Betrachtung gezogen worden war. Der größte Nutzen einer intrakoronaren Streptokinase - in Hinblick auf die Infarktgröße, linksventrikuläre Funktion und 3-Monate-Mortalität - wurde bei Patienten beobachtet, die innerhalb von 2 Stunden nach Symptombeginn in das Spital eingeliefert worden waren, und bei Patienten mit großen ischämischen Arealen, die durch ausgedehnte ST-Segmentelevation nachgewiesen worden waren, und die innerhalb von 4 Stunden nach Symptombeginn eingeliefert worden waren. Jedoch wurde eine Verbesserung der Langzeitüberlebensrate nur bei Patienten mit Vorderwandinfarkt beobachtet. Bei Patienten mit inferioren Infarkten war die Mortalität während der Langzeitbeobachtung anscheinend durch die thrombolytische Therapie allein nur in einem geringeren Ausmaß reduziert, in der ICIN-Studie 9% in der Thrombolysegruppe gegenüber 11% in der Kontrollgruppe über 1 Jahr Nachbeobachtung und in der ISAM-Studie 10% in der Thrombolysegruppe gegenüber 14% in der Kontrollgruppe nach einer mittleren Nachbeobachtung über 21 Monate. Das ist wahrscheinlich vor allem auf die hohe Inzidenz von Reinfarkten nach Thrombolyse bei diesen Patienten zurückzuführen.

Koronare Angioplastie

Sofortige koronare Angioplastie nach einer Perforation des Thrombus in der infarktbezogenen Koronararterie mittels Führungsdraht wurde von Rentrop et al. (34) als eine alternative Vorgangsweise gegenüber der thrombolytischen Therapie bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt vorgeschlagen. In einer kleinen Gruppe, von O'Neill et al. (32) berichtet, wurde bei 24 von 29 Patienten (83%) die Eröffnung der infarktbezogenen Arterie mittels dieser Methode erreicht (Tab. 3).

Die damit jedoch unumgänglich verbundene Verzögerung der Therapie wird diese Vorgangsweise auf Patienten beschränken, bei denen eine i.v. thrombolytische Therapie kontraindiziert ist.

Nach einer erfolgreichen oder versuchten Thrombolyse kann jedoch in der infarktbezogenen Koronararterie eine schwere Stenose zurückbleiben. Diese Arterie kann sich wieder verschließen und den initialen vorteilhaften Effekt einer Reperfusion zunichte machen. Tatsächlich wurden auch bei Patienten mit einer Reststenose von 70% oder darüber nach einer erfolgreichen Thrombolyse Reinfarkthäufigkeiten von über 30% während der 3jährigen Nachbeobachtungsperiode beobachtet, wobei die Reinfarktionen sich meistens innerhalb der ersten 3 Monate ereigneten. Der zusätzliche Wert einer koronaren Angioplastie bei solchen Patienten wurde von anderen berichtet (37, 38), und wurde auch in der ICIN-Studie herausgestellt. Koronare Angioplastie erschien bei beiden Patientengruppen von großem Wert, nämlich solchen mit Vorderwand- und mit inferioren Infarkten. Bei Patienten mit Vorderwandinfarkt waren die Wiederverschlußraten relativ niedrig (8% bei der

Tab. 4. Vergleich zwischen verschiedenen thrombolytischen Mitteln und Rekanalisationsmaßnahmen.

Study	n		thrombolytic agent		patency rate(%)		in hospital mortality(%)		bleeding complications
	I	R	I	R	I	R	I	R	
TIMI	99	115	rt-PA	Sk iv	60	40	5	8	more bleeding in Sk iv group
Verstraete	61	65	rt-PA	Sk iv	70	55	5	5	more bleeding in Sk iv group
Verstraete	64	65	rt-PA	placebo	61	21	1	6	more bleeding in rt-PA group
Williams	47	-	rt-PA	-	68	-	13	-	significant bleeding in 15 pts.
Been	50	-	APSAC	-	88	-	6	-	severe bleeding in 2 pts.
Kaspar	50	-	APSAC	-	64	-	4	-	minor bleeding in 18 pts.
Bonnier	42	43	APSAC	Sk ic	67	67	2	2	no significant bleeding
vd Werf	17	-	rsc-PA	-	76	-	6	-	no significant bleeding
O'Neill	29	27	PTCA	Sk ic	83	85	7	4	no bleeding reported

Abbreviations: n: number of patients; I: index group; R: reference group; rt-PA: recombinant tissue-type plasminogen activator; Sk: streptokinase; iv: intravenous; ic: intracoronary; rsc-PA: recombinant single chain urokinase-type plasminogen activator; APSAC: anisoylated plasminogen-streptokinase activator complex

2. Angiographie), Wiederverschluß kann aber zu einem ausgedehnten Vorderwandinfarkt führen; Patienten mit inferioren Infarkten hatten eine höhere Reokklusionsrate (28% bei der Zweitangiographie), aber das Risikoareal war durchschnittlich kleiner als bei Patienten mit Vorderwandinfarkten. Als Schlußfolgerung daraus sollte, wenn eine Akutangiographie nach einer erfolgreichen Thrombolyse nicht durchführbar ist - wegen eines mangelnden chirurgischen Bereitschaftsdienstes oder aus technischen Gründen -, eine Koronarangiographie durchgeführt werden, und zwar innerhalb der nächsten Tage, um die Eignung für eine elektive PTCA zu ermitteln (39, 40, 41). Wenn allerdings Symptome und Zeichen einer Ischämie wieder auftreten, sollte diese Intervention auf halbdringlicher Basis vorgenommen werden.

Empfehlungen

Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, für die zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine Thrombolysetherapie empfohlen werden kann (Tab. 5), beginnt die optimale Behandlung mit i.v. Verabreichung von Streptokinase (500.000 EH) (oder mit rt-PA, wenn verfügbar), und zwar so früh wie möglich, gewöhnlich unmittelbar nach der Spitalseinweisung, gefolgt von Akutangiographie und weiterer intravenöser oder intrakoronarer Gabe von Streptokinase oder rt-PA. Nur wenn Zeichen einer Reperfusion noch vor der Angiographie nachweisbar wurden, wie z. B. ein plötzliches Nachlassen des Brustschmerzes mit einem signifikanten Rückgang der ST-Hebung, kann die Angiographie später durchgeführt werden. Nur wenn nach einer intrakoronaren Thrombolyse eine Reststenose von 70% oder darüber in der infarktbezogenen Arterie mit einem schlechten Run off in das distale Koronararterienbett gesehen wird, wird eine sofortige PTCA empfohlen. Wenn eine Akut-PTCA nicht möglich ist oder auch die Akutangiographie nach der i.v. thrombolytischen Therapie nicht durchgeführt wurde, bleibt eine Koronarangiographie innerhalb der nächsten Tage indiziert, um den Patienten einer elektiven PTCA zuführen zu können.

Bedeutung dieser Empfehlungen für das Gesundheitswesen

Wenn diese Richtlinien der thrombolytischen Behandlung befolgt werden, so kann sie etwa 15 bis 25% aller Patienten, die mit akutem Myokardinfarkt ins Spital eingeliefert werden, empfohlen werden (40). Dann wird auch in großen holländischen Spitälern die Zahl der Patienten, die mit thrombolytischer Therapie behandelt werden, etwa 100 Patienten pro Spital und Jahr nicht überschreiten.

Sind Herzkatheterlabors 24 Stunden pro Tag verfügbar, dann wird die Gesamtarbeit für den technischen Stab nur mittelmäßig vergrößert. Die Kosten für diese gesteigerte Arbeitsleistung müssen in die Kosten-Nutzen-Analyse eingeschlossen werden. Der offensichtliche Vorteil einer thrombolytischen Therapie erfordert sicherlich zusätzliche Kosten, und zwar etwa 5000 holländische Gulden pro Jahr pro gewonnenen Lebens, auch in der gegenwärtigen Zeit, in der die Budgets, die für die Gesundheitsversorgung verfügbar sind, limitiert erscheinen. Jedoch werden viele Patienten mit akutem Myokardinfarkt in Gemeindespitäler eingeliefert, die nur eine begrenzte oder gar keine Möglichkeit für eine Akutangiographie haben. Aus diesem Grund hat Verstraete (41) vorgeschlagen, daß die i.v. thrombolytische Therapie "die einzige Möglichkeit wäre".

Darüber hinaus wird die Zahl der nachträglich durchzuführenden Herzkatheteruntersuchungen in nahegelegenen größeren Spitälern zu einer weiteren Steigerung der Arbeitsbelastung in den Herzkatheterlaboratorien dieser Spitäler führen, auch wenn in den kleineren Spitälern thrombolytische Therapie nur auf die i.v. Verabreichungsform beschränkt blieb. Die neue Generation effektiver thrombolytischer Medikamente (rt-PA, srcu-PA und APSAC) wird gegenwärtig in großen klinischen Studien untersucht, und vorläufige Berichte haben gezeigt, daß die i.v. Verabreichung dieser Medikamente immerhin doch zu einer Thrombolyse in einem höheren Prozentsatz von Patienten führt als dies gegenwärtig mit i.v. Streptokinase erreicht werden kann (Tab. 3). Einige Teilschnitte dieser Untersuchungen werfen zusätzlich die Frage auf, ob eine PTCA nach einer erfolgreichen Thrombolyse absolut notwendig ist und ob diese zusätzliche Vorgangsweise sofort durchgeführt werden muß oder einige Tage hinausgeschoben werden kann.

Fragen für die Zukunft und Zusammenfassung

In dieser Übersicht wurden die Charakteristika für Patienten mit akutem Myokardinfarkt dargestellt, für die eine frühe thrombolytische Therapie einen größeren Nutzen darstellen würde. Dies betrifft jedoch nur 20% aller jener Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die innerhalb des angegebenen Zeitlimits eingeliefert werden. Es ist immer noch unsicher, ob eine spätere thrombolytische Therapie mit den neueren Medikamenten einen Vorteil für andere Patienten mit akutem Myokardinfarkt bieten kann. Gegenwärtig scheint es unwahrscheinlich, daß Patienten, die mehr als 6 Stunden nach dem Beginn von Symptomen im Krankenhaus eingeliefert werden, von jeglicher Reperfusionstrategie Vorteile haben. Patienten, die bis zu 24 Stunden nach Sym-

Tab. 5. Richtlinien für die Indikation zu einer thrombolytischen Therapie bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt.

Infarktlokalisation	Einweisungszeit	Thrombolytische Therapie sollte erwogen werden bei Patienten mit
anterior *	unter 2 Stunden	alle Vorderwandinfarkte
	2 - 4 Stunden	große Vorderwandinfarkte, definiert als Gesamt-S-T-Elevation über 1,2 mV (Summe aus Abl. I, aVL, V ₁ - V ₆)
	4 - 6 Stunden	unbekannt, ev. nur wenn die Gesamt-ST-Elevation mehr als 1,2 mV beträgt
inferior **	unter 2 Stunden	große inferiore Infarkte, definiert als Gesamt-S-T-Elevation über 0,6 mV (Summe aus Abl. I, II, III, aVL, aVF, V ₅ , V ₆) Gesamt-S-T-Elevation oder -Senkung über 1,2 mV (Summe aus Abl. V ₁ bis V ₄) S-T-Elevation über 0,1 mV in V ₄ R
	2 - 6 Stunden	unbekannt - wenn geringe Vorteile die Risiken überwiegen
lateral/posterior	0 - 6 Stunden	unbekannt; geringe Vorteile möglich

* Vorderwandinfarkt, definiert als S-T-Segment-Elevation von über 0,2 mV in 2 oder mehr präekordialen Ableitungen

** Hinterwandinfarkt definiert als S-T-Segment-Elevation von über 0,1 mV in 2 oder mehr inferioren Ableitungen

ptomenbeginn mit symptomatischer und ausgedehnter Ischämie - normalerweise an der Vorderwand lokalisiert - oder mit Zeichen eines kardiogenen Schocks eingeliefert werden, stellen eine Patientengruppe mit hohem Risiko dar, die eventuell einen größeren Nutzen von einer späteren Reperfusion haben könnten (42).

Es ist sehr wahrscheinlich, daß in naher Zukunft die neue Generation thrombolytischer Medikamente (rt-PA, rscu-PA und APSAC) Medikamente der ersten Wahl für die i.v. Einleitung einer thrombolytischen Therapie sein werden. Dann wird die Indikation für entweder akute oder verspätete Angiographien anders sein als die gegenwärtige. Weitere Kosten/Nutzenanalysen werden sicherlich notwendig sein, um den zusätzlichen Wert einer intrakoronaren Thrombolyse und koronaren Angioplastie nach der i.v. Administration von rt-PA, rscu-PA oder APSAC nachzuweisen. Die erforderliche Kapazität der Herzkatheterlaboratorien und die Möglichkeiten für eine koronare Angioplastie und Bypasschirurgie werden von den Resultaten solcher Analysen abhängen. Wir erwarten jedoch, daß die Richtlinien, die wir hier dargestellt haben, nur wenig - verglichen mit anderen thrombolytischen Medikamenten - ändern werden und daß eine schrittweise Vorgangsweise, die eine i.v. und eventuell auch intrakoronare Behandlung, gefolgt von einer koronaren Angioplastie bei ausgewählten Patienten einschließt, schließlich als die optimale Strategie bestätigt werden kann.

Literatur

- (1) Kennedy, J. W., Ritchie, J. L., Davis, K. B., Fritz, J. K.: Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 309, 1477 (1983).
- (2) Kennedy, J. W., Ritchie, J. L., Davis, K. B., et al.: The Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 312, 1073 (1985).
- (3) Khaja, F., Walton, J. A., Brymer, J. F., et al.: Intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 308, 1305 (1984).
- (4) Leiboff, R. H., Katz, J. R., Wasserman, A. G., et al.: A randomized, angiographically controlled trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 53, 404 (1985).
- (5) Raizner, A. E., Tortoledo, F. A., Verani, M. S., et al.: Intracoronary thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a prospective, randomized, controlled trial. *Am. J. Cardiol.* 55, 301 (1985).
- (6) Rentrop, K. P., Feit, F., Blanke, H., et al.: Effects of intracoronary streptokinase and intracoronary nitroglycerin infusion on coronary angiographic patterns and mortality in patients with acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 311, 1457 (1984).
- (7) Anderson, J. L., Marshall, H. W., Bray, B. E., et al.: A randomized trial of intracoronary streptokinase in the treatment of acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 308, 1312 (1983).
- (8) Anderson, J. L., McIlvaine, P. M., Marshall, H. W., et al.: Long-term follow-up after intracoronary streptokinase for myocardial infarction: a randomized controlled study. *Am. Heart J.* 6, 1402 (1986).
- (9) Simoons, M. L., Serruys, P. W., Brand van den, M., et al.: Improved survival after early thrombolysis in acute myocardial infarction. *Lancet* 2, 578 (1985).
- (10) Verheugt, F. W. A., Eenige van, M. J., Wall van der, E. E., et al.: Bleeding complications of intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *Br. Heart J.* 54, 455 (1985).
- (11) Res, J., Simoons, M. L., Verheugt, F., et al.: Thrombolysis in acute myocardial infarction; hemodynamic effects in the CCU. *Circ.* 70 (II), 1318 (1985) (abstract).
- (12) Vermeer, F., Simoons, M. L., Lubsen, J.: Reduced frequency of ventricular fibrillation after early thrombolysis in acute myocardial infarction. *Lancet* 2, 1147 (1986).
- (13) Vermeer, F., Simoons, M. L., Bär, F. W., et al.: Which patients benefit most from early thrombolytic therapy with intracoronary streptokinase. *Circulation* 74, 1379 (1986).
- (14) Fioretti, P., Vermeer, F., Simoons, M. L., et al.: Limitation of scintigraphic infarct size and exercise induced ischemia after early thrombolysis. *Circulation* 74 (II), 506 (1986) (abstract).
- (15) Serruys, P. W., Simoons, M. L., Suryapranata, H., et al.: Preservation of global and regional left ventricular function after early thrombolysis in acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 7, 729 (1986).
- (16) Suryapranata, H., Serruys, P. W., Vermeer, F., et al.: Value of immediate coronary angioplasty following intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1987 (in press).
- (17) Gruppo Italiano per lo studio della streptochinase nell'infarcto miocardio (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 2, 397 (1986).
- (18) Tognoni, F.: Persönliche Mitteilung, Dallas, USA 1986.
- (19) The ISAM study group: A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM). *N. Engl. J. Med.* 314, 1465 (1986).
- (20) Schröder, R., Neuhaus, K., Leizorovicz, A., et al.: A prospective placebo-controlled double-blind multicenter trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM): long term mortality and morbidity. *J. Am. Coll. Cardiol.* 9, 197 (1987).
- (21) ISIS Steering Committee: Intravenous streptokinase given within 0-4 hours of onset of myocardial infarction reduces mortality in ISIS-2. *Lancet* 9, 502 (1987).
- (22) Schröder, R.: Systemic versus intracoronary streptokinase infusion of acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1, 1254 (1983).
- (23) TIMI study group: The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial: phase I findings. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1, 1254 (1983).
- (24) Verstraete, M., Bory, M., Collen, D., et al.: Randomised trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Lancet* 1, 842 (1985).
- (25) Verstraete, M., Brower, R. W., Collen, D., et al.: Double-blind randomised trial of intravenous tissue-type plasminogen activator versus placebo in acute myocardial infarction. *Lancet* 2, 965 (1985).
- (26) Williams, D. O., Borer, J., Braunwald, E., et al.: Intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction: a report from the NHLBI thrombolysis in myocardial infarction trial. *Circulation* 73, 338 (1986).
- (27) Been, M., De Bono, D. P., Muir, A. L., et al.: Clinical effects and kinetic properties of intravenous APSAC - anisoylated plasminogen-streptokinase activator complex (BRL 26921) in acute myocardial infarction. *Intern. J. Cardiol.* 11, 53 (1986).
- (28) Kaspar, W., Meinerts, T., Wollschlager, H., et al.: Coronary thrombolysis during acute myocardial infarction by intravenous BRL 26921, a new anisoylated plasminogen-streptokinase activator complex. *Am. J. Cardiol.* 58, 418 (1986).
- (29) Bonnier, J. J. R. M., Swart de, J. B. R. M., Hoffmann, J. J. M. L., et al.: Intravenous APSAC versus intracoronary streptokinase in the treatment of acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 9, 62A (1987) (abstract).
- (30) Collen, D., Stassen, J. M., Blaber, et al.: Biological and thrombolytic properties of proenzyme and active forms of human urokinase - III. Thrombolytic properties of natural and recombinant urokinase in rabbits with experimental jugular vein thrombosis. *Thromb. Haemost.* 52, 27 (1984).
- (31) Werf van den, F., Vanhacke, J., Geest de, et al.: Coronary thrombolysis with recombinant single-chain urokinase-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 74, 1066 (1986).
- (32) O'Neill, W., Timmis, G. C., Bourdillon, P. D., et al.: A prospective randomised clinical trial of intracoronary streptokinase versus coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 314, 812 (1986).
- (33) Bär, F. W., Res, J., Braat, S. H., et al.: Location of the coronary lesion and importance of lead V4R to predict success of thrombolytic therapy. (zur Veröffentlichung eingereicht).
- (34) Rentrop, P., Blanke, H., Wiegand, E., et al.: Wiedereröffnung verschlossener Kranzgefäße im akuten Infarkt mit Hilfe von Kathetern. *Dtsch. Med. Wschr.* 104, 1401 (1979).
- (35) Smalling, R. W., Nishikawa, A., Merhige, M. E., et al.: Intravenous tissue-type plasminogen activator followed by percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial infarction: acute and follow-up quantitative angiographic analysis. *Circulation* 74 (suppl. II), 23 (1986) (abstract).
- (36) Collins, G. J., Califf, R. M., Philips, H. R., et al.: Quantitative angiographic changes occurring within 24 hours and one week following treatment with tissue plasminogen activator in patients randomized to immediate and late angioplasty. *Circulation* 74 (suppl. II), 275 (1986) (abstract).
- (37) Topol, E. J., Califf, R. M., George, B. S., et al.: A multicenter randomized trial of intravenous recombinant tissue plasminogen activator and emergency coronary angioplasty for acute myocardial infarction: preliminary report from the TAMI trial. *Circulation* 74 (suppl. II), 23 (1986) (abstract).
- (38) Serruys, P. W., Wijns, W., Brand van den, M., et al.: Is transluminal coronary angioplasty mandatory after successful thrombolysis? *Br. Heart J.* 50, 257 (1983).
- (39) Hugenholtz, P. G.: Acute coronary artery obstruction in myocardial infarction: overview of thrombolytic therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 9, 100 (1987).
- (40) Murray, N., Lyons, J., Layton, C., et al.: What proportion of patients with myocardial infarction are suitable for thrombolysis? *Br. Heart J.* 57, 144 (1987).
- (41) Verstraete, M.: Intravenous administration of a thrombolytic agent is the only realistic therapeutic approach in evolving myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 6, 586 (1985).
- (42) De Feyter, P., Serruys, P. W., Soward, A., et al.: Coronary angioplasty for early postinfarction unstable angina. *Circulation* 74, 1365 (1986).