

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen
Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schömig)

Auswirkung mechanischer Reperfusion auf die Langzeit-Sterblichkeitsrate von Patienten mit
akutem Myokardinfarkt, welche sich 12 bis 48 Stunden nach Symptombeginn vorstellen:
ein randomisierter Vergleich

Christina Gertrud Wilczek

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E.J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. J. Mehilli
2. Univ.-Prof. Dr. A. Kastrati

Die Dissertation wurde am 16.08.2011 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 07.03.2012 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abbildungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
1 Einleitung	7
1.1 Epidemiologie	7
1.2 Therapie des Myokardinfarktes.....	8
1.2.1 Therapie des akuten Myokardinfarktes mehr als 12 Stunden nach Symptombeginn.....	9
1.2.2 Thrombolyse.....	10
1.2.3 Mechanische Reperfusion	10
1.2.4 Antithrombotische Therapie als Begleittherapie der PPCI	13
1.3 Ergebnisse der BRAVE-2-Studie 30 Tage nach Randomisierung	13
2 Zielsetzung.....	17
3 Methodik	18
3.1 Studienpopulation.....	18
3.1.1 Einschlusskriterien.....	20
3.1.2 Ausschlusskriterien.....	21
3.2 Studiendesign	23
3.3 Therapie	24
3.3.1 Gesamtes Patientenkollektiv	24
3.3.2 Interventionsgruppe	24
3.3.3 Abbruchkriterien für die Abciximabtherapie	25
3.3.4 Konservative Gruppe	25
3.3.5 Abbruchkriterien für den konservativen Arm	25
3.4 Studienendpunkt.....	26
3.5 Definitionen	26

3.6 Patientennachsorge.....	32
3.7 Statistische Analyse.....	33
4 Ergebnisse	34
4.1 Patienten - Charakteristika.....	34
4.2 Ergebnisse nach 30 Tagen	34
4.3 Klinische Ergebnisse nach vier Jahren	35
5 Diskussion.....	38
6 Schlussfolgerung	41
7 Zusammenfassung.....	42
8 Literaturverzeichnis.....	43
9 Danksagung.....	51

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Todesursachen 2008.....	7
Abbildung 2: Rettung von Myokard im Vergleich: PCI vs. Thrombolyse.....	11
Abbildung 3: Rekonstruktion: Rettung von Myokard in Abhängigkeit der Zeit	12
Abbildung 4: Kumulative Inzidenz von Tod, Reinfarkt oder Apoplex innerhalb der ersten 30 Tage nach Randomisierung.....	16
Abbildung 5: Studienprofil.....	19
Abbildung 6: Therapieschema.....	23
Abbildung 7: Überlebenskurven der beiden Studiengruppen.....	36

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Sekundäre Endpunkte der BRAVE-2-Studie.....	15
Tabelle 2: Baseline Charakteristika.....	22
Tabelle 3: klinische Ereignisraten 4 Jahre nach Randomisierung.....	37

Abkürzungsverzeichnis

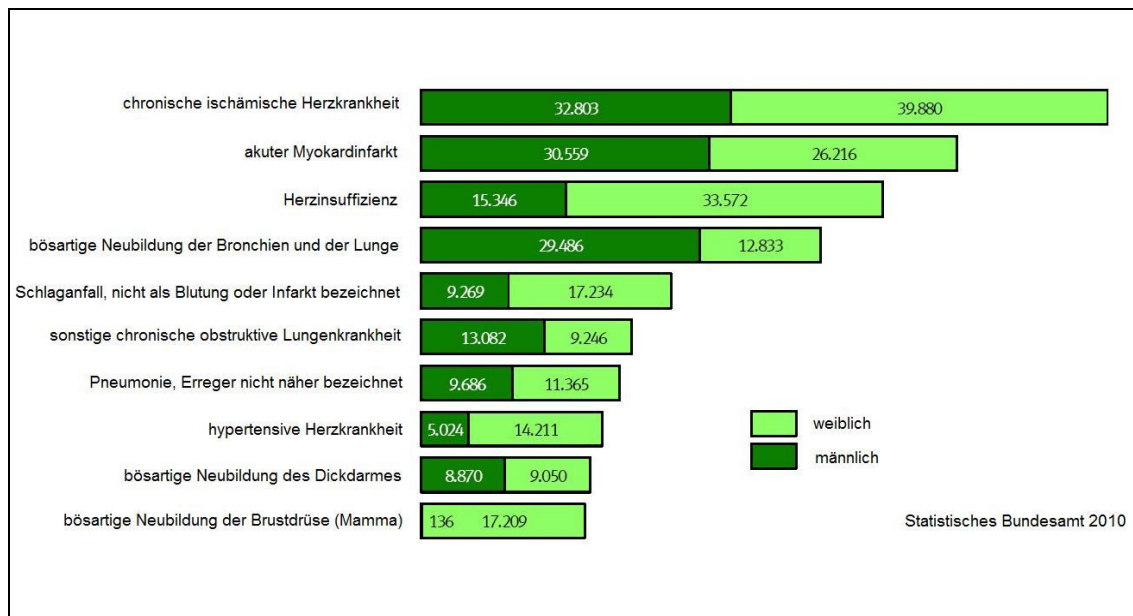
ADP	= Adenosindiphosphat
AMI	= akuter Myokardinfarkt
BMI	= Body-Mass-Index
EKG	= Elektrokardiogramm
GP IIb/IIIa	= Glykoprotein IIb/IIIa
HR	= Hazard Ratio
IRA	= infarct related artery: infarktspezifische Arterie
KHK	= koronare Herzkrankheit
LV	= linker Ventrikel
NMH	= niedermolekulares Heparin
NSTEMI	= nicht ST-Hebungs-Infarkt
NYHA	= New York Heart Association
PCI	= perkutane Koronarangiographie
PPCI	= primäre perkutane Koronarintervention
PTCA	= perkutane transluminale Koronarangiographie
Sestamibi	= Tc 99m-methoxyisobutylisonitrile
SPECT	= Single Photon Emissions Computertomographie
STEMI	= ST-Hebungsinfarkt
TIMI	= Thrombolysis in Myocardial Infarction
t-PA	= tissue Plasminogenaktivator
UFH	= unfraktioniertes Heparin

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

In deutschen Hausarztpraxen wurde 2008 bei mehr als der Hälfte aller Bundesbürger eine essentielle Hypertonie oder Störungen des Lipidstoffwechsels diagnostiziert (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2008). Welch schwerwiegende Folgen sich daraus für die Patienten selbst, aber auch für das gesamte Gesundheitssystem ergeben können, ist als Problem allgemein bekannt. Herz-Kreislaufkrankungen sind mit Abstand häufigste Ursache aller Todesfälle der westlichen Zivilisation. Von 844 439 Verstorbenen in Deutschland im Jahr 2008 ließ sich die Todesursache bei 356 729, also bei 42,24% der Todesfälle, auf Krankheiten des Kreislaufsystems zurückführen. Mit 56 775 Sterbefällen (6,72%) stellt der akute Myokardinfarkt nach der chronisch ischämischen Herzerkrankung die zweithäufigste Todesursache in Deutschland dar (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2008).

Abbildung 1: Todesursachen 2008



Diese Zahlen verdeutlichen die Dringlichkeit, bestmögliche Behandlungsstrategien für diese Herz-Kreislaufkrankung zu entwickeln. Durch verbesserte Therapieformen und - aufgrund von Forschungsergebnissen - erneuerte Leitlinien ist der Herzinfarkt als Todesursache bereits in den letzten Jahren leicht rückgängig (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2008).

1.2 Therapie des Myokardinfarktes

Beim akuten Myokardinfarkt kommt es durch eine Unterbrechung des koronaren Blutflusses zu einer Ischämie des Herzmuskels und nachfolgend zu einem Untergang der Kardiomyozyten.

Wichtigster Bestandteil der Therapie eines akuten Myokardinfarktes ist, dessen Ursache zu beseitigen, also wieder eine ausreichende Perfusion der Koronararterien herzustellen. Somit kann gefährdetes Myokard gerettet, die Pumpfunktion des Herzmuskels verbessert und die Überlebensrate gesteigert werden. Um dies zu erreichen, haben sich zwei verschiedene Behandlungsstrategien entwickelt: die medikamentöse Thrombolyse und die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA), bei welcher mithilfe eines Ballons das Gefäß rekanalisiert und in der Regel dann durch ein eingebrachtes Gitternetz, dem Stent, stabilisiert wird. Der große Vorteil dieser Methode ist, dass Diagnosesicherung und Therapie in einem stattfinden kann: Eine infarktverursachende Koronararterienokklusion kann visualisiert und in derselben Sitzung rekanalisiert werden. Zudem ist eine direkte Erfolgskontrolle möglich.

Welche positive Auswirkungen eine interventionelle Therapieform für Patienten hat, konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden (Schömig et al., 2000; Kastrati et al., 2002).

Mittlerweile existiert eine Reihe von antithrombotisch wirksamen Substanzen, welche die perkutane Koronarintervention in ihrer Wirksamkeit unterstützen.

So etablierte sich diese Methode, häufig in Kombination mit einer Stentimplantation, als Therapie des akuten Myokardinfarktes.

Um den Schaden am Myokard möglichst gering zu halten, müssen Therapiemaßnahmen so schnell wie möglich eingeleitet werden (Reimer et al., 1977). Dies gilt sowohl für eine Lysetherapie als auch für eine interventionelle Therapie. Das derzeitige Paradigma in der Reperfusionstherapie des akuten Myokardinfarktes lautet, dass der Nutzen einer Reperfusion sich auf die ersten 12 h nach Schmerzbeginn begrenzt (Schömig et al., 2006).

Im klinischen Alltag allerdings zeigt sich, dass bis zu 40% der Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt erst dann in der Klinik eintreffen, wenn dieses 12 Stunden Limit überschritten wurde (Barron et al., 1998). Die ASSENT-3 Studie konnte nachweisen, dass nur 27 % der Patienten innerhalb von 2 Stunden behandelt werden, unter einer Stunde ist der Anteil mit 3,2% nochmals geringer (Taher et al., 2004). Die Behandlungsstrategie der sog. „Late Presenters“ stellt somit ein großes Problem dar.

1.2.1 Therapie des akuten Myokardinfarktes mehr als 12 Stunden nach Symptombeginn

Die Patienten, welche erst nach einigen Stunden einen Arzt aufsuchen, zeigen meist atypische Initialbeschwerden. Dazu gehören insbesondere Diabetiker, Frauen, Ältere und Patienten mit Komorbiditäten und einem höheren kardiovaskulären Risikoprofil (Newby et al., 1996; de Luca et al., 2004). Die aktuellen Leitlinien der American Heart Association empfehlen für STEMI-Patienten, die sich später als 12 Stunden nach Beginn ihrer Beschwerden vorstellen, keine primäre perkutane Koronarintervention durchzuführen (Antman et al., 2008). Dieses 12 Stunden Limit entwickelte sich ursprünglich aus dem Grund, weil eine spätere Fibrinolyse die Mortalität nicht reduzierte, aber das Risiko eines hämorrhagischen Insultes vergrößerte (Estudio Multicentrico Estreptoquinasa Republicas de America del Sur Collaborative Group, 1993; Late Assessment of Thrombolytic Efficacy, 1993). Für Patienten, die klinisch oder elektrokardiographisch einen Hinweis für eine anhaltende Ischämie bieten, wird allerdings - laut Leitlinien der European Society of Cardiology - die Empfehlung, eine PPCI in Erwägung zu ziehen, favorisiert (Van de Werf et al., 2008). Uneinigkeit besteht jedoch immer noch bezüglich Patienten, die

erst spät im PCI-Zentrum eintreffen und klinisch und/oder kardiographisch keinen eindeutigen Nachweis eines andauernden Sauerstoffmangels des Herzmuskels liefern.

1.2.2 Thrombolyse

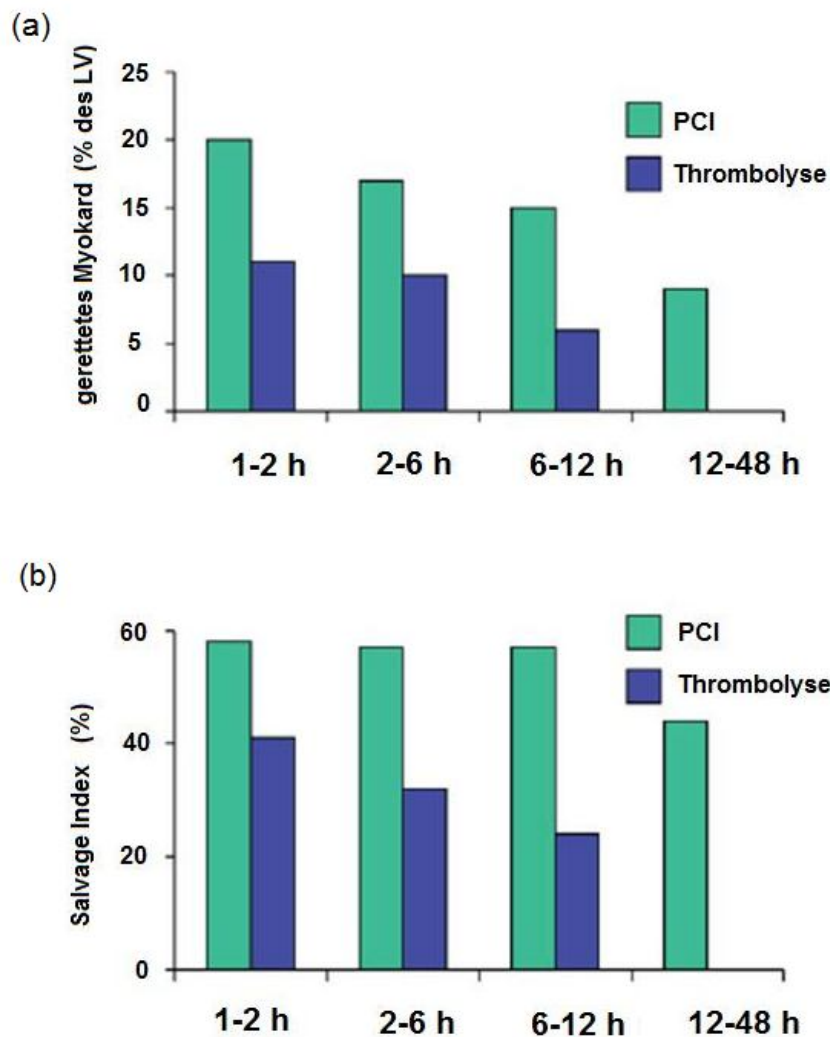
In verschiedenen Studien konnte bestätigt werden, dass eine Thrombolyse mit Streptokinase oder Alteplase bei Patienten mit einem ST-Hebungs-Infarkt Myokard retten und die Mortalität senken kann (Second International Study of Infarct Survival Collaborative Group, 1988; Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group, 1994; The GUSTO Investigators, 1993). Voraussetzung dafür ist aber, dass die Therapie so früh wie möglich und keinesfalls nach mehr als 12 Stunden durchgeführt wird. Die Forscher der TIMI Studie beispielsweise berichteten von einem Abfall des TIMI-Flusses Grad 3 von 45% bei einer Streptokinasegabe zwischen 2-4 Stunden auf 17% bei einer Gabe nach 6 Stunden (Chesebro et al., 1987). Also auch bei Therapiebeginn innerhalb der ersten 12 Stunden sinkt mit zunehmendem Zeitintervall die mögliche Rettung an Myokard deutlich (Kastrati et al., 2002). Der Faktor Zeit spielt bei dieser Therapieform folglich eine äußerst wichtige Rolle. Die EMERAS und die LATE Studie konnten darüber hinaus beweisen, dass eine thrombolytische Therapie, wenn sie erst zwischen 12 und 24 Stunden nach Schmerzbeginn zum Einsatz kommt, überhaupt keinen positiven Effekt mehr für die Patienten erbringt (Late Assessment of Thrombolytic Efficacy, 1993; Estudio Multicentrico Estreptoquinasa Republicas de America del Sur Collaborative Group, 1993). Diese Studienergebnisse bildeten die Grundlagen für die aktuellen Leitlinien der Reperfusionstherapien mittels Thrombolyse bei Patienten mit akutem Herzinfarkt.

1.2.3 Mechanische Reperfusion

Vergleicht man die Thrombolyse mit einer interventionellen Therapiestrategie, so wird deutlich, dass die Zeitabhängigkeit bei einer mechanischen Reperfusion eine deutlich geringere Rolle spielt. Die Stent versus Thrombolysis for Occluded coronary arteries in Patients with acute Myocardial Infarction (STOPAMI) Studie konnte

feststellen, dass mit zunehmendem Zeitintervall von Schmerz- bis Therapiebeginn der Anteil an gerettetem Myokard abnimmt, insbesondere bei diesen Patienten, welche eine thrombolytische Therapie erhalten. Bei denjenigen, die mit einer PCI behandelt werden, bleibt der sogenannte ‚salvage index‘ jedoch relativ konstant (Schömig et al., 2003).

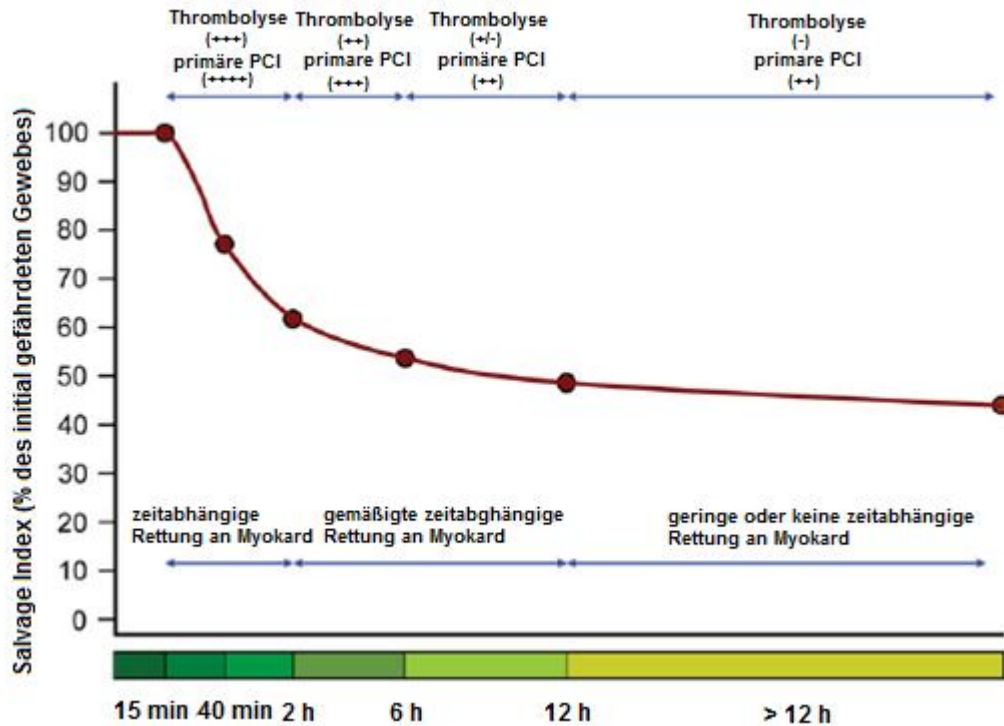
Abbildung 2: Rettung von Myokard im Vergleich: PCI vs. Thrombolyse
(nach Schömig et al., 2006)



(a) Gerettetes Myokard als Prozentangabe des linken Ventrikels (LV).

(b) Gerettetes Myokard als Proportion des initialen gefährdeten Gewebes, welches durch die Reperfusionstherapie gerettet werden konnte (Salvage Index).

Abbildung 3: Rekonstruktion: Rettung von Myokard in Abhängigkeit der Zeit (nach Schömig et al., 2006)



Der Beginn der Kurve bis zu 2 Stunden wurde anhand von Daten aus experimentellen Studien rekonstruiert. In den ersten 15 Minuten wird keine Nekrose beobachtet. 40 Minuten nach Koronarokklusion entwickelt sich der myokardiale Zelltod rapide und die Nekrose konfluiert (Reimer et al., 1977). Danach verlangsamt sich das Fortschreiten der Nekrose. Die Abschnitte der Kurve von 2 bis > 12 Stunden sind anhand von Daten, welche in szintigraphischen Studien gewonnen werden konnten, rekonstruiert (Schömig et al., 2003; Kastrati et al., 2004; Parodi et al., 2006).

++++, sehr effektiv; +++, effektiv; ++, mäßig effektiv; +/- unklar ob effektiv; -, nicht effektiv

1.2.4 Antithrombotische Therapie als Begleittherapie der PPCI

Ein großes Problem der Stentimplantation stellt jedoch die Stentokklusion dar. Erst durch den kombinierten Einsatz der Thienopyridine gelang es in den 90iger Jahren, die Reokklusionsraten entscheidend zu senken. Diese Medikamente binden an den P2Y₁₂-ADP-Rezeptor der Thrombozyten und blockieren diesen irreversibel. Dadurch wird eine weitere Thrombozytenaktivierung und -aggregation verhindert (Bhatt et al., 2003). Erst mit der Neubildung von Thrombozyten nach 5-7 Tagen wird die Wirkung dieser Medikamente wieder aufgehoben (Sharis et al., 1998).

Mit dem ersten Thienopyridin Ticlopidin hatte man ein Medikament zur Hand, dessen Wirkung erst nach 48 Stunden auftrat. Aus diesem Grund wurde nach Alternativen mit schnellerem Wirkungseintritt geforscht. Mit der Entwicklung der Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitoren hoffte man ein weiteres Medikament zur Verbesserung des klinischen Erfolgs der perkutanen Koronarintervention mit Stentimplantation gefunden zu haben (Schömig et al., 1996, Gawaz et al., 1996).

Die meisten Studiendaten beziehen sich auf den monoklonalen Antikörper Abciximab, durch dessen Fab-Fragment der Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor auf der Thrombozytenoberfläche irreversibel blockiert wird. Dadurch wird die Bindung der Thrombozyten mit prothrombotisch wirkenden Liganden, wie dem Fibrinogen, verhindert und somit die Thrombozytenaggregation gehemmt. In Studien konnte gezeigt werden, dass die zusätzliche Gabe von Abciximab während einer Koronarintervention die klinischen Ergebnisse von Patienten mit einem ST-Hebungs-Infarkt signifikant verbesserte (The EPISTENT Investigators, 1998; Neumann et al., 1998; Montalescot et al., 2001; Kandazari et al., 2004). Auch in Langzeitstudien konnte ein Benefit durch Abciximab nachgewiesen werden (ADMIRAL Investigators, 2005; de Luca et al., 2005; Montalescot et al., 2007). Da all diese Studien jedoch vor der Ära der dualen oralen antithrombozytären Therapie (Aspirin in Verbindung mit einem Thienopyridin) durchgeführt wurden, ist es nötig geworden, den Nutzen eines Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitors bei STEMI-Patienten in weiteren Studien neu zu reevaluieren.

1.3 Ergebnisse der BRAVE-2-Studie 30 Tage nach Randomisierung

Weil der Zeitraum von Beschwerdebeginn bis zur Vorstellung im Krankenhaus zu groß ist, erhält fast ein Drittel der Patienten mit einem akuten ST-Hebungs-Infarkt keine frühzeitige Reperfusionstherapie (Eagle et al., 2002; Schömig et al., 2005). Die Beyond 12 hours Reperfusion Alternative Evaluation (BRAVE-2) Studie (Schömig et al., 2005) versuchte mehr Klarheit für die optimale Behandlung dieses Patientenkollektivs zu schaffen. Hierfür wurden 365 Patienten, welche einen akuten Myokardinfarkt erlitten, sich jedoch erst 12 - 48 Stunden nach Symptombeginn im Krankenhaus vorstellten und beschwerdefrei waren, in zwei Gruppen randomisiert. Die erste Gruppe erhielt eine invasive Therapie mit Stentimplantation und Abxici-mab, die zweite Gruppe die empfohlene konservative Behandlung.

Als primärer Endpunkt der Studie wurde die szintigraphisch bestimmte Infarktgröße im Bezug auf die Größe des linken Ventrikels festgelegt. Diese lag in der invasiven Gruppe im Durchschnitt bei 8% (2,0 bis 15,8 % des linken Ventrikels), in der konservativen Gruppe bei 13% (3,0 bis 27,0%). Mit einem p-Wert von 0,0002 war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen signifikant.

Dabei konnten noch 44% des initialen gefährdeten Myokards durch eine primäre PCI gerettet werden (Parodi et al., 2006).

Die sekundäre Endpunkte waren Tod jeglicher Ursache, Reinfarkt, Apoplex, Reintervention infolge von Ischämie oder Blutungskomplikationen. In der konservativ behandelten Gruppe verstarben sieben Patienten (3,8%) innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung. In der mit Intervention behandelten Gruppe konnten drei Patienten nicht gerettet werden (1,6%). Die kombinierte Inzidenz von Tod und Reinfarkt ereignete sich in der konservativen Gruppe elfmal (6,0%), in der interventionellen achtmal (4,4%). 60 Patienten (32,8%) in der konservativen Gruppe und zwei (1,1%) in der interventionellen Gruppe wurden innerhalb von 30 Tagen interveniert bzw. reinterventiert.

Tabelle 1: Sekundäre Endpunkte der BRAVE-2-Studie

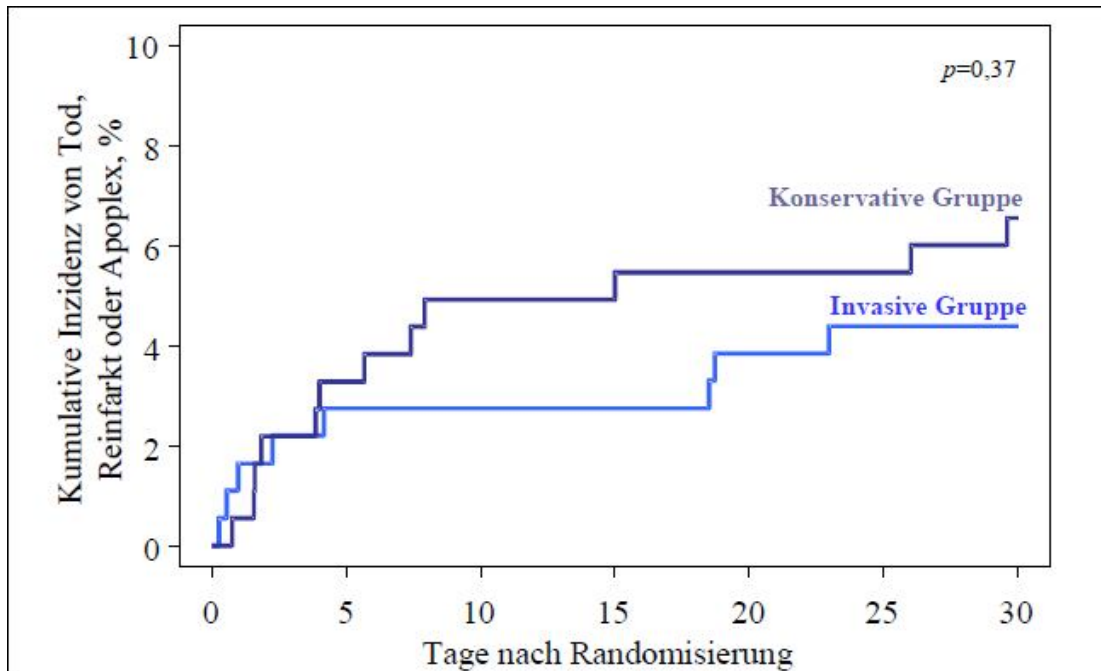
	Konservative Gruppe n=182	Interventionelle Gruppe n=183	p-Wert
Tod (%)	7 (3,8)	3 (1,6)	0,21
Tod/Reinfarkt (%)	11 (6)	8 (4,4)	0,49
zerebraler Insult (%)	1	0	
Blutungen (%)	2 (1,1)	6 (3,3)	0,28
Thrombopenie (%)	0	2 (1,1)	0,5

Die Daten stellen Prozentwerte dar.

Im gesamten Patientenkollektiv ereignete sich ein einziger nicht tödlicher Apoplex ischämischer Genese. Dieser Patient war konservativ behandelt worden. Blutungskomplikationen ereigneten sich zweimal in der konservativen Gruppe (1,1%) und sechsmal in der mit Intervention behandelten Gruppe (3,3%). Zwei Patienten entwickelten im Laufe des Krankenhausaufenthaltes eine Thrombozytopenie. Beide Patienten waren in die Interventionsgruppe randomisiert worden (1,1%). Hinsichtlich der sekundären Endpunkte ergab sich in keinem der genannten Punkte ein signifikanter Unterschied. Die kumulative Inzidenz des sekundären Endpunktes Tod, Reinfarkt oder Apoplex innerhalb der ersten 30 Tage nach Randomisierung zeigt Abbildung 4. Sie lag bei 4,4% (8 Patienten) in der invasiv behandelten Gruppe und bei 6,6% bei den konservativ behandelten Patienten (12 Patienten). Somit ergab sich ein relatives Risiko von 0,7 (95% Konfidenzintervall: 0,3 bis 1,69). Mit einem p-Wert von 0,37 sind die beiden

Gruppen zwar nicht signifikant unterschiedlich, es zeigt sich jedoch eine Tendenz zu weniger Komplikationen bei den invasiv behandelten Patienten.

Abbildung 4: Kumulative Inzidenz von Tod, Reinfarkt oder Apoplex innerhalb der ersten 30 Tage nach Randomisierung



Kaplan-Meier Analyse für beide Behandlungsgruppen

Bis dato existieren allerdings noch keine Studien, welche die Langzeitprognose dieser Patienten nach PCI untersuchen.

2 Zielsetzung

Die vorliegende Studie untersucht die Langzeitprognose der Studienpatienten aus der BRAVE-2-Studie vier Jahre nach Randomisierung.

3 Methodik

3.1 Studienpopulation

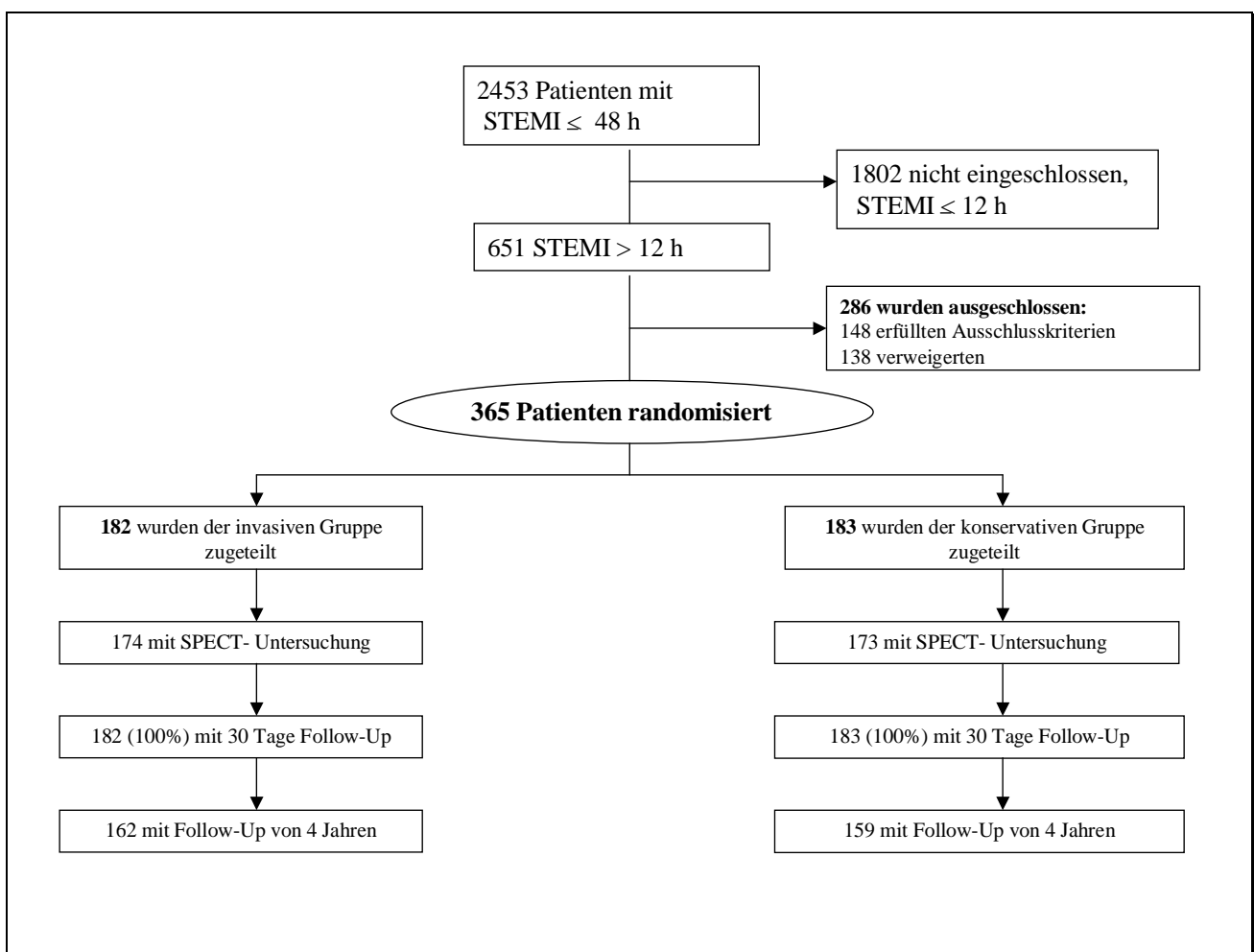
Im Zeitraum von Mai 2001 bis Dezember 2004 stellten sich insgesamt 651 Patienten in den teilnehmenden PCI Zentren mit einem akuten Myokardinfarkt vor. Die Patienten erreichten die Krankenhäuser mindestens 12, höchstens aber 48 Stunden nach Symptombeginn.

Einschließende Zentren waren:

1. Deutsches Herzzentrum, Technische Universität, München, Deutschland
2. Erste Medizinische Klinik Rechts der Isar, Technische Universität, München, Deutschland
3. Azienda Ospedaliera Careggi, Florenz, Italien
4. Ospedale Umberto I, Mestre, Italien
5. Klinikum Traunstein, Deutschland
6. Landeskrankenhaus Feldkirch, Österreich
7. Klinikum Garmisch-Partenkirchen, Deutschland
8. Sana-Herzzentrum, Cottbus, Deutschland
9. Asklepios Stadtklinik, Bad Tölz, Deutschland
10. Kreisklinik Fürstenfeldbruck, Deutschland
11. Kreiskrankenhaus Erding/Dorfen, Deutschland
12. Kreisklinik Trostberg, Deutschland
13. Krankenhaus Schongau, Deutschland
14. Kreiskrankenhaus Freilassing, Österreich
15. Krankenhaus Bad Reichenhall, Deutschland
16. Vinzentinum Ruhpolding, Deutschland

Aus dem gesamten Patientenkollektiv wurden 365 Patienten randomisiert. Die Kliniken in Bad Tölz, Traunstein, Fürstenfeldbruck, Erding/Dorfen, Bad Reichenhall und Ruhpolding schlossen selbst Patienten in die BRAVE 2-Studie ein und verlegten im Falle, dass der Patient in die Interventionsgruppe randomisiert wurde, die Patienten ins Klinikum Rechts der Isar oder ins Deutsche Herzzentrum nach München zur PTCA mit Stentimplantation.

Abbildung 5: Studienprofil



3.1.1 Einschlusskriterien

Vor dem Studieneinschluss wurden entsprechend dem klinischen Routinevorgehen folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Medikamentenanamnese und Erhebung des körperlichen Untersuchungsstatus inklusive Herzfrequenz und Blutdruck
- 12-Kanal-EKG
- Laboruntersuchungen: Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozytenzahl, aPTT, Prothrombinzeit oder INR, CK, CK-MB, Troponin T oder I

Für die Studie waren die Patienten geeignet, welche folgende Kriterien erfüllten:

- Akuter Myokardinfarkt, dessen Beschwerdebeginn mindestens 12, höchstens aber 48 Stunden zurücklag
- Mindestens 20 Minuten andauernde Episode klinischen Thoraxschmerzes
- Infarkttypische EKG-Veränderungen, die definiert waren als:
 - entweder in ≥ 2 Extremitätenableitungen ST-Hebungen von $\geq 0,1\text{mV}$ oder in ≥ 2 aufeinander folgenden Brustwandableitungen ST-Hebungen von $\geq 0,2\text{ mV}$
 - oder pathologische Q-Wellen
- Erhöhung der Kreatinkinase oder des für das Myokard spezifischen Isoenzym MB auf mehr als das zweifache des oberen Normwertes

Als weiteres Einschlusskriterium mussten alle Patienten zum Randomisierungszeitpunkt beschwerdefrei sein. Die Patienten wurden über den Ablauf der Studie aufgeklärt und gaben schriftlich ihr Einverständnis, an der Randomisierung teilzunehmen.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien führten zum Ausschluss der Patienten:

- Zerebraler Insult innerhalb der letzten drei Monate
- Persistierender Thoraxschmerz
- Aktive Blutung oder Blutungsneigung in der Anamnese
- Lungenödem
- Herzinsuffizienz
- Herzrhythmusstörungen
- Begonnene Lysetherapie bei Myokardinfarkt
- Kürzlich erlittenes Trauma oder großer chirurgischer Eingriff innerhalb des letzten Monats
- Koronarintervention vor weniger als einem Monat
- Klinisch relevante hämatologische Abweichungen (Hämoglobin $< 100\text{g/L}$, Hämatokrit $< 34\%$, Thrombozytenzahl $< 100 \times 10^9/\text{L}$ oder $> 700 \times 10^9/\text{L}$ oder Leukozytenzahl unter $3 \times 10^9/\text{L}$)
- Maligne Erkrankungen mit einer Lebenserwartung von unter einem Jahr
- kardiogener Schock nach den GUSTO I-Kriterien: systolischer Blutdruck unter 80mmHg , welcher sich unter der Gabe von Volumen nicht besserte oder wenn eine Infusion von Katecholaminen nötig wurde
- Patienten, die älter als 80 oder jünger als 18 Jahre sind
- Vermutete oder bestehende Schwangerschaft
- Kontraindikation gegen antithrombotische Substanzen, die bei der koronaren Stentimplantation nötig werden (Clopidogrel, Abciximab)
- Keine Möglichkeit am Ablauf oder Follow-Up der Studie teilzunehmen
- Früherer Einschluss in diese Studie

Dem Studienprotokoll haben die Ethikkommissionen aller Zentren zugestimmt. Jeder randomisierte Patient unterschrieb nach der Aufklärung über den Studienablauf die Einverständniserklärung.

Tabelle 2: Baseline Charakteristika

Charakteristika	invasive Gruppe (n = 182)	konservative Gruppe (n = 183)	P Wert
Alter, Jahre	65.7 (57.7-73.6)	67.1 (55.1-73.7)	0.98
Frauen	48 (25.8)	47 (25.6)	0.88
Hypertonie	102 (56.0)	92 (50.0)	0.27
Diabetes	43 (23.6)	44 (24.0)	0.92
Raucher	62 (34.1)	68 (37.1)	0.54
Hypercholesterinämie	99 (54.3)	94 (51.4)	0.56
Z.n. Myokardinfarkt	16 (8.8)	17 (9.3)	0.87
Z.n. Bypass-Operation	7 (3.8)	10 (5.5)	0.46
BMI, kg/m ²	26.9 (25.1-29.8)	27.0 (24.6-29.6)	0.93
Infarktlokalisierung			0.72
anterior	68 (37.4)	69 (37.7)	
inferior	65 (35.7)	71 (38.8)	
lateral	49 (26.9)	43 (23.5)	
Killip-Klasse			0.87
I	148 (81.3)	150 (82.0)	
II	34 (18.7)	33 (18.0)	
Herzfrequenz, Schläge/min	72 (61-85)	75 (62-89)	0.20
Blutdruck, mmHg			
systolisch	140 (120-150)	135 (120-150)	0.21
diastolisch	80 (70-85)	80 (70-85)	0.78
Zeitintervall von Schmerzbeginn bis Randomisierung, h	23.4 (16.1-39.7)	23.2 (15.9-36.4)	0.59

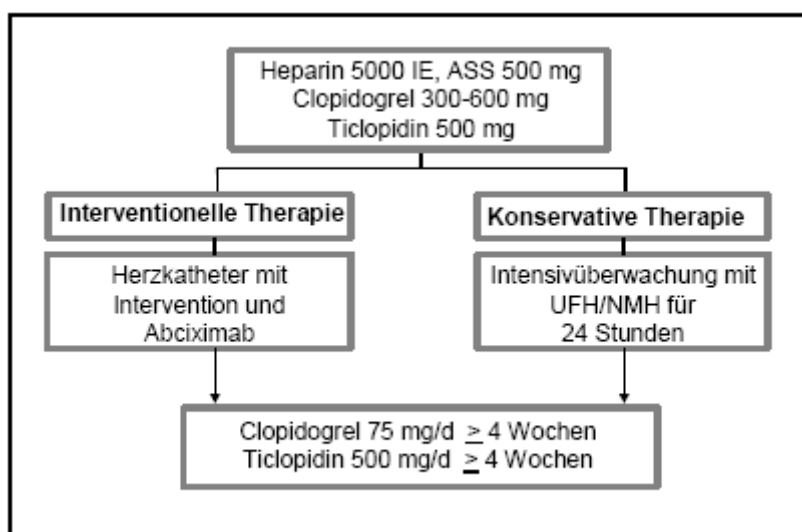
Die Zahlen stellen Medianwerte [25te; 75te Perzentile] oder Prozentwerte (%) dar.

3.2 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine multizentrische, prospektive, randomisierte und doppelblinde Studie, die den Langzeiteffekt einer mechanischen Reperfusion im Vergleich zu einem konservativen Procedere auf den Patienten mit akutem ST-Segment Hebung-Myokardinfarkt mit einem Symptombeginn, welcher 12 bis 48 Stunden zurückliegt, untersucht.

Die Patienten wurden nach einem computergesteuerten Randomisierungsschema einer der beiden Behandlungsmethoden zugeordnet: invasiv oder konservativ. Die Einteilung erfolgte mittels eines verschlossenen, fortlaufend nummerierten Umschlags. Die Person, die die Abfolge der Randomisierungsnummern entworfen, die Studienumschläge beschriftet und befüllt hat, war nicht am Ablauf oder der Analyse beteiligt.

Abbildung 6: Therapieschema



3.3 Therapie

3.3.1 Gesamtes Patientenkollektiv

Alle Patienten erhielten einmalig Heparin 70 U/kg Körpergewicht (bis zu 5000 IE) intravenös als Bolus, 500 mg ASS und eine Aufsättigungsdosis entweder mit 300 bis 600 mg Clopidogrel oder mit 500 mg Ticlopidin. Patienten beider Behandlungsgruppen wurden für mindestens 48 Stunden nach Einschluss in die Studie überwacht.

Nach der Reperfusionstherapie erhielten die Patienten alle entweder Clopidogrel 75 mg oder 500 mg Ticlopidin täglich für mindestens 4 Wochen (empfohlen wurden 6 Monate) und Aspirin 200-325 mg täglich auf unbestimmte Zeit. Die Therapieindikation für weitere Medikamente wie ACE-Hemmer, Beta-Blocker oder Diuretika wurde dem Urteil der behandelnden Ärzte überlassen.

3.3.2 Interventionsgruppe

In der interventionellen Behandlungsgruppe wurden die Patienten unverzüglich in ein Zentrum mit Herzkatheterlabor verlegt. In jedem einzelnen Fall wurde vom behandelnden Kardiologen die Entscheidung getroffen, ob der Patient, je nach Flow-Status, Lage und Schwere der Läsion, eine perkutane koronare Intervention (mit oder ohne Stentimplantation) oder eine Bypass-Operation erhalten sollte. Bei den Patienten der interventionellen Gruppe wurde eine Koronarangiographie durchgeführt und der linke Ventrikel dargestellt. Bei einer Stenose über 70% in der infarktspezifischen Arterie wurde eine perkutane Koronarintervention durchgeführt. Wenn eine Stentimplantation notwendig wurde, wurden MULTI-LINK Penta Stents verwendet. Zusätzlich erhielten die Patienten den Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitor Abciximab in Form eines initialen Bolus von 0,25 mg/ kg Körpergewicht gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 0,125 µg/kg*min (bis zu einer Maximaldosis von 10µg/min) über 12 Stunden.

3.3.3 Abbruchkriterien für die Abciximabtherapie

Die Therapie mit Abciximab wurde abgebrochen, sobald eines der folgenden Ereignisse auftrat:

- unkontrollierte Blutungen
- eine Thrombozytopenie (Abfall $< 100 \times 10^9/L$ mit einem Abfall von $> 25\%$ des Ausgangswertes)
- Indikation zur Notfall-Operation. Ebenso war ein Absetzen der Studientherapie nach klinischer Entscheidung der behandelnden Ärzte möglich. Absetzungsgrund und Dauer der Medikation mussten exakt auf dem Studienprotokollbogen dokumentiert werden.

3.3.4 Konservative Gruppe

Patienten, welche in den konservativen Arm randomisiert wurden, erhielten die Therapie, die auf der jeweiligen Intensivstation im entsprechenden Krankenhaus üblich war. Entsprechend dem Studienprotokoll bekamen alle Patienten unfraktioniertes Heparin intravenös (12 U/kg Körpergewicht bis zu einem Maximum von 1000 IE/h) oder niedermolekulares Heparin subkutan für mindestens 24 Stunden.

Weiterhin war während des stationären Aufenthalts ein Symptom limitierter Belastungstest vorgesehen.

3.3.5 Abbruchkriterien für den konservativen Arm

Die konservative Therapie wurde durch invasives Vorgehen unterbrochen, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat:

- Neu aufgetretene Schmerzen in Ruhe oder bei Belastung
- Erneute EKG-Veränderungen
- Erneuter Anstieg der Kreatinkinase oder des Isoenzym MB
- Hämodynamische Instabilität

- Lebensbedrohliche Arrhythmien
- Entwicklung eines Lungenödems
- Mechanische Komplikationen
- Belastungsinduzierte Ischämie im Belastungs-MIBI

3.4 Studienendpunkt

Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Sterblichkeitsrate unter den Studienpatienten 4 Jahre nach Randomisierung.

3.5 Definitionen

- Tod

Informationen über Todeszeitpunkt und –ursache wurden aus der Krankenakte, der Todesbescheinigung oder aus dem Telephonkontakt mit Angehörigen oder dem behandelnden Arzt eingeholt.

- Reinfarkt

Als Reinfarkt galt eine Episode von typischem Brustschmerz zusammen mit neuen ST-Hebungen oder eine Erhöhung der Kreatinkinase bzw. ihres Isoenzym MB um mehr als 50% des Ausgangswertes in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Blutentnahmen auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes.

Reinfarkte, die mit dem Eingriff in Zusammenhang stehen (innerhalb von 24 Stunden nach PCI)

Mindestens eines der folgenden Kriterien musste erfüllt sein:

- eine CK-MB (oder eine CK, wenn die CK-MB nicht verfügbar war), die mindestens um den Faktor drei über dem oberen Normwert lag und, wenn die CK-MB (oder die CK) vor der PCI über dem oberen Normwert lag, sowohl ein Anstieg von mehr als 50% über den niedrigsten zuvor gemessenen Wert,

als auch ein dokumentierter Abfall der CK-MB (oder der CK) vor dem erneut vermuteten Myokardinfarkt

- neue infarkttypische EKG-Veränderungen, die definiert waren als:
 - entweder neue oder erneute ST-Hebungen von $\geq 0,2$ mV (0,08 Sek. nach dem J-Punkt) in mindestens zwei aufeinander folgenden Brustwandableitungen oder $\geq 0,1$ mV in mindestens zwei Extremitätenableitungen (eine ST-Senkung in V1-V3 wird dabei wie eine ST-Hebung betrachtet, wenn angenommen wird, dass der erneute Myokardinfarkt posterior liegt)
 - oder das Auftreten von neuen pathologischen Q-Zacken ($\geq 0,03$ Sek. Dauer und $\geq 0,1$ mV Tiefe in zwei aufeinander folgenden Brustwandableitungen oder in zwei benachbarten Extremitätenableitungen), die unabhängig vom ersten Myokardinfarkt sind (ein Anstieg der Amplitude der R-Zacke in V1- V3 wird wie eine Q-Zacke betrachtet, wenn angenommen wird, dass der erneute Myokardinfarkt wahrscheinlich posterior liegt)
- pathologische Befunde eines neuen akuten Myokardinfarktes, die anscheinend nicht mit dem ersten Myokardinfarkt in Verbindung stehen.

- Zerebraler Insult

Ein Schlaganfall wurde dokumentiert, wenn plötzliche neurologische Defizite, wie Bewusstlosigkeit, Lähmungen, sensomotorische Störungen, Aphasien oder Krampfanfälle, für die es keine andere Erklärung gab, auftraten und mindestens 24 Stunden anhielten. Anhand einer computertomographischen oder magnetresonanztomographischen Aufnahme des Kopfes wurde der Insult bestätigt. Gemäß den GUSTO-Kriterien (The GUSTO Investigators, 1993) umfasste die Diagnose primär hämorrhagische Schlaganfälle (eingeschlossen

zerebrale Blutungen und subdurale Hämatome), sekundär einblutende, rein ischämische, sowie auch Schlaganfälle unklarer Genese.

- Blutung

Als Blutung wurde das Auftreten von Blutungskomplikationen nach der Randomisierung der Patienten bezeichnet. Dabei wurden die Blutungslokalisierung, der Hämoglobin- und Hämatokrit-Abfall und die Anzahl der transfundierten Blutkonserven dokumentiert.

Eine Blutung wurde weiter unterteilt in:

Schwere Blutung

Als schwere Blutung galt eine intrakranielle Blutung oder klinisch signifikante offensichtliche Zeichen einer Hämorrhagie mit einem Hämoglobinabfall von mindestens 50 g/L oder, wenn kein Hämoglobinwert vorhanden war, ein Hämatokritabfall von mindestens 15 %.

Geringe Blutung

Als geringe Blutung galt entweder ein nachgewiesener Blutverlust oder ein Hämoglobinabfall von 30 bis maximal 50 g/L (wenn kein Hämoglobinwert vorhanden war, ein Hämatokritabfall von 9 bis höchstens 15 %), wenn keine Blutungsstelle feststellbar war oder ein Hämoglobinabfall von ≥ 40 g/L (oder $\geq 12\%$ Abfall des Hämatokrits).

- Stent-Verschluss

Patienten, die sich mit Symptomen eines akuten Koronarsyndroms präsentierten und bei denen angiographisch ein kompletter Verschluss (TIMI-Fluss 0 oder 1) einer kürzlich erfolgreich eröffneten Arterie festgestellt wurde, hatten definitionsgemäß einen Stent-Verschluss. Dieser Verschluss könnte zum einen durch eine Stentthrombose, zum anderen durch eine Dissektion in der Nähe des Stents verursacht worden sein.

- Thrombozytopenie

Thrombozytopenie war definiert als ein Abfall der Thrombozytenzahl auf Werte unter $20 \times 10^9/L$

Zur Charakterisierung und Einstufung unserer Studienpopulation verwendeten wir folgende Definitionen:

- Raucher:

Gemäß den WHO-Kriterien galt als Nichtraucher wer seit mindestens zehn Jahren nicht regelmäßig Zigaretten geraucht hatte. Als Ex-Raucher wurden die Patienten eingestuft, die mindestens sechs Monate vor Studienabschluss aufgehört hatten zu rauchen. Wer innerhalb der letzten sechs Monate noch Zigaretten rauchte, wurde als Raucher klassifiziert.

- Hypercholesterinämie:

Eine Hypercholesterinämie wurde bei einem Gesamtcholesterin von $>240 \text{ mg/dl}$ ($6,2 \text{ mmol/L}$) postuliert oder wenn schon zuvor mit einem Lipidsenker behandelt wurde.

- Hypertonie

Als Hypertoniker galten Patienten, die einen systolischen Blutdruck von mindestens 140 mmHg und/oder einen diastolischen Wert von über 90 mmHg zeigten.

- Diabetes mellitus:

Die Risikogruppe der Diabetiker schloss bei uns alle Patienten mit ein, bei denen ein Diabetes mellitus vordiagnostiziert worden war, welche unter Insulintherapie oder Therapie mit oralen Antidiabetika standen oder deren Nüchternzucker zweimal über 140 mg/dl gemessen wurde. Des Weiteren wurde bei Patienten mit wiederholt abnormal hohen Nüchternblutzuckerwerten ein oraler Glucosetoleranztest gemäß den WHO-Richtlinien eingeplant.

- Familienanamnese der koronaren Herzerkrankung

Eine positive Familienanamnese der koronaren Herzerkrankung wurde festgehalten, wenn ein Blutsverwandter ersten Grades (Elternteil, Geschwister oder leibliche Kinder) eine Angina Pectoris, einen Myokardinfarkt oder einen plötzlichen Tod ohne offensichtliche Ursache erlitten hatte (bei männlichen Verwandten vor dem 55., bei weiblichen Verwandten vor dem 65. Lebensjahr).

- KILLIP-Klassifikation der Herzinsuffizienz nach Infarkt

Bei Klinikaufnahme wurden alle Patienten körperlich untersucht und je nach klinischem Befund der Herzinsuffizienz dem klinischen Stadium der KILLIP-Klassifikation zugeordnet:

Stadium I:	keine pulmonale Stauung
Stadium II:	Rasselgeräusche <50% der Lunge, 3.Herzton, erhöhter zentraler Venendruck
Stadium III:	Lungenödem, Rasselgeräusche >50% der Lunge
Stadium IV:	kardiogener Schock

- TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)-Fluss Klassifikation:

Um den Erfolg einer Reperfusionstherapie quantifizieren zu können, wurde während einer Koronarangiographie der Fluss im entsprechenden Koronargefäß mittels Kontrastmittelinjektion gemessen und gemäß der TIMI-Fluss Klassifikation eingeteilt:

- Grad 0: Keine Perfusion
Kein anterogader Kontrastmittelfluss
- Grad 1: Penetration des Kontrastmittels ohne Perfusion
Das Kontrastmittel penetriert die Stenose, wird dahinter nicht weiterverteilt und füllt das Koronargefäß nicht aus.
- Grad 2: Partielle Perfusion
Das Kontrastmittel passiert die Stenose und füllt das dahinter liegende Koronargefäß aus, wird aber langsamer verteilt als proximal der Stenose und in den übrigen Koronararterien.
- Grad 3: Komplette Perfusion
Der anterograde Fluss und die Clearance des Kontrastmittels sind im betroffenen Gefäß gleich schnell wie proximal der Stenose und in nicht betroffenen Koronararterien.

- NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz

- Klasse I: Keine Beeinträchtigung der Aktivität. Patienten haben keine Beschwerden bei normaler Belastung.
- Klasse II: Mäßige, leichte Einschränkung der Belastbarkeit; Patienten fühlen sich in Ruhe oder bei leichter Belastung wohl.
- Klasse III: Deutliche Einschränkung der Belastbarkeit; Patienten fühlen sich nur in Ruhe wohl.
- Klasse IV: Jede physikalische Aktivität führt zu Unwohlsein, Symptome treten auch in Ruhe auf. Patienten sind an Stuhl oder Bett gebunden.

- Zustand nach Myokardinfarkt

Damit ein Zustand nach Myokardinfarkt dokumentiert wurde, musste ein Patient mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- Ältere medizinische Aufzeichnungen bestätigen, dass der Patient bereits einen Myokardinfarkt erlitten hat.
- Q-Wellen in mehr als zwei aufeinanderfolgenden Ableitungen, die $\geq 0,03$ sec dauern und $\geq 0,1$ mV tief sind.
- Vorgeschichte eines ischämischen Schmerzes, der eine Hospitalisierung von mindestens einer Woche zur Folge hatte, wobei die Diagnose Myokardinfarkt gestellt wurde.

3.6 Patientennachsorge

Entsprechend dem Studienprotokoll wurde bei Aufnahme und dann mindestens alle 24 Stunden ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm abgeleitet. Die Bestimmung der kardialen Enzymmarker (Kreatinkinase, Kreatinkinase-MB, Troponin T oder I) sowie Hämoglobin und Thrombozytenzahl waren vor Randomisierung und nach 8h, 16h und 24h vorgesehen. Im Verlauf wurden die Enzymmarker täglich bestimmt, bis keine erhöhten herzspezifischen Enzyme nachweisbar waren.

Die Punktionsstelle in der Leiste wurde in der Interventionsgruppe nachkontrolliert, um lokale Komplikationen nicht zu übersehen. Nach Entfernung des Druckverbandes am ersten postinterventionellen Tag wurde die Punktionsstelle mittels Duplexsonographie untersucht.

Nach 30 Tagen wurde der aktuelle Gesundheitszustand der Patienten, vor allem Beschwerden wie Angina Pectoris oder Dyspnoe, sowie die Medikamentencompliance und eventuelle Komplikationen seit Entlassung aus der Klinik, wie Rehospitalisierung, Reinfarkt, Schlaganfall oder Blutungskomplikationen, telefonisch oder schriftlich erfragt.

Nach 12 Monaten sowie nach 4 Jahren erfolgte erneut ein telephonisches Gespräch, um das Wohlbefinden und etwaige Krankenhausaufenthalte zu erfragen. Äußerten Patienten kardiale Symptome, wurde ein ambulanter Termin vereinbart, um sie einer kompletten klinischen, elektrokardiographischen und labortechnischen Untersuchung zu unterziehen. Falls sich die Patienten wegen vergleichbaren Beschwerden in einem anderen Krankenhaus vorstellten, wurden die dazugehörigen Originaldokumente angefordert (einschließlich Entlassungsbriefe, Laborwerte, EKGs und Angiogramme). Wenn notwendig wurden außerdem Hausärzte, zuweisende Kardiologen, Patienten oder Angehörige für weitere Informationen kontaktiert.

Alle Informationen, die wir über die Patienten erhielten, wurden in eine zentrale Datenbank eingegeben. Während der gesamten Follow-Up Periode wurden vorgefallene Ereignisse verblindet beurteilt und klassifiziert.

3.7 Statistische Analyse

Die Analysen aller randomisierter Patienten wurden auf einer Intention-to-treat Basis angefertigt. Die kategorischen Daten stellten wir als Proportionen oder in Prozentangaben nach Kaplan-Meier dar. Unterschiede hinsichtlich der Überlebensparameter wurden nach der Kaplan-Meier-Methode und dem Log-Rank Test berechnet.

Um Unterschiede in den 4-Jahres Ergebnissen zu berechnen verwendeten wir das Proportional-Hazard-Model nach Cox. Dabei erfolgte eine Adjustierung an Geschlecht, Alter, Diabetes, arterielle Hypertension, Rauchen, Hypercholesterinämie, stattgefundenener Myokardinfarkt, vorausgegangene Bypassoperation der Koronararterien, KILLIP-Klasse und an das Zeitintervall vom Einsetzen der Symptome bis zur Randomisierung. Alle statistischen Analysen wurden mithilfe des S-PLUS Paketes, Version 4.5 (S-PLUS, Insightful Corp, Seattle, Wash) durchgeführt.

Wir erachteten einen zweiseitigen p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten - Charakteristika

Insgesamt 2453 STEMI Patienten wurden über einen Zeitraum von Mai 2001 bis Dezember 2004 innerhalb von höchstens 48 Stunden seit Schmerzbeginn in den obengenannten Kliniken vorstellig. 1802 Patienten kamen vor Ablauf des 12 Stunden Intervalls und wurden aus diesem Grund nicht in die Studie eingeschlossen. Von den verbleibenden 651 Patienten erfüllten insgesamt 286 nicht die nötigen Einschlusskriterien oder wollten nicht an der Studie teilnehmen. Somit wurden 365 Patienten für die BRAVE-2 Studie randomisiert. Davon wurden 182 dem invasiven Arm und 183 der konservativen Gruppe zugeteilt (siehe Abbildung 5). Tabelle 1 zeigt die Baseline-Charakteristika des Patientenkollektivs. Anhand der Daten wird deutlich, dass sich die beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich Alter, Frauenanteil, Anzahl der Diabetiker, Raucher und Patienten mit Hypercholesterinämie, vorausgegangenen Myokardinfarkte oder Bypass-Operationen, Infarktlokalisierung, KILLIP-Klasse sowie Blutdruck und Herzfrequenz nicht signifikant unterscheiden. Auch das Zeitintervall zwischen Schmerzbeginn und Aufnahme in das jeweilige Krankenhaus zeigt in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied.

4.2 Ergebnisse nach 30 Tagen

Durch die Auswertung der Daten, welche 30 Tage nach Randomisierung erhoben wurden, konnte festgestellt werden, dass eine koronare Stentimplantation in Kombination mit Abciximab die Infarktgröße bei Patienten mit akutem ST-Hebungs-Infarkt, die sich 12 bis 48h nach Symptombeginn ohne persistierende Beschwerden vorstellen, signifikant senkt. Die myokardiale Infarktgröße, definiert als endgültiger Perfusionsverlust in % des linken Ventrikels, wurde mittels einer SPECT – Untersuchung fünf bis zehn Tage nach Randomisierung bestimmt. Dadurch wurde eine signifikante Reduktion des geschädigten Myokardgewebes von 8 % in der invasiv behandelten Gruppe versus 13% in der konservativen Gruppe nachgewiesen ($p=0,0002$). Somit ergab sich eine Reduktion der Infarktgröße durch die invasive Behandlung um 6,8%.

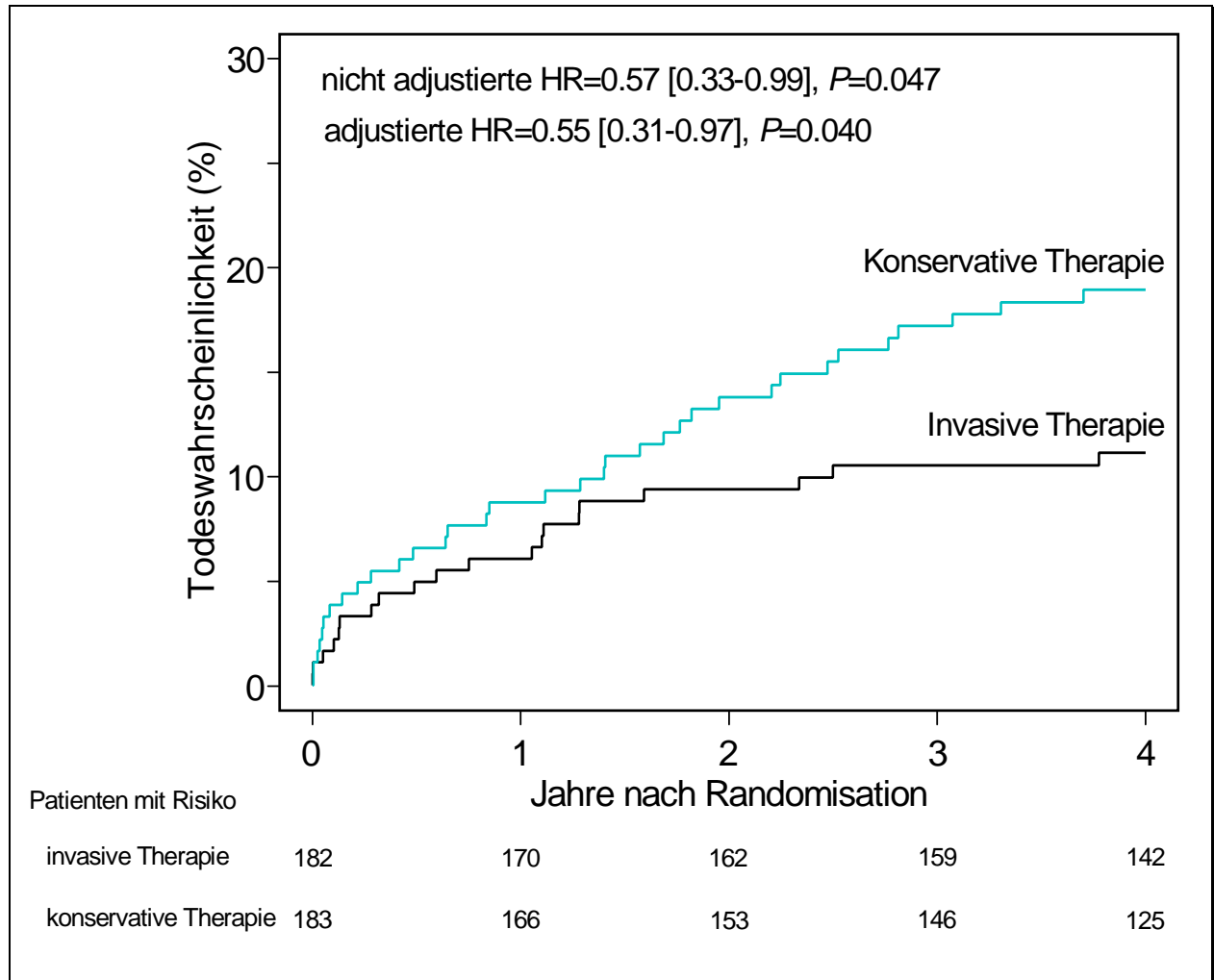
Allerdings zeigte sich hinsichtlich der Ereignisrate von Tod, Reinfarkt und Insult 30 Tage nach Randomisierung in den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied (Schömig et al., 2005).

4.3 Klinische Ergebnisse nach vier Jahren

In 12,1 % der Studienpopulation (44 Patienten: 20 in der invasiven Gruppe und 24 in der konservativen Gruppe) lag der Zeitraum des Follow-Up unter vier Jahren.

Bei den Patienten, welche unter diese Gruppe fielen und eine invasive Therapie erhielten, lag das mittlere Follow-Up Intervall bei 44 Monaten (Spannweite von 39 – 46 Monaten). In der konservativen Gruppe lag das mittlere Follow-Up Intervall bei den Patienten, die den angestrebten Zeitraum von vier Jahren nicht erreichten, ebenfalls bei 44 Monaten (Spannweite von 38-46 Monaten). Daraus errechnete sich ein p-Wert von 0,36.

20 Patienten der invasiven Gruppe verstarben innerhalb von vier Jahren nach Randomisierung (11,1%, 95% Konfidenzintervall: 7,3%-16,7%) In der konservativ behandelten Gruppe verstarben 34 Patienten in diesem Zeitraum (18,9%, 95% Konfidenzintervall: 13,9%-25,4%). Die nicht adjustierte Hazard Ratio (HR) lag bei 0,57, das 95% Konfidenzintervall bei 0,33-0,99. Es ergab sich ein p-Wert von 0,047. Die adjustierte Hazard-Ratio lag bei 0,55 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,31-0,97. Es ließ sich ein p-Wert von 0,04 berechnen (siehe Abbildung 7).

Abbildung 7: Überlebenskurven der beiden Studiengruppen

Hazard Ratio (HRs) mit zugehörigem 95% Konfidenzintervall sowie p-Werte wurden aus dem adjustierten, bzw. nicht adjustierten Proportional-Hazard-Model nach Cox in Bezug auf die Behandlungsgruppen mit der Sterblichkeitsrate berechnet. Die Adjustierung erfolgte bezüglich Geschlecht, Alter, Diabetes, arterielle Hypertension, Rauchen, Hypercholesterinämie, vorausgegangener Myokardinfarkt, bereits stattgefundenen Bypass-Operation der Koronargefäße, KILLIP-Klasse und dem Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Randomisierung.

Von den Patienten, welche invasiv behandelt wurden, erlitten 12 einen Reinfarkt (6,8%, 95% Konfidenzintervall: 3,9%-11,7%). Von den konservativ behandelten Patienten erlitten 10 einen weiteren Myokardinfarkt (5,6%, 95% Konfidenzintervall: 3,0%-10,1%). Daraus ergab sich eine nicht adjustierte Hazard-Ratio von 1,20 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,52-2,78 und einem p-Wert von 0,66.

Ein zerebraler Insult ereignete sich bei 3 Patienten der invasiven Gruppe (1,6%) und 2 Patienten der konservativen Gruppe (1,1%). Der p-Wert lag hier bei 0,65.

Eine nachfolgende Revaskularisation der infarktspezifischen Arterie wurde bei 45 Patienten der invasiven Gruppe notwendig. Im konservativ behandeltem Arm lag der Anteil an diesem Ereignis mit 125 Patienten deutlich höher (25,8% versus 69,1%). Es zeigte sich ein signifikanter p-Wert von < 0,001.

Tabelle 3: klinische Ereignisraten 4 Jahre nach Randomisierung

	Konservative Gruppe	Interventionelle Gruppe	P-Wert
Tod	18,9	11,1	0,47
Reinfarkt	5,6	6,8	0,66
zerebraler Insult	1,1	1,6	0,65
Revaskularisation der infarktspezifischen Arterie (IRA)	69,1	25,8	<0,001

Die Daten stellen Prozentwerte dar.

5 Diskussion

Für Patienten, die sich innerhalb von 12 Stunden nach dem Beginn ihrer Symptome mit einem ST-Hebungsinfarkt vorstellen, ist die perkutane Koronarintervention eine etablierte Behandlungsmethode.

Die Therapie für Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt, die das Krankenhaus jedoch erst mehr als 12 Stunden nach Symptombeginn erreichen, ist noch immer nicht zufriedenstellend gelöst und stellt daher eine große Herausforderung dar: Erstens, weil eine große Zahl an Patienten betroffen ist (Barron et al., 1998; Rogers et al., 2000; Eagle et al., 2002; Cohen et al., 2003). Zweitens, weil eine Thrombolyse nicht mehr in Frage kommt, da deren Effektivität in Abhängigkeit von der Zeit rapide abnimmt (EMERAS Collaborative Group, 1993; LATE, 1993). Somit entwickelt sich der klinische Verlauf für diese Patienten oft unvorteilhaft (French et al., 1996).

Die Occluded Artery Trial (OAT) Studie konnte keinen klinischen Nutzen einer PCI für STEMI-Patienten, bei welchen ein persistierender Kompletverschluss der infarkt betroffenen Arterie festgestellt wurde, nachweisen, wenn die Intervention 3 bis 28 Tage (der Median lag bei 8 Tagen) nach dem Einsetzen von Beschwerden durchgeführt wurde (Hochman et al., 2006). In anderen randomisierten Studien jedoch wurde auf einen Zusammenhang eines invasiven Vorgehens bei STEMI-Patienten mit einer Reduktion der Infarktgröße hingewiesen, auch wenn die Behandlung erst 12-72 Stunden nach Symptombeginn durchgeführt werden konnte, da sich die Patienten erst dann vorstellten (Schömig et al., 2006; Busk et al., 2009). Bis heute herrscht in Fachkreisen noch keine Einigkeit darüber, ob Patienten, die sich erst 12 Stunden nach Symptombeginn vorstellen, eine invasive Reperfusionstherapie empfohlen werden sollte (Van de Werf et al., 2008). Besonders bezüglich der prognostischen Auswirkungen eines invasiven Vorgehens für dieses Patientenkollektiv existieren bislang keine Daten.

In die BRAVE-2 Studie wurden 365 Patienten mit akutem Myokardinfarkt eingeschlossen, die gemäß den aktuellen Richtlinien für eine invasive

Reperfusionstherapie nicht geeignet waren. Die Hälfte der Patienten wurde in den invasiven Arm der Studie randomisiert und erhielt sofort eine diagnostische Angiographie, die in den meisten Fällen zu einer perkutanen koronaren Rekanalisation führte. Der Rest der Patienten erhielt eine konservative medikamentöse Therapie, wie sie in den bis dato aktuellen Behandlungsrichtlinien empfohlen wurde. Die Studie konnte eine signifikante Reduktion des geschädigten Myokards szintigraphisch nachweisen. Hinsichtlich der Ereignisrate von Tod, Reinfarkt und Apoplex war nach 30 Tagen eine Tendenz (ohne Signifikanz) zu einer Verringerung dieser Ereignisse in der invasiv behandelten Gruppe erkennbar (Schömig et al. 2005).

In der vorliegenden Studie wurde nun die Fragestellung untersucht: Welche Langzeitauswirkungen hat eine invasive Reperusionsstrategie bei Patienten, die einen akuten STEMI erleiden, aber erst nach frühestens 12 Stunden einer PPCI unterzogen werden können? Lässt sich damit das Überleben auch noch nach vier Jahren verbessern?

Die Hauptaussage der aktuellen Forschungsarbeit lautet, dass eine Stentimplantation in Verbindung mit einer Abciximabgabe die Mortalität vier Jahre nach Randomisierung signifikant senken kann. Das Auseinanderlaufen der Mortalitätskurven deutet darauf hin, dass ein klinischer Vorteil einer perkutanen Koronarintervention Zeit braucht, um offensichtlich zu werden. Diese Resultate, zusätzlich zu der Tatsache, dass eine Verringerung der Infarktgröße nachgewiesen werden konnte (Schömig et al. 2005), können die Anwendung einer invasiven Behandlung mittels PCI bei dieser Untergruppe von Patienten befürworten.

Die größte Einschränkung bei dieser Studie besteht allerdings darin, dass die Aussagekraft zu gering ist, um einen Vorteil einer PCI anhand der Sterblichkeitsraten zu beweisen. Die Teststärke dieser Studie, um eine statistische Signifikanz für den beobachteten Unterschied der Mortalitätsraten aufzuzeigen, lag bei 57%.

Da große Konfidenzintervalle und das Risiko eines TYP 1 Fehlers beim Vergleich der verschiedenen Ergebnisse der BRAVE-2 Studie gegeben sind, sollten die Ergebnisse dieser Studie als hypothesenerzeugend angesehen werden.

Es sind somit größere Versuchsanordnungen notwendig um diesen positiven Effekt zu bestätigen und dessen Ausmaß klarzustellen.

6 Schlussfolgerung

Die Daten dieser Studie demonstrieren, dass eine perkutane Koronarintervention in Verbindung mit einer Gabe von Abciximab bei Patienten mit akutem ST-Hebungs-Infarkt, welche sich zwischen 12 und 48 Stunden nach Beginn der Beschwerden vorstellen, die Mortalität auch noch nach vier Jahren verringern könnte.

Dieses Ergebnis könnte - in Zusammenschau mit der Darstellung einer Infarktgrößenverringering im 30-Tage Follow-Up - den Vorteil einer invasiven perkutanen Koronarintervention, auch wenn sie erst nach frühestens 12 Stunden stattfinden kann, belegen.

Da die Aussagekraft unserer Studie allerdings zu gering war, müssen größer angelegte Studien (mit ausreichender Teststärke) durchgeführt werden, um diese positiven Auswirkungen zu bestätigen.

7 Zusammenfassung

Mittlerweile konnte durch mehrere Studien (Schömig et al., 2005; Busk et al., 2009) der Nutzen einer invasiven Therapie bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die sich nach mehr als 12 Stunden seit Symptombeginn vorstellen, nachgewiesen werden. Die aktuellen Richtlinien empfehlen deshalb inzwischen, auch für dieses Patientenkollektiv eine invasive Reperfusionstherapie in Erwägung zu ziehen (van de Werf et al., 2008). Dies ist die erste Studie, welche die prognostische Auswirkung dieses Regimes über mehrere Jahre untersucht.

Ziel dieser internationalen, multizentrischen, randomisierten Studie war es herauszufinden, ob ein invasives therapeutisches Vorgehen auch die Langzeit-Prognose der Patienten verbessern kann, welche frühestens nach 12 Stunden seit Beginn ihrer Symptome behandelt werden können.

Dazu wurden die Patienten in eine von zwei Behandlungsstrategien randomisiert: die invasive Therapie mit koronarer Stentimplantation und Abciximab oder die bis dato empfohlene konservative Behandlung. Insgesamt wurden 365 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon erhielten 183 die konservative und 182 die invasive Therapie.

Die Sterblichkeitsrate 4 Jahre nach Randomisierung als primärer Endpunkt der Studie lag in der invasiven Gruppe mit 11,1% signifikant unter der in der konservativen Gruppe (18,9%, $p=0,047$).

Die Studie kommt somit zu dem Schluss, dass Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt, auch wenn sie erst frühestens 12 Stunden nach Symptombeginn therapiert werden können, noch mehrere Jahre nach der Intervention von einer invasiven Behandlungsstrategie mittels Stentimplantation in Verbindung mit einer Abciximab-Gabe profitieren könnten.

8 Literaturverzeichnis

Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, Hochman JS, Krumholz HM, Lamas GA, Mullany CJ, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC; 2004 Writing Committee Members. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction.

Circulation 2008; 117: 296-329

Barron HV, Bowlby LJ, Breen T, Rogers WJ, Canto JG, Zhang Y, Tiefenbrunn AJ, Weaver WD; Use of reperfusion therapy for acute myocardial infarction in the United States: data from the National Registry of Myocardial Infarction 2.

Circulation 1998; 97: 1150-1156

Bhatt DL, Topol EJ; Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy.

Nature Reviews 2003; 2: 15-28

Busk M, Kaltoft A, Nielsen SS, Bottcher M, Rehling M, Nielsen TT, Rehling M, Thuesen L, Botker HE, Lassen JF, Christiansen EH, Krusell LR, Andersen HR and Kristensen SD. Infarct size and myocardial salvage after primary angioplasty in patients presenting with symptoms for <12 h vs. 12-72 h.

Eur Heart J 2009; 30: 1322-1330

Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P; Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge.

Circulation 1987; 76: 142-154

Cohen M, Gensini GF, Maritz F, Gurfinkel EP, Huber K, Timerman A, Krzeminska-Pakula M, Santopinto J, Hecquet C, Vittori L; TETAMI Investigators. Prospective

evaluation of clinical outcomes after acute ST-elevation myocardial infarction in patients who are ineligible for reperfusion therapy: preliminary results from the TE-TAMI registry and randomized trial.

Circulation 2003; 108: III 14-III 21

Definitions used in TIMI trials. <http://www.timi.org>. Accessed 1 August 2008

De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time Delay to Treatment and Mortality in Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction. Every Minute of Delay Counts.

Circulation 2004; 109: 1223-1225

De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann FJ, Van de Werf F, Antman EM, Topol EJ; Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute STsegment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials.

JAMA 2005; 293: 1759–1765

Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, Budaj A, Sullivan CM, Lopez-Sendon J; GRACE Investigators. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE).

Lancet 2002; 359: 373-377

EMERAS (Estudio Multicentrico Estreptoquinasa Republicas de America del Sur) Collaborative Group Randomized trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction.

Lancet 1993; 342: 767-772

Fibrinolytic Therapy Trialists` (FTT) Collaborative Group Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early

mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients.

Lancet 1994; 343: 311-322

French JK, Williams BF, Hart HH, Wyatt S, Poole JE, Ingram C, Ellis CJ, Williams MG, White HD; Prospective evaluation of eligibility for thrombolytic therapy in acute myocardial infarction

BMJ 1996; 312: 1637-1641

Gawaz M, Neumann FJ, Ott I, Schiessler A, Schömig A; Platelet function in acute myocardial infarction treated with direct angioplasty.

Circulation 1996 Jan; 93: 229-237

Gesundheitsberichterstattung des Bundes, online am 30.07.2010

Häufigste Diagnosen in Prozent der Behandlungsfälle in Arztpraxen 2008

Sterbefälle für die häufigsten Todesursachen (ab 1998)

<http://www.gbe-bund.de>

Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Knatterud GL; Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction.

N Engl J Med 2006; 355: 2395-2407

Kandzari DE, Hasselblad V, Tchong JE, Stone GW, Califf RM, Kastrati A, Neumann FJ, Brener SJ, Montalescot G, Kong DF, Harrington RA; Improved clinical outcomes with abciximab therapy in acute myocardial infarction: a systematic overview of randomized clinical trials.

Am Heart J 2004; 147: 457-462

Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Schricke U, Neverve J, Pache J, Martinoff S, Neumann FJ, Nekolla S, Blasini R, Seyfarth M, Schwaiger M, Schömig A; Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients With Acute Myocardial Infarction (STOPAMI-2) Study Investigators; Myocardial salvage after coronary stenting plus abciximab versus fibrinolysis plus abciximab in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial.

Lancet 2002; 359: 920-925

Kastrati A, Mehilli J, Nekolla S, Bollwein H, Martinoff S, Pache J, Schuhlen H, Seyfarth M, Gawaz M, Neumann FJ, Dirschinger J, Schwaiger M, Schömig A; STOPAMI-3 Study Investigators; A randomized trial comparing myocardial salvage achieved by coronary stenting versus balloon angioplasty in patients with acute myocardial infarction considered ineligible for reperfusion therapy.

J Am Coll Cardiol 2004; 43: 734-741

LATE: Late Assessment of Thrombolytic Efficacy study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction.

Lancet 1993; 342: 759-766

Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, Boulenc JM, Morice MC, Maillard L, Pansieri M, Choussat R, Pinton P; ADMIRAL Investigators. Abciximab before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-Term Follow-up Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction.

N Engl J Med 2001; 344: 1895-1903

Montalescot G, Antoniucci D, Kastrati A, Neumann FJ, Borentain M, Migliorini A, Boutron C, Collet JP, Vicaut E; Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation myocardial infarction: a European meta-analysis on individual patients' data with long-term follow-up.

Eur Heart J 2007; 28: 443-449

Neumann FJ, Blasini R, Schmitt C, Alt E, Dirschinger J, Gawaz M, Kastrati A, Schömig A; Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction

Circulation 1998 ; 98: 2695-2701

Newby LK, Rutsch WR, Califf RM, Simoons ML, Aylward PE, Armstrong PW, Woodlief LH, Lee KL, Topol EJ, Van de Werf F, for the GUSTO-1 Investigators; Time from symptom onset to treatment and outcomes after thrombolytic therapy.

J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1646-1655

Parodi G, Ndrepepa G, Kastrati A, Conti A, Mehilli J, Sciagra R, Schwaiger M, Antoniucci D, Schömig A; Beyond 12 hours Reperfusion Alternative Evaluation (BRAVE-2) Trial Investigators. Ability of mechanical reperfusion to salvage myocardium in patients with acute myocardial infarction presenting beyond 12 hours after onset of symptoms.

Am Heart J 2006; 152: 1133-1139

Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB; The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs.

Circulation. 1977; 56: 786-794

Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, Tiefenbrunn AJ, Kinkaid B, Shoultz DA, Frederick PD, Every N; Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3

J Am Coll Cardiol 2000; 36: 2056-2063

Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K; A randomized

comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents.

N Engl J Med 1996; 334: 1084-1089

Schömig A, Kastrati A, Dirschinger J, Mehilli J, Schricke U, Pache J, Martinoff S, Neumann FJ, Schwaiger M; Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction.

N Engl J Med 2000; 343: 385-391

Schömig A, Ndrepepa G, Schwaiger M, Schulen H, Nekolla S, Pache J, Martinoff S, Bollwein H, Kastrati A; Therapy-dependent influence of time-to-treatment interval on myocardial salvage in Patients with acute myocardial infarction treated with coronary artery stenting or thrombolysis.

Circulation 2003; 108: 1084-1088

Schömig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, di Pede F, Nekolla SG, Schlotterbeck K, Schühlen H, Pache J, Seyfarth M, Martinoff S, Benzer W, Schmitt C, Dirschinger J, Schwaiger M, Kastrati A; Beyond 12 hours Reperfusion Alternative Evaluation (BRAVE-2) Trial Investigators. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial.

JAMA 2005; 293: 2865- 2872

Schömig A, Ndrepepa G, Kastrati A; Late myocardial salvage: time to recognize its reality in the reperfusion therapy of acute myocardial infarction.

Eur Heart J 2006; 27: 1900-1907

ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2.

Lancet 1988; 332: 349-360

Sharis PJ, Cannon CP, Loscalzo J; The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel.

Ann Intern Med 1998; 129: 394-405

Statistisches Bundesamt Deutschland, online am 01.08.2010

Todesursachen in Deutschland, 2008

<https://www-ec.destatis.de>

Taher T, Fu Y, Wagner GS, Goodman SG, Fresco C, Granger CB, Wallentin L, van de Werf F, Verheugt F, Armstrong PW; Aborted myocardial infarction in patients with ST-segment elevation: insights from the Assessment of Safety and Efficacy of a New Trombolytic Regimen-3 Trial. Electrocardiographic Substudy.

J Am Coll Cardiol 2004; 44: 38-43

The ADMIRAL investigators; Three-year duration of benefit from abciximab in patients receiving stents for acute myocardial infarction in the randomized double-blind ADMIRAL study.

Eur Heart J 2005; 26: 2520-2523

The EPISTENT Investigators; Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade.

Lancet 1998; 352: 87-92

The GUSTO Investigators; An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction

N Engl J Med 1993; 329: 673-682

Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F,

Weidinger F, Weis M; Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation.

Eur Heart J 2008; 29: 2909-2945

9 Danksagung

Für die freundliche Bereitstellung des Themas dieser Arbeit danke ich dem Direktor des Deutschen Herzzentrums München und der 1. Medizinischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München, Herrn Professor Dr.med. Albert Schömig.

Herrn Prof. Dr.med. Adnan Kastrati möchte ich für die Unterstützung der statistischen Auswertung sehr herzlich danken.

Bei meiner persönlichen Betreuerin, Frau Professor Dr.med. Julinda Mehilli möchte ich mich für die Hilfe bei der Erstellung meiner Arbeit ganz besonders bedanken.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Stentgruppe möchte ich mich für ihre freundliche und sehr hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung der Studie ganz herzlich bedanken. Insbesondere bei Frau Maimer-Rodriguez, die mir bei Fragen oder Problemen immer eine große Hilfe war.

Dem Pflegepersonal und den Ärztinnen und Ärzten im Herzkatheterlabor und auf den Stationen danke ich für die freundliche und kooperative Zusammenarbeit.

