

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

Mechanische Reperfusion versus konservative Therapie nach den aktuellen  
Richtlinien bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt , die sich mehr als 12 Stunden  
nach Symptombeginn vorstellen: ein randomisierter Vergleich

Anna Katharina Barth

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. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. J. Mehilli

2. Univ.-Prof. A. Kastrati

Die Dissertation wurde am 27.12.2006 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.07.2007 angenommen.

## **Inhaltsverzeichnis**

1	Einleitung.....	7
1.1	Epidemiologie.....	7
1.2	Akuter Myokardinfarkt .....	7
1.3	Therapie des akuten Myokardinfarktes.....	9
1.3.1	Reperfusionverfahren beim akuten Myokardinfarkt .....	10
1.3.2	Vergleich mechanische und pharmakologische Reperfusion.....	12
1.3.3	Therapie des akuten Myokardinfarktes mehr als 12 Stunden nach Symptombeginn .....	16
2	Zielsetzung der Arbeit .....	18
3	Methodik.....	19
3.1	Studienpopulation .....	19
3.2	Einschlusskriterien.....	20
3.3	Ausschlusskriterien .....	21
3.4	Studiendesign.....	22
3.5	Therapie.....	22
3.5.1	Interventionsgruppe.....	23
3.5.2	Abbruchkriterien für die Abciximabtherapie.....	23
3.5.3	Konservative Gruppe.....	24
3.5.4	Abbruchkriterien für den konservativen Arm.....	24
3.6	Studienendpunkte.....	25
3.7	Definitionen.....	25
3.8	Follow-up .....	31
3.8.1	Szintigraphische Untersuchung .....	31

3.8.2	Klinische Überwachung .....	31
3.8.3	Patientennachsorge.....	31
3.9	Statistische Analyse .....	32
3.9.1	Fallzahlschätzung.....	32
3.9.2	Testverfahren .....	33
4	Ergebnisse.....	34
4.1	Abbruch der konservativen Therapie.....	36
4.2	Klinische Charakteristika .....	36
4.3	Primärer Endpunkt.....	38
4.4	Sekundärer Endpunkt.....	38
5	Diskussion.....	42
6	Limitationen der Studie .....	45
7	Schlussfolgerung .....	47
8	Zusammenfassung.....	48
9	Literaturverzeichnis.....	49
10	Danksagung .....	66

## Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: PLAQUERUPTUR MIT THROMBOTISCHER OKKLUSION (NACH GAWAZ, 2001) .....	8
ABBILDUNG 2: AMI UND ZEIT (NACH BARRON ET AL., 1998) .....	10
ABBILDUNG 3: MORTALITÄT DER FIBRINOLYSE ABHÄNGIG VON DER ZEIT (NACH LINCOFF UND TOPOL, 1993) .....	13
ABBILDUNG 4: VERGLEICH DER MORTALITÄT ZWISCHEN LYSE THERAPIE UND INTERVENTION NACH MITRA UND MIR (AHA, 1999) .....	14
ABBILDUNG 5: SALVAGE INDEX IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ZEIT (NACH SCHÖMIG ET AL., 2003) .....	15
ABBILDUNG 7: ABLAUF DER STUDIE .....	22
ABBILDUNG 8: STUDIENABLAUFDIAGRAMM .....	35
ABBILDUNG 9: KUMULATIVE INZIDENZ VON TOD, REINFARKT ODER APOPLEX INNERHALB DER ERSTEN 30 TAGE NACH RANDOMISIERUNG .....	40

## **Tabellenverzeichnis**

TABELLE 1: BASELINE-CHARAKTERISTIKA .....	37
TABELLE 2: SEKUNDÄRE ENDPUNKTE.....	39
TABELLE 3: INFARKTCHARAKTERISTIKA .....	41

## Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
AMI	akuter Myokardinfarkt
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body mass index
EKG	Elektrokardiogramm
IE	internationale Einheit
IQR	Interquartilsabstand
LAD	linke Koronararterie
LCx	Ramus circumflexus
LV-AF	linksventrikuläre Auswurffraktion
NMH	niedermolekulares Heparin
PCI	perkutane Koronarintervention
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
RCA	rechte Koronararterie
Sestamibi	<sup>99m</sup> Tc-methoxyisobutylisonitrile
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomographie
STEMI	ST-Elevated Myocardial Infarction
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction
t-PA	tissue Plasminogen Activator
UFH	unfraktioniertes Heparin

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

In den westlichen Industrienationen hat im letzten Jahrhundert mit steigendem Wohlstand auch das Risiko zugenommen, an einer Herz-Kreislaufkrankung zu erkranken und daran zu versterben. Im Jahr 2003 stehen, wie auch in den vorangegangenen Jahren, in der Bundesrepublik Deutschland drei Herz-Kreislaufkrankungen an der Spitze der Todesursachenstatistik: die chronisch ischämische Herzkrankheit, der akute Myokardinfarkt und die Herzinsuffizienz (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2003). Mit einem Prozentsatz von 7,5 liegt der akute Myokardinfarkt an zweiter Stelle dieser Statistik. Trotz Aufklärung der Bevölkerung, dass sich die Überlebenschancen beim akuten Myokardinfarkt verbessern je schneller eine Therapie eingeleitet wird, begeben sich viele Patienten erst verspätet in ärztliche Behandlung. Auch weltweit werden die Herz-Kreislaufkrankungen einer Schätzung nach zur Mitte dieses Jahrhunderts die Nummer eins unter den Todesursachen stellen (SoRelle, 1999).

## 1.2 Akuter Myokardinfarkt

Zum akuten Koronarsyndrom zählen neben der instabilen Angina pectoris und dem nicht transmuralen Infarkt (non-Q-wave Infarkt) der transmurale Myokardinfarkt (Q-wave Infarkt). Der akute Myokardinfarkt entsteht meist in Folge einer koronaren Herzkrankheit, also einer Atherosklerose der Koronararterien. Die Ätiologie dieser Gefäßschädigung ist durch eine multifaktorielle Genese gekennzeichnet. In epidemiologischen Studien konnten Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Hypertonus, Rauchen und eine positive Familienanamnese als Risikofaktoren ermittelt werden (Fuster et al., 1996).

Bei der koronaren Herzkrankheit bewirkt eine flusslimitierende Stenose ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffnachfrage im betroffenen Myokardgewebe und führt dadurch zur Angina pectoris Symptomatik (Fuster et al., 1992).

Bei einem akuten Myokardinfarkt kommt es dann zur Ruptur eines intrakoronaren, atherosklerotischen Plaques meist im Bereich einer vorher bestehenden Stenose. Instabile Plaques können besonders leicht rupturieren und besitzen oft eine fibröse Deckplatte, die den lipidreichen Kern des Plaques vom Blutstrom trennt (Dalager-Pedersen et al., 1998). Die Plaqueruptur kann passiv durch erhöhte Scherkräfte oder körperliche Belastung entstehen, oder aktiv durch die Einwanderung von Monozyten in die Plaqueregion, die zu einer weiteren Instabilität des Plaques führt (Gawaz., 2001 S.102-3). Durch die Ruptur kommt es zur Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten und damit zur Unterbrechung des Blutflusses mit anschließender Ischämie im von der betroffenen Koronararterie versorgten Myokardareal und damit zur Nekrosebildung. Die Größe des nekrotischen Bereiches ist davon abhängig, wieviel Zeit bis zur Reperfusion verstreicht, ob eine Kollateralisierung besteht und davon, ob noch ein Restfluss in der Koronararterie vorhanden ist (Reimer et al., 1979).

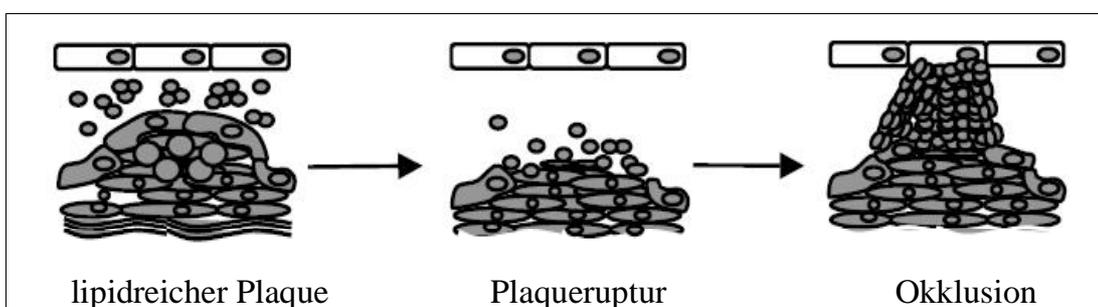


Abbildung 1: Plaqueruptur mit thrombotischer Okklusion

(nach Gawaz, 2001)

### 1.3 Therapie des akuten Myokardinfarktes

Ziel einer Therapie des akuten Myokardinfarktes ist es, den Koronarfluss wiederherzustellen, da dadurch die Chance besteht, gefährdetes Myokard zu retten und auch eine initial gestörte Pumpfunktion wieder zu normalisieren. Es gibt zwei unterschiedliche Therapieansätze, um Reperfusion zu erzielen. Zum einen besteht die Möglichkeit, mittels Fibrinolyse das Gefäß pharmakologisch zu rekanalisieren, zum anderen den Ansatz der mechanischen Reperfusion mittels perkutaner transluminaler Angioplastie (PTCA) mit der Implantation einer Gefäßstütze, eines so genannten Stents.

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass eine frühzeitige Reperfusion in den ersten 12 Stunden nach Symptombeginn die Infarktgröße bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt senkt und sowohl die Funktion des linken Ventrikels als auch die Überlebensrate verbessert (Fibrinolytic Therapy Trialists` (FTT) Collaborative Group, 1994). Somit spielt der Faktor Zeit eine entscheidende Rolle bei der Therapie des akuten Myokardinfarktes.

Jedoch sind nur 60 % der Patienten so genannte „Early comers“. Das bedeutet, sie erhalten eine Therapie innerhalb der ersten 12 Stunden nach Schmerzbeginn (Barron et al., 1998). Nur bei diesem Teil der Patienten kommt überhaupt eine Lysetherapie in Betracht. Trotz rechtzeitigem Therapiebeginn sind 30% dieser Patienten aufgrund von Kontraindikationen, wie z.B. Zustand nach Apoplex in den letzten drei Monaten oder Hypertonie, nicht lysefähig.

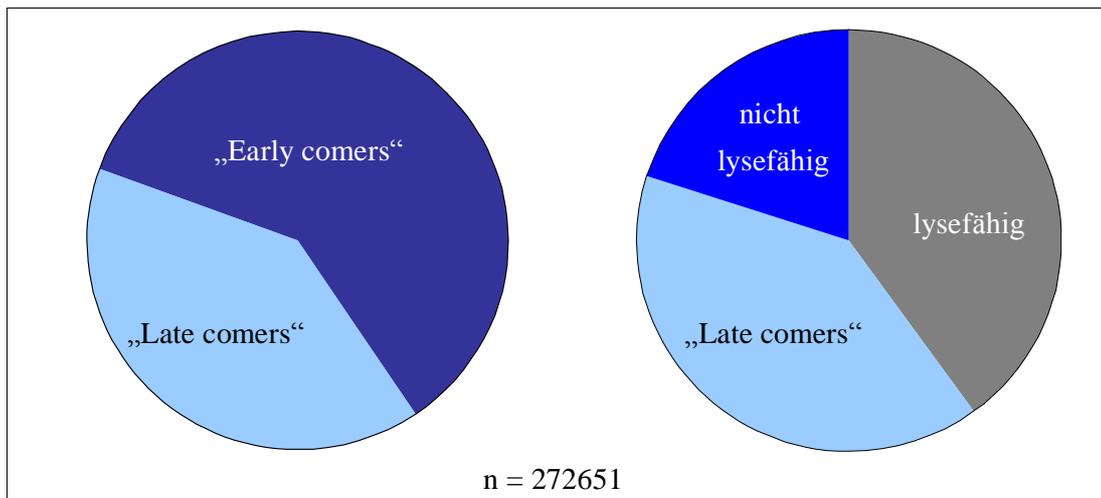


Abbildung 2: AMI und Zeit  
(nach Barron et al., 1998)

Der Teil der Patienten, der lysefähig ist, hat aber auch ohne diese Therapie eine relativ gute Prognose mit einer durchschnittlichen Mortalität von 11,7%. Im Gegensatz dazu hat der Teil der Patienten, der erst nach 12 Stunden eine Therapie erhält, eine deutlich höhere Mortalität mit 21,2% (French et al., 1996). Die Behandlung dieser Patientengruppe, die keine Lysetherapie erhalten kann, stellt bis heute ein ungelöstes Problem dar.

### 1.3.1 Reperusionsverfahren beim akuten Myokardinfarkt

Im Jahr 1986 konnte die GISSI-I-Studie zeigen, dass eine intravenöse Gabe von Streptokinase bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt die Mortalität signifikant gegenüber einer Placebothherapie senkt (GISSI Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinase nell'Infarto Miocardico, 1986). Der Therapieerfolg ist allerdings vom Zeitintervall zwischen Gefäßverschluss und Therapiebeginn abhängig.

Die Fibrinolytika der zweiten Generation (z.B. t-PA) aktivieren vor allem an Fibrin gebundenes Plasminogen. So kommt es zu einer effektiveren lokalen Thrombolyse ohne systemische Plasminogenaktivierung (Aktories et al., 2005 S. 545-6). Die GUSTO- Studie ergab 1993, dass eine rasche Reperfusion der Koronararterie zu einer besseren Funktion des linken Ventrikels und auch zu einer höheren Überlebensrate führt, falls durch die Therapie normaler Koronarfluss (TIMI-3) wiederhergestellt werden kann (The GUSTO-Investigators, 1992).

Durch die Kombination von Fibrinolytika und Glycoprotein (GP) IIb/IIIa-Rezeptor Antagonisten wird das Infarktgefäß sowohl häufiger als auch schneller wiedereröffnet (TIMI 14 Trial Antman et al., 1999; SPEED Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department Group, 2000).

Die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) mit Stentimplantation hat sich in den letzten Jahren als Therapie des akuten Myokardinfarkts etabliert. Seit Mitte der 90er Jahre werden die Thienopyridine eingesetzt, welche dazu führten, dass die Stentimplantation sich bei der Therapie des akuten Myokardinfarktes durchsetzen konnte. Clopidogrel und Ticlopidin sind Beispiele für Thienopyridine und hemmen selektiv die Bindung von ADP an seine Rezeptoren auf den Thrombozyten. Damit wird die Thrombozytenaggregation, die von ADP abhängig ist, gehemmt (Coukell et al., 1997). Beide Substanzen verändern den  $P_{2T}$ -Rezeptor irreversibel. Der antithrombozytäre Effekt tritt, wenn man mit 600mg Clopidogrel loaded, nach zwei Stunden ein (Müller et al., 2001) und hält nach Absetzen des Medikamentes noch zehn Tage an (Sharis et al., 1998), was der durchschnittlichen Thrombozytenüberlebenszeit entspricht. Clopidogrel ist besser verträglich als das ältere Ticlopidin, welches zu schweren Neutropenien und Agranulozytosen führen kann (Hass et al., 1990). Zusätzlich zu den Thienopyridine werden Glycoprotein IIb/IIIa-Rezeptoren Antagonisten mit guten Erfolgen als Begleittherapie der PTCA mit Stentimplantation eingesetzt (Schömig et al., 1996; Gawaz et al., 1996). Neumann et al. zeigten, dass durch den Einsatz der Glycoprotein IIb/IIIa-Rezeptoren

Antagonisten die linksventrikuläre Funktion nach Stentimplantation bei Myokardinfarkt deutlich verbessert werden konnte (Neumann et al., 1998). Die EPISTENT-Studie konnte 1998 zeigen, dass die Gabe von Abciximab während Koronarintervention das Auftreten von Tod, Myokardinfarkt und Revaskularisierung signifikant senkt (The EPISTENT Investigators, 1998). Dies hat dazu geführt, dass die aktuellen ACC/AHA Behandlungsrichtlinien (Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction) bei den Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die eine Koronarintervention erhalten sollen, eine Gabe von Abciximab empfehlen (Antman et al., 2004).

Ein Problem der PTCA mit Stentimplantation sind die so genannten Stentthrombosen, akute Verschlüsse des durch die mechanische Reperfusion eröffneten Gefäßes. Außerdem ist nicht geklärt, inwieweit die betroffene Koronararterie dauerhaft offen gehalten werden kann oder ob es zu einer erneuten Verengung (Restenose) kommt (Schömig et al., 1996; Gawaz et al., 1996; Ott et al., 1998). Trotz dieser Probleme kann eine mechanische Reperfusionstherapie auch noch nach 12 Stunden nach Beginn der Infarktsymptomatik angewandt werden.

### **1.3.2 Vergleich mechanische und pharmakologische Reperfusion**

Vergleicht man nun mechanische und pharmakologische Reperfusion, so stellt man fest, dass die Effektivität der Lysetherapie abnimmt, je größer das Zeitintervall zwischen Schmerz- und Therapiebeginn wird. So konnte in der GUSTO-1 Studie gezeigt werden, dass die 30 Tage Mortalität ansteigt, je größer das Zeitintervall zwischen Schmerz- und Therapiebeginn wird (Newby et al., 1996). Eine Anwendung mehr als 12 Stunden nach Symptombeginn ist nicht mehr indiziert, da sie im Vergleich zu einer Placebogabe nicht besser abschneidet (EMERAS (Estudio Multicentrico Estreptoquinasa Republicas de America del Sur), 1993 und LATE , 1993).

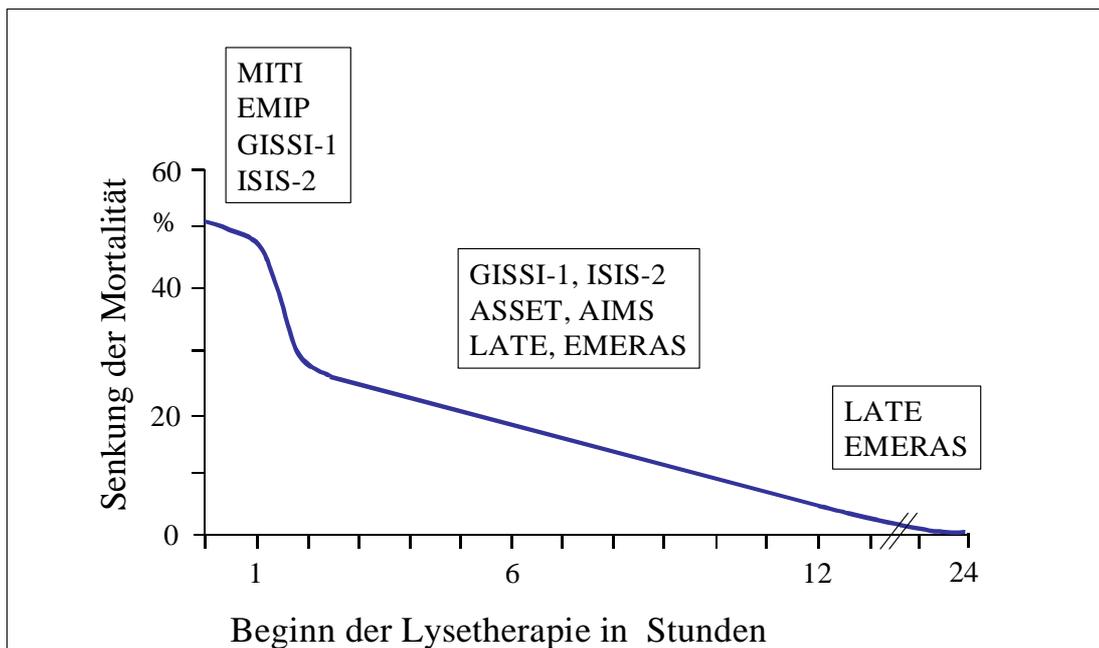


Abbildung 3: Mortalität der Fibrinolyse abhängig von der Zeit  
(nach Lincoff und Topol, 1993)

Betrachtet man die mechanische Reperfusion, so fällt auf, dass bei dieser Therapieform die Mortalität in Abhängigkeit von der Zeit nicht ansteigt. Sie bleibt, wie die nun folgende Abbildung zeigt, unter 10%. Im Vergleich dazu steigt die Mortalitätskurve bei der Lysetherapie nach 6 Stunden und noch stärker nach 12 Stunden an, wie die Zahlen aus den Registern MITRA (Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction Registry) und MIR (Myocardial Infarction Registry) zeigen konnten.

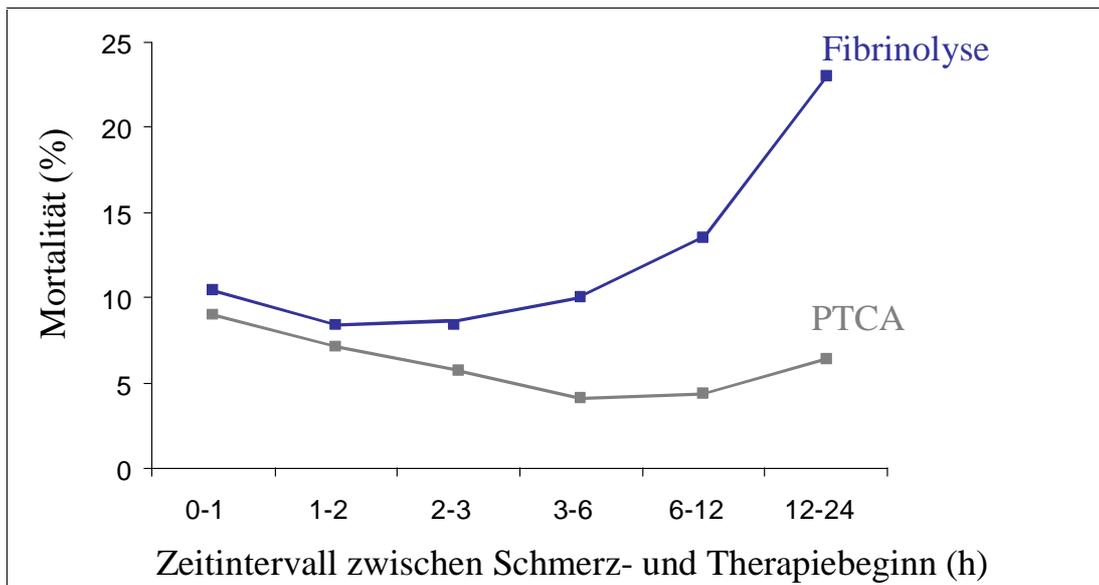


Abbildung 4: Vergleich der Mortalität zwischen Lysetherapie und Intervention nach MITRA und MIR (AHA, 1999)

Stellt man sich die Frage mittels welcher Therapieform mehr verschlossene Gefäße wiedereröffnet werden können, so fällt auf, dass bei einer Lysetherapie die Offenheitsrate der betroffenen Gefäße innerhalb der ersten 6 Stunden bei höchstens 62% liegt und zwischen 6 und 12 Stunden bei höchstens 40% (Bode et al. 1996). Im Vergleich dazu ist die Offenheitsrate der vom Infarkt betroffenen Gefäße bei Intervention unabhängig von der Zeit bei über 90% (Brodie et al., 1998).

In einer Metaanalyse von Keeley et al. schnitten die mit PTCA behandelten Patienten in Bezug auf die klinischen Ereignisse besser ab, als die, die allein mit einer thrombolytischen Therapie behandelt wurden (Keeley et al., 2003).

Die PAMI-Studie konnte nachweisen, dass eine PTCA die klinischen Ergebnisse verbessert und dabei keine höheren Kosten verursacht als eine Lysetherapie mit t-PA (Stone et al., 1997). Durch PTCA wurde der Anteil an Krankenhausmortalität, Reinfarkt, eine nochmalige Ischämie und Apoplex im Vergleich zur Therapie mit t-

PA deutlich gesenkt. Außerdem mussten die Patienten weniger Zeit im Krankenhaus verbringen.

Wie in der folgenden Abbildung zu erkennen ist, konnten die STOPAMI-Studien 1 und 2 zeigen, dass der Anteil an Myokard, der durch Lysetherapie nach akutem Myokardinfarkt gerettet werden kann, in Abhängigkeit von der Zeit deutlich abnimmt. Im Gegensatz dazu bleibt der Salvage Index bei Stentimplantation zusammen mit der Gabe von Abciximab konstant (Schömig et al., 2003).

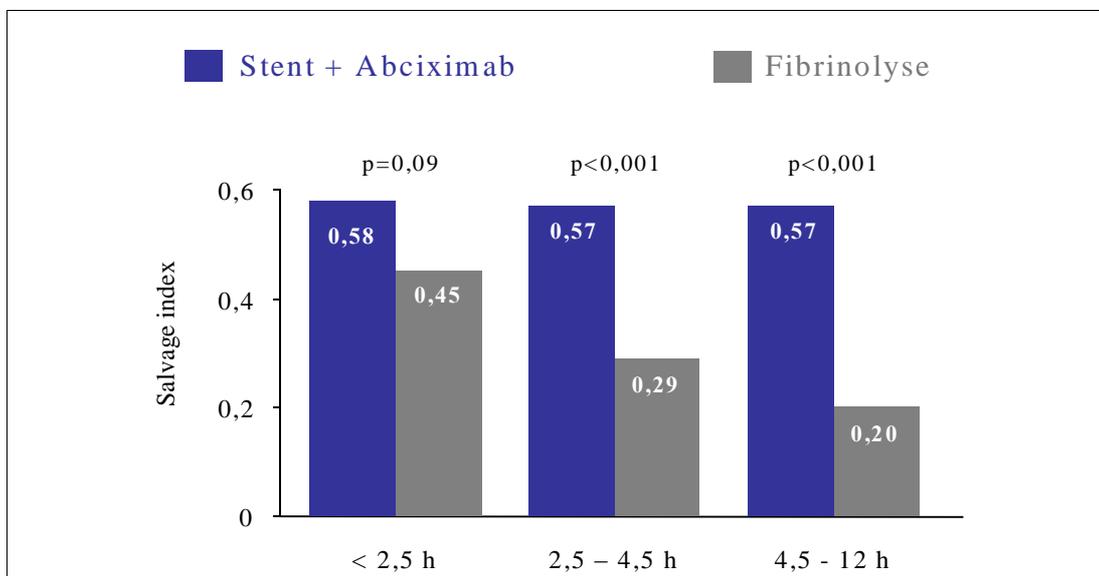


Abbildung 5: Salvage Index in Abhängigkeit von der Zeit  
(nach Schömig et al., 2003)

Die STOPAMI 3- Studie konnte zeigen, dass durch eine interventionelle Therapie zusammen mit der Gabe des Glycoprotein IIb/IIIa-Rezeptor Antagonisten Abciximab noch mehr als 12 Stunden nach Symptombeginn 50% des gefährdeten Myokards gerettet werden konnte (Kastrati et al., 2004).

### **1.3.3 Therapie des akuten Myokardinfarktes mehr als 12 Stunden nach Symptombeginn**

Viele Patienten stellen sich allerdings erst mehr als 12 Stunden nach Symptombeginn in der Klinik vor und können damit nicht mehr einer pharmakologischen Reperfusionstherapie zugeführt werden (Barron et al., 1998; Rogers et al., 2000; Eagle et al., 2002; Cohen et al., 2003). Trotz aller Anstrengungen, das Zeitintervall zwischen Schmerzbeginn und Klinikaufnahme zu verkürzen, zeigen neue Studien, dass dieses Zeitintervall sich nicht wesentlich verkürzt hat, sondern eher noch länger geworden ist (Rogers et al., 2000). Die Lysetherapie wurde als einzige Reperfusionstherapie in randomisierten, klinischen Studien für dieses Patientenkollektiv untersucht und hat, wie oben bereits erwähnt, mehr als 12 Stunden nach Symptombeginn keinen positiven Effekt auf Patienten mit akutem Myokardinfarkt.

Dies könnte der Grund sein, warum aktuelle Behandlungsrichtlinien nach den ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction für diese Patientengruppe keine Reperfusionstherapie empfehlen, wenn die Patienten schmerzfrei sind (Antman et al., 2004). Werden mehr als 12 Stunden nach Symptombeginn noch Schmerzen angegeben, so sollten die Patienten den Richtlinien nach einer mechanischen Reperfusionstherapie zugeführt werden.

Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass eine Reperfusionstherapie auch mehr als 12 Stunden nach Symptombeginn für schmerzfreie Patienten mit akutem Myokardinfarkt noch von Vorteil sein kann. Zum einen haben Studien gezeigt, dass auch mehr als 12 Stunden nach Ischämiebeginn noch lebendes Myokard existiert, welches dann durch Reperfusionstherapie gerettet werden könnte (Schulz et al., 1992; Milavetz et al., 1998). So zeigten Sabia et al., dass auch eine Reperfusion zwei Tage bis fünf Wochen nach Infarkt zu einer verbesserten Wandbewegung führt, wenn die Intervention erfolgreich ist (Sabia et al., 1992). In der STOPAMI-3 Studie

konnte außerdem gezeigt werden, dass die endgültige Infarktgröße bei den Patienten, die eine PTCA mit Stentimplantation erhalten hatten, signifikant kleiner war, als in der mit Lyse behandelten Gruppe (Kastrati et al., 2002). Auch kann die PCI als Therapiemethode im Gegensatz zur Lyse auch 12 Stunden nach Symptombeginn noch sinnvoll angewendet werden (Cannon et al., 2000; Zijlstra et al., 2002; Schömig et al., 2003).

Es gibt zudem nicht-randomisierte Studien, die darauf hinweisen, dass Infarktpatienten auch nach 12 Stunden noch von einer Stentimplantation profitieren können.

Im Jahr 2001 zeigten Zahlen aus den Registern MITRA und MIR, dass eine PCI mehr als 12 Stunden nach Symptombeginn noch positive Effekte hat. Die Krankenhausmortalität lag in der konservativen Gruppe bei 17,1%, während sie in der Interventionsgruppe nur 8,5% betrug (Zahn et al., 2001).

Auch Daten des NRMI (National Registry of Myocardial Infarction) -2 Registers aus den Vereinigten Staaten von Amerika belegten, dass die Patienten in der Interventionsgruppe sowohl beim Ereignis Tod als auch beim kombinierten Endpunkt Tod, Myokardinfarkt und Apoplex signifikant besser abschnitten als die der konservativ behandelten Gruppe (Elad et al., 2002).

## **2 Zielsetzung der Arbeit**

Die Kernfrage dieser Studie lautet: Kann eine mechanische Reperfusion mit Stent-implantation die Infarktgröße im Vergleich zu einer konservativen Behandlungsstrategie nach den derzeitigen Richtlinien mehr als 12 Stunden nach Symptombeginn reduzieren?

## 3 Methodik

### 3.1 Studienpopulation

Es wurden 365 Patienten mit akutem Myokardinfarkt im Zeitraum vom 23. Mai 2001 bis 25. Dezember 2004 in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten erreichten die Krankenhäuser mindestens 12, höchstens aber 48 Stunden nach Symptombeginn.

#### Teilnehmende Kliniken:

1. Deutsches Herzzentrum, Technische Universität, München, Deutschland
2. 1. 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 Fürstfeldbruck, 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

Die Kliniken in Bad Tölz, Traunstein, Fürstenfeldbruck, Erding/Dorfen, Bad Reichenhall und Ruhpolding schlossen selbst Patienten in die BRAVE II-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.

### 3.2 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten mit akutem Myokardinfarkt, deren Symptombeginn mindestens 12, höchstens aber 48 Stunden zurücklag.

Die Diagnose akuter Myokardinfarkt galt als gesichert, wenn mindestens zwei der folgenden drei Kriterien erfüllt waren:

- eine Episode von infarkttypischem Brustschmerz von mindestens 20 Minuten,
- infarkttypische EKG-Veränderungen, die definiert waren als:
  - a. entweder pathologische Q-Wellen
  - b. oder ST-Strecken-Hebung  $\geq 0.1$  mV in mindestens zwei Extremitätenableitungen oder  $\geq 0.2$  mV in mindestens zwei benachbarten Brustwandableitungen,
- eine Erhöhung der Kreatinkinase oder des für das Myokard spezifischen Isoenzym MB auf mehr als das zweifache des oberen Normbereiches.

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.

### 3.3 Ausschlusskriterien

Patienten, auf die mindestens eines der folgenden Kriterien zutraf, wurden nicht in die Studie eingeschlossen:

- Patienten, die unter 18 oder über 80 Jahre alt waren,
- persistierender Brustschmerz,
- vorherige Thrombolyse im Rahmen des aktuellen Infarktes,
- Malignome mit einer Lebenserwartung unter einem Jahr,
- Herzinsuffizienz,
- Lungenödem,
- Blutungskomplikationen in der Anamnese,
- kardiogener Schock nach den GUSTO I-Kriterien: systolischer Blutdruck unter 80mmHg, der sich unter der Gabe von Volumen nicht bessert oder eine Infusion von Katecholaminen nötig wurde,
- Apoplex in den vergangenen drei Monaten,
- Koronarintervention vor weniger als einem Monat,
- Thrombozytenzahl unter 100000/mm<sup>3</sup> oder über 700000/mm<sup>3</sup>,
- Hämoglobin unter 10g/dl oder Hämatokrit unter 34%,
- Leukozytenzahl unter 3000/mm<sup>3</sup>,
- große Operationen innerhalb der letzten 30 Tage,
- keine Möglichkeit am Ablauf und/oder Follow-up der Studie teilzunehmen,
- Kontraindikation gegen antithrombotische Substanzen, die bei der koronaren Stentimplantation nötig werden (Clopidogrel, Abciximab),
- vermutete oder bestehende Schwangerschaft,
- früherer Einschluss in diese Studie.

### 3.4 Studiendesign

Die Randomisierung erfolgte mittels eines verschlossenen Umschlags, der einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt war und per Zufall gezogen wurde. Die Patienten wurden entweder der konservativen, oder der interventionellen Gruppe zugeteilt (siehe Abbildung 6). Die Person, die die Abfolge der Randomisierungsnummern entwarf, hatte mit Ablauf und Analyse der Studie nichts zu tun.

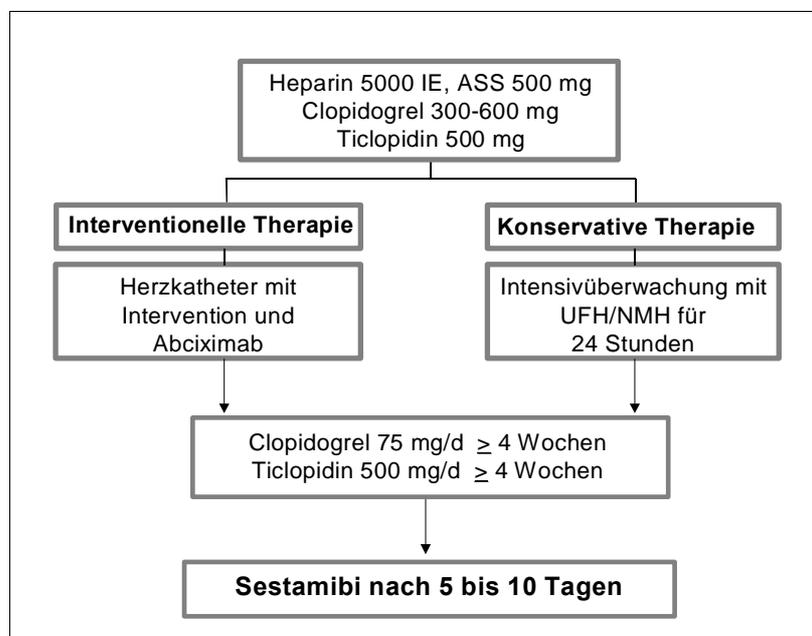


Abbildung 6: Ablauf der Studie

### 3.5 Therapie

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

### 3.5.1 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 eine perkutane koronare Intervention (mit oder ohne Stentimplantation) oder eine Bypass-Operation erhalten sollte, je nach Flow-Status, Lage und Schwere der Läsion. Bei den Patienten in der interventionellen Gruppe wurde eine Koronarangiographie durchgeführt und der linke Ventrikel dargestellt. Bei einer Stenose von über 70% in der infarktspezifischen Arterie wurde eine perkutane Koronarintervention durchgeführt. Wenn eine Stentimplantation nötig wurde, wurden MULTI-LINK Penta Stents empfohlen. Die Patienten erhielten außerdem den Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Abciximab als i.v. Bolus 0,25 mg/kg Körpergewicht und anschließend kontinuierlich 0,125 µg/kg Körpergewicht bis zu einer Maximaldosis von 10 µg/kg Körpergewicht pro Minute für 12 Stunden. Die postinterventionelle Therapie beinhaltete eine Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel in einer täglichen Dosis von 75 mg oder Ticlopidin 500 mg täglich für mindestens vier Wochen (empfohlen wurden sechs Monate) und Aspirin 200 mg bis 325 mg auf unbestimmte Zeit. Als Begleitmedikation waren β-Blocker, ACE- Hemmer und Statine empfohlen.

### 3.5.2 Abbruchkriterien für die Abciximabtherapie

Die Therapie mit Abciximab wurde abgebrochen, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt wurde:

- unkontrollierbare Blutungen,
- Thrombozytenzahl unter  $100000/\text{mm}^3$  mit einem Abfall auf mindestens 25% des Ausgangswertes,
- Operationen.

### **3.5.3 Konservative Gruppe**

Patienten, die in den konservativen Arm randomisiert wurden, erhielten die Therapie, die auf der jeweiligen Intensivstation im entsprechenden Krankenhaus üblich war. Entsprechend dem Protokoll 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. Sie erhielten 75 mg Clopidogrel täglich oder 500 mg Ticlopidin pro Tag für mindestens vier Wochen; wir empfehlen aber eine weitere Einnahme für sechs Monate sowie Aspirin für einen unbegrenzten Zeitraum. Dazu erhielten sie als Begleittherapie Heparin,  $\beta$ -Blocker, ACE-Hemmer und Statine.

### **3.5.4 Abbruchkriterien für den konservativen Arm**

Die konservative Therapie wurde durch eine Stentimplantation 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.

### 3.6 Studienendpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie war die szintigraphisch bestimmte Infarktgröße, also der Anteil des Perfusionsdefektes zu Beginn, der durch die jeweilige Therapie gerettet werden konnte.

Sekundäre Endpunkte waren Tod jeglicher Ursache, Reinfarkt, Apoplex, Reintervention infolge von Ischämie oder Blutungskomplikationen.

### 3.7 Definitionen

Die randomisierten Patienten wurden wie folgt eingeteilt:

#### **Apoplex**

Ein Apoplex wurde dokumentiert, wenn plötzliche neurologische Defizite, wie Bewusstlosigkeit, Lähmungen, sensomotorische Störungen, Aphasien oder Krampfanfälle auftraten und mindestens 24 Stunden anhielten, für die es keine andere Erklärung gab. Dies wurde durch eine kraniale Computertomographie (CCT) oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels bestätigt.

Ein Apoplex wurde weiter unterteilt in:

*Hämorrhagischer Apoplex* (beinhaltete intraparenchymale, subarachnoidale und subdurale Hämatome)

*Ischämischer Apoplex*

*Apoplex unbekannter Ursache* (weder CCT oder MRT des Schädels noch Autopsie waren vorhanden).

#### **Blutung**

Als Blutung wurde das Auftreten von Blutungskomplikationen nach der Randomisierung der Patienten bezeichnet. Dabei wurden die Blutungslokalisation,

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  $\geq 40$  g/L (oder  $\geq 12$  % Abfall des Hämatokrits).

### **Diabetes mellitus**

Zu Diabetikern wurde gerechnet,

- wer unter einem vordiagnostizierten Diabetes mellitus litt,
- wer unter Therapie mit oralen Antidiabetika oder Insulin stand,
- oder, wessen Nüchternzucker (keine Nahrungsaufnahme in den letzten acht Stunden vor der Blutentnahme) in der Klinik zweimal über 140 mg/dl gemessen wurde.

### **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).

### **Hypercholesterinämie**

Eine Hypercholesterinämie wurde dokumentiert, wenn der Patient bei Aufnahme einen Gesamtcholesterinwert von über 240 mg/dl aufwies oder 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.

### **KILLIP-Klassifikation (Killip et al., 1967)**

Alle Patienten wurden bei Aufnahme in die Klinik körperlich untersucht und daraufhin nach Schweregrad der Herzinsuffizienz in die vier Stadien eingeteilt:

Stadium I: keine pulmonale Stauung, kein dritter Herzton;

Stadium II: Rasselgeräusche in weniger als 50% der Lungenabschnitte, dritter Herzton, erhöhter zentraler Venendruck;

Stadium III: Rasselgeräusche in mehr als 50% der Lungenabschnitte;

Stadium IV: Lungenödem, kardiogener Schock.

### **Mehr-Gefäß-Erkrankung**

Signifikante Läsionen mit einer Lumeneinengung von mehr als 50% in mindestens zwei großen epikardialen Gefäßen in der Koronarangiographie wurden als Mehr-Gefäß-Erkrankung bezeichnet.

### **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.

### **Raucher**

*Raucher:* Jegliches Zigarettenrauchen innerhalb der letzten sechs Monate.

*Nichtraucher:* Noch nie regelmäßiger Zigarettenkonsum (gemäß der WHO-Kriterien auch Ex-Raucher, die vor mindestens zehn Jahren zu rauchen aufgehört haben).

*Exraucher:* Personen, die das Rauchen mindestens sechs Monate vor der Koronarintervention aufgehört haben.

### **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.

### **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  $20000/\text{mm}^3$ .

### **TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)- Fluss-Klassifikation (Chesebro et al., 1987)**

Diese Einteilung ermöglicht es, den Koronarfluss während einer Koronarangiographie mittels Kontrastmittelinjektion zu bestimmen.

- Grad 0: Keine Perfusion, kein anterograder Fluss von Kontrastmittel distal der Stenose.
- Grad 1: Penetration des Kontrastmittels ohne Perfusion, das Kontrastmittel penetriert die Stenose, wird aber 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 anderen 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.

### **Zustand nach Myokardinfarkt**

Damit ein Zustand nach Myokardinfarkt dokumentiert wurde, muss 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 bei dem Patienten die Diagnose Myokardinfarkt gestellt wurde.

## **3.8 Follow-up**

### **3.8.1 Szintigraphische Untersuchung**

Alle Patienten erhielten fünf bis zehn Tage nach dem Infarktereignis eine Injektion von  $^{99m}\text{Tc}$  Sestamibi und dann eine Single Photon Emission Computed Tomographie (SPECT) Untersuchung in Ruhe. So konnte mit Hilfe des Sestamibis die durchschnittliche Infarktgröße nach fünf bis zehn Tagen bestimmt werden. Dies wurde als primärer Endpunkt der Studie definiert.

### **3.8.2 Klinische Überwachung**

Alle Patienten wurden während ihres Krankenhausaufenthalts überwacht und es wurden regelmäßig Blutentnahmen durchgeführt. Kreatinkinase, das myokardspezifische Isoenzym MB, Troponin T, Thrombozytenzahl und Hämoglobin wurden bei Aufnahme, anschließend 8, 16 und 24 Stunden nach Randomisierung sowie dann täglich bestimmt, bis keine erhöhten herzspezifischen Enzyme mehr nachweisbar waren. Alle Infarktpatienten erhielten Elektrokardiogramme bei Aufnahme und dann mindestens alle 24 Stunden. In der Interventionsgruppe wurde die Punktionsstelle in der Leiste mittels Duplexsonographie am Tag nach der Herzkatheteruntersuchung nachkontrolliert, um etwaige lokale Komplikationen an der Arteria femoralis zu erkennen.

### **3.8.3 Patientennachsorge**

Wir kontaktierten die Patienten 30 Tage, sechs Monate und ein Jahr nach Randomisierung entweder telefonisch oder schriftlich. Wenn sie auf diesem Weg nicht erreicht werden konnten, wandten wir uns an den vom Patienten angegebenen Hausarzt. Wir erfragten den aktuellen Zustand des Patienten, Komplikationen seit Entlassung aus der Klinik, wie Rehospitalisation, Reinfarkt, Apoplex oder

Blutungskomplikationen und ob die Medikamenteneinnahme weitergeführt wurde. Außerdem wurden andere Ereignisse wie Blutungskomplikationen, Thrombozytopenien oder vaskuläre Komplikationen dokumentiert. Nach sechs Monaten wurden die Patienten in die Klinik einbestellt, um nochmals eine Herzkatheteruntersuchung durchzuführen, so dass Restenosen frühzeitig erkannt werden konnten.

Alle in der Follow-up Phase gesammelten Informationen wurden in eine Datenbank eingegeben.

### **3.9 Statistische Analyse**

#### **3.9.1 Fallzahlschätzung**

Die benötigte Patientenzahl errechnete sich auf Basis einer Schätzung der Stichprobengruppen für die Infarktgröße.

Bei einem früheren Patientenkollektiv mit akutem Myokardinfarkt, einem Symptombeginn mindestens 12 Stunden vor Klinikaufnahme und mit einer konservativen Behandlungsstrategie im Deutschen Herzzentrum in München lag die Infarktgröße bei  $20 \pm 16\%$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) des linken Ventrikels. Bei Patienten, die eine Koronarintervention erhielten, wurde eine Reduktion der Infarktgröße um mindestens 30% erwartet. Das  $\alpha$ -Level wurde auf 0,05 festgesetzt und die Studie damit so konzipiert, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von 90% der Unterschied zwischen den beiden Gruppen signifikant war. Somit ergab sich eine Patientenzahl von 150 pro Gruppe. Um Ausfälle bei der szintigraphischen Messung der Infarktgröße auszugleichen, wurden 182 Patienten in den invasiven und 183 in den konservativen Arm randomisiert.

### 3.9.2 Testverfahren

Alle Analysen wurden auf einer Intention-to-treat Basis angefertigt, wobei die Daten aller randomisierter Patienten auch verwendet wurden. Da ein Großteil der Daten nicht normalverteilt war, wurde als Darstellung der Median (Interquartilsabstand) gewählt. Kategorische Daten wurden als Zahlen oder Verhältnisse in Prozent angegeben. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen wurden mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests oder des exakten Fisher-Test für kategorische Zahlen und des Wilcoxon-Test für kontinuierliche Zahlen bestimmt. Für Überlebenskurven wurde die Methode nach Kaplan-Meier verwendet. Um zu entscheiden, ob der Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des Überlebens der Patienten signifikant war, wurde der log-rank-Test angewandt. Unterschiede mit einem p-Wert kleiner 0,05 wurden als signifikant festgesetzt. Die statistischen Analysen wurden mit S-Plus, Version 4.5 durchgeführt (S-PLUS, Insightful Corp, Seattle, Wash, USA).

## 4 Ergebnisse

Im Zeitraum zwischen 23. Mai 2001 und 25. Dezember 2004 stellten sich 2453 Patienten mit akuten Myokardinfarkt und einem Zeitintervall von höchstens 48 Stunden zwischen Schmerzbeginn und Aufnahme im Krankenhaus in den oben genannten Kliniken vor. 1802 Patienten kamen vor Ablauf des 12 Stunden Intervalls und wurden aus diesem Grund nicht in die Studie eingeschlossen. Von den restlichen 651 wurden 286 herausgenommen, davon 148 aufgrund von zutreffenden Ausschlusskriterien. 138 Patienten wollten nicht an der Studie teilnehmen. So ergibt sich eine randomisierte Patientenzahl von 365. Wie oben bereits erwähnt wurden 182 Patienten der invasiven, 183 der konservativen Gruppe zugeteilt (siehe Abbildung 7). Das Ruhesestamibi konnte bei insgesamt 347 Patienten durchgeführt werden (95,1% des gesamten Patientenkollektivs), im Mittel 7,1 Tage nach Randomisierung (6,2 bis 8,7 Tage) in der invasiven Gruppe und 7,3 Tage (5,8 bis 8,4 Tage) in der konservativen Gruppe ( $p=0,56$ ). In der invasiven Gruppe erhielten acht Patienten keine SPECT-Untersuchung: in zwei Fällen aufgrund von technischen Schwierigkeiten, vier Patienten verweigerten die Untersuchung und zwei verstarben innerhalb der ersten zehn Tage. Insgesamt wurde der primäre Endpunkt also 174 mal erreicht.

In der konservativen Gruppe erhielten zehn Patienten kein Ruhesestamibi. Zwei Patienten waren hämodynamisch instabil, so dass die Untersuchung mit einem zu hohen Risiko verbunden gewesen wäre. Auch in dieser Gruppe gab es in zwei Fällen technische Probleme und drei Patienten, die die Untersuchung nicht durchführen lassen wollten. In dieser Gruppe starben drei Patienten vor Ablauf der fünf bis zehn Tage. Somit wurde der primäre Endpunkt in dieser Gruppe 173 mal erreicht.

Das klinische Follow-up nach 30 Tagen konnte bei allen 365 Patienten erhoben werden und somit war der sekundäre Endpunkt der Studie bei 182 bzw. 183 Patienten erreicht.

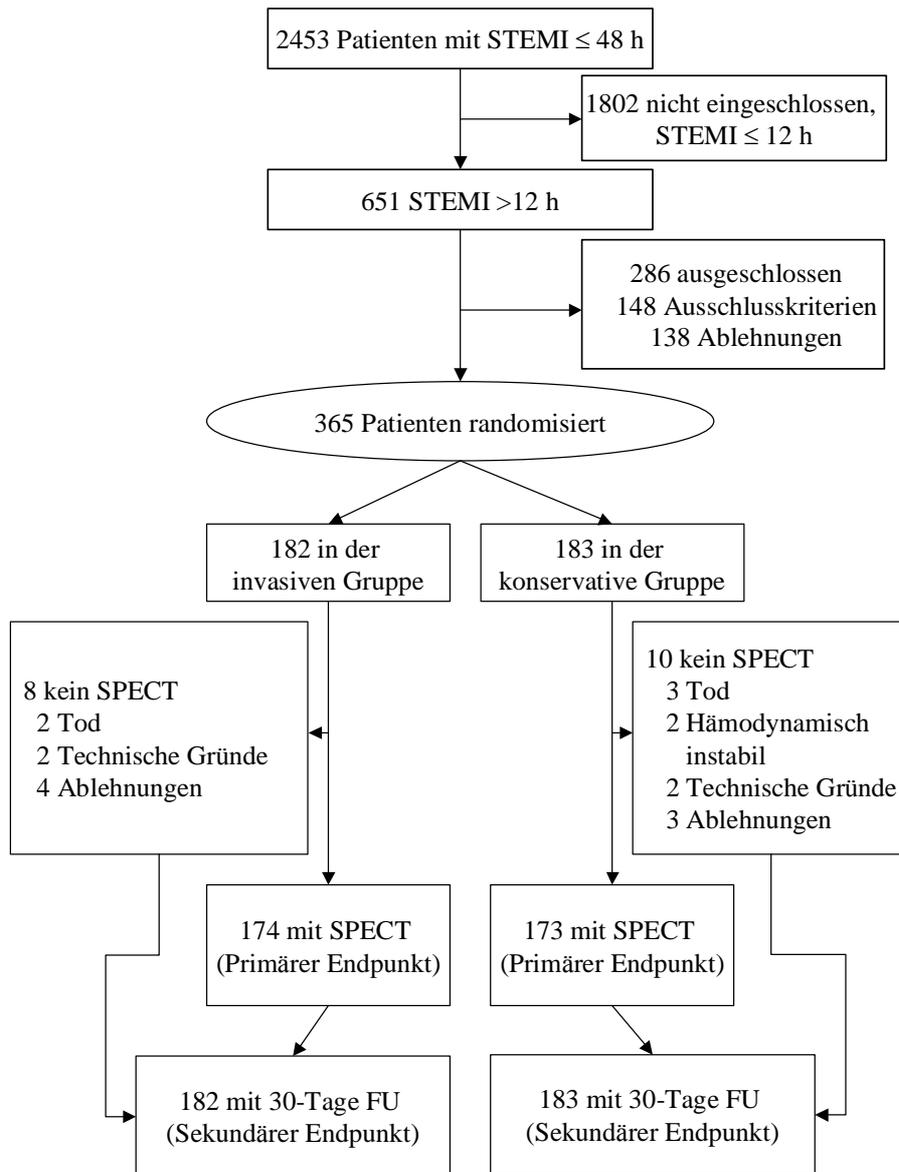


Abbildung 7: Studienablaufdiagramm

#### **4.1 Abbruch der konservativen Therapie**

In der konservativen Gruppe wurde bei 15 von 173 Patienten eine Intervention durchgeführt, bevor das zweite Sestamibi nach fünf bis zehn Tagen durchgeführt worden war (8,2%). Bei sieben Patienten traten erneut Brustschmerzen auf, vier entwickelten eine Herzinsuffizienz, ein Patient bekam eine maligne Arrhythmie, einmal war es eine Patientenentscheidung und zweimal die Entscheidung des behandelnden Arztes eine Intervention durchzuführen.

#### **4.2 Klinische Charakteristika**

Die Baseline-Charakteristika ergaben, wie die Tabelle 1 zeigt, keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter der Patienten, Frauenanteil, Anzahl der Diabetiker und der Raucher, Patienten mit Hypercholesterinämie, in Bezug auf Zustand nach Myokardinfarkt oder Bypass-Operation in der Anamnese, Blutdruckwerte und Herzfrequenz, Infarktlokalisation, und Killip-Klassifikation. Auch das Zeitintervall zwischen Schmerzbeginn und Aufnahme in das jeweilige Krankenhaus ist in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Tabelle 1: 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 <sup>2</sup>	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)	0,2
Blutdruck, mm Hg			
systolisch	140 (120-150)	135 (120-150)	0,21
diastolisch	80 (70-85)	80 (70-85)	0,78
Schmerzbeginn bis Aufnahme, Zeitintervall, Stunden	22,5 (14,5-39,4)	22,5 (14,3-35,3)	
Schmerzbeginn bis Randomisierung, Zeitintervall,	23,4 (16,1-39,7)	23,2 (15,9-36,4)	0,59

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

### 4.3 Primärer Endpunkt

Die als primärer Endpunkt gewählte Infarktgröße im Bezug auf die Größe des linken Ventrikels lag in der invasiven Gruppe im Durchschnitt bei 8% (2,0 bis 15,8% des linken Ventrikels) und in der konservativen Gruppe bei 13% (3,0 bis 27,0% des linken Ventrikels). Mit einem p-Wert von 0,0002 ist der Unterschied zwischen beiden Gruppen signifikant. Dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung war die Infarktgröße  $11,6 \pm 13,4\%$  des linken Ventrikels in der invasiven Gruppe und  $18,4 \pm 18,0\%$  des linken Ventrikels in der konservativen Gruppe. Folglich liegt die durchschnittliche Differenz der endgültigen Infarktgröße zwischen der invasiven Gruppe und der konservativen Gruppe bei  $-6,8\%$  des linken Ventrikels (95% Konfidenzintervall:  $-10,2$  bis  $-3,5\%$  des linken Ventrikels). Betrachtet man nur die Patienten in der konservativen Gruppe, die keine perkutane koronare Intervention vor der SPECT- Untersuchung erhielten, liegt die endgültige Infarktgröße bei 12% des linken Ventrikels (3,0 bis 26,8% des linken Ventrikels). So errechnet sich ein p-Wert von 0,0009 im Vergleich zur invasiven Gruppe. Beschränkt man die Auswertung auf die Patienten, die keinen Myokardinfarkt in der Anamnese angegeben haben, so lag die endgültige Infarktgröße bei 7% des linken Ventrikels (2,0 bis 14,0% des linken Ventrikels) in der invasiven Gruppe gegenüber 12,0% des linken Ventrikels (3,0 bis 26,7% des linken Ventrikels) in der konservativen Gruppe. Der p-Wert liegt bei 0,0001.

### 4.4 Sekundärer Endpunkt

In der konservativ behandelten Gruppe verstarben sieben Patienten (3,8%) innerhalb des 30 Tage Intervalls nach Randomisierung. In der mit Intervention behandelten Gruppe konnten drei nicht gerettet werden (1,6%).

Die kombinierte Inzidenz von Tod und Reinfarkt ereignete sich in der konservativen Gruppe 11 mal (6,0%), in der interventionellen 8 mal (4,4%).

60 Patienten (32,8%) in der konservativen Gruppe und zwei (1,1%) in der interventionellen Gruppe wurden innerhalb des 30 Tage Intervalls interveniert bzw. reinterveniert.

Tabelle 2: Sekundäre Endpunkte

	<b>konservative Gruppe n=182</b>	<b>interventionelle Gruppe n=183</b>	<b>p-Wert</b>
Tod, (%)	7 (3,8)	3 (1,6)	0,21
Tod/Reinfarkt, (%)	11 (6)	8 (4,4)	0,49
Apoplex, (%)	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.

Tabelle 2 zeigt die kumulative Inzidenz des sekundären Endpunktes Tod, Reinfarkt oder Apoplex innerhalb der ersten 30 Tage nach Randomisierung. Sie lag bei 4,4% (acht 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.

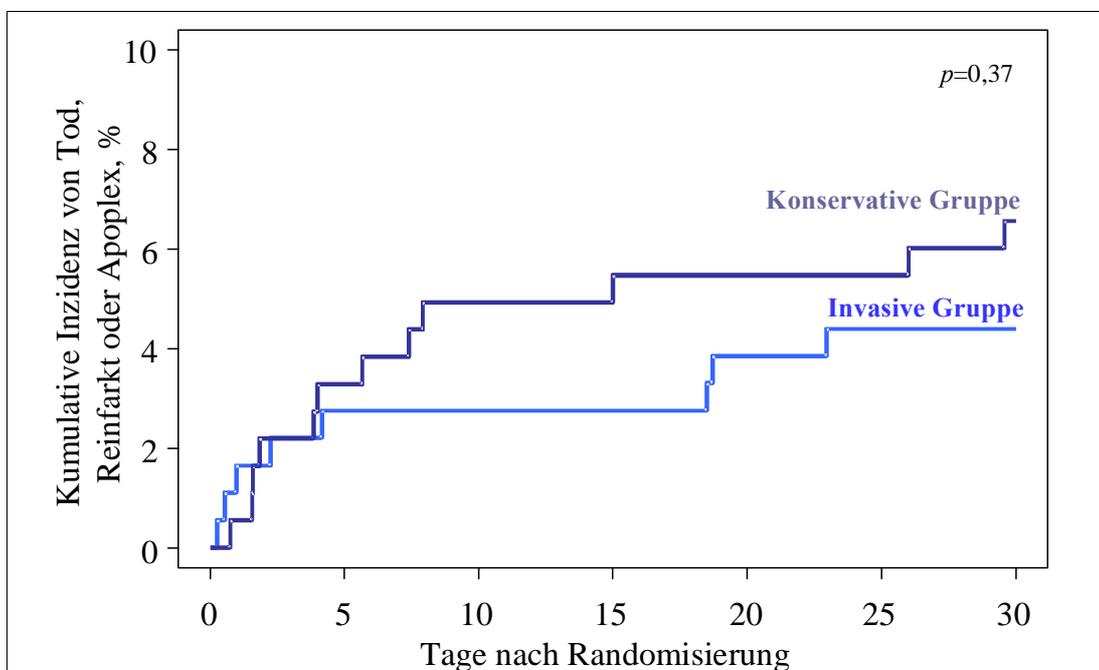


Abbildung 8: Kumulative Inzidenz von Tod, Reinfarkt oder Apoplex innerhalb der ersten 30 Tage nach Randomisierung

Tabelle 3: Infarktcharakteristika

Charakteristika	Invasive Gruppe (n = 182)
Linksventrikuläre Auswurf-Fraktion, (%)	50,0 (41,7-56,0)
Infarktgefäß	
LAD	69 (37,9)
LCx	53 (29,2)
RCA	57 (31,3)
Venöser Bypass	3 (1,6)
Initialer TIMI Fluss	
0	90 (49,5)
1	13 (7,1)
2	42 (23,1)
3	37 (20,3)
Kollateralen	
0	129 (71,0)
1	33 (18,1)
2	14 (7,7)
3	6 (3,2)
Gefäßgröße, mm	2,66 (2,38-3,08)
Initialer Durchmesser der Stenose, (%)	100,0 (68,5-100)
Therapie	
Stentimplantation	159 (87,4)
Ballonangioplastie	13 (7,2)
Aortokoronare Bypass-Op	7 (3,8)
Medikamentöse Therapie	3 (1,6)
Postinterventioneller TIMI Fluss-Grad	
0	3 (1,6)
1	7 (3,8)
2	13 (7,2)
3	159 (87,4)
Endgültiger Durchmesser der Stenose, (%)	8,7 (5,0-13,1)

Alle Daten sind absolute Zahlen (%), Mittelwert ± Standardabweichung oder Median [25te; 75te Perzentile].

## 5 Diskussion

Die Therapie für Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die das Krankenhaus erst mehr als 12 Stunden nach Symptombeginn erreichen, stellt eine Herausforderung und ein bis heute ungelöstes Problem dar. Dies liegt zum einen daran, dass eine große Zahl an Patienten betroffen ist (Barron et al., 1998; Rogers et al., 2000; Eagle et al., 2002; Cohen et al., 2003). Die Effektivität der Thrombolyse aber nimmt andererseits in Abhängigkeit von der Zeit rapide ab (EMERAS (Estudio Multicentrico Estreptoquinasa Republicas de America del Sur) Collaborative Group, 1993; LATE, 1993). Somit entwickelt sich der klinischen Verlauf für diese Patienten oft unvorteilhaft (French et al., 1996). Außerdem gibt es keine Studien, die untersuchen, ob die mechanische Reperfusion bei diesen Patienten von Nutzen ist. Zum heutigen Zeitpunkt gibt es keinen Beleg dafür, dass eine Reperusionsstrategie bei der Mehrheit der Patienten, die sich erst 12 Stunden nach Symptombeginn vorstellen, noch sinnvoll ist. Deswegen wird in den aktuellen Behandlungsrichtlinien des American College of Cardiology und der American Heart Association Task Force on Practice Guidelines für diese Patienten keine Reperfusionstherapie empfohlen (Antmann et al., 2004).

Eine nicht randomisierte Studie der Universität von Michigan konnte zeigen, dass bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die sich 6 bis 48 Stunden nach Einsetzen der Symptome einer PTCA unterzogen, die Krankenhausmortalität im Durchschnitt bei 13,7% lag (Ellis et al., 1989). Dabei hatte eine erfolgreiche PTCA eine Krankenhausmortalität von 5,5% zur Folge, während diese bei einem Misserfolg eine hohe Letalität von 43% hatte.

Daraufhin untersuchten drei randomisierte Studien mit 44 bis 212 Patienten den Nutzen der PTCA bei akutem Myokardinfarkt, die sich nach Symptombeginn erst spät vorstellten (Dzavik et al., 1994; Horie et al., 1998; Steg et al., 2004).

Die Ergebnisse dieser Studien sollten allerdings kritisch betrachtet werden, da laut Behandlungsrichtlinien Patienten mit akutem Myokardinfarkt eigentlich umgehend angemessen behandelt werden sollten, in diesen Fällen die mechanische Reperfusion aber erst acht bis einundzwanzig Tage nach dem Infarkt durchgeführt wurde.

Andere kürzlich erschienene randomisierte Studien konnten zeigen, dass die PCI bei nicht lysefähigen Patienten von Nutzen ist (McCullough et al., 1998; Kastrati et al., 2004). Ergebnisse aus großen Registerstudien konnten eine geringere Mortalität durch Anwendung der PCI bei Patienten mit einem mehr als 12 Stunden zurückliegenden Symptombeginn zeigen. Dabei wurden aber möglicherweise systematische Fehler bei der Zuteilung der Patienten gemacht, so dass die Patienten mit einem niedrigeren Risiko bevorzugt mit mechanischer Reperfusion behandelt wurden (Zahn et al., 2001; Elad et al., 2002). Dies könnte die klinischen Ergebnisse beeinflusst haben und sollte deswegen mit Hilfe randomisierter Studien überprüft werden.

Man weiß, dass Veränderungen oder Dosiserhöhungen bei der antithrombotischen Therapie für nicht lysefähige Patienten keinen messbaren Vorteil bringen, wenn diese keine PCI erhalten (Cohen et al., 2003). Es gibt also zur Zeit keine eindeutigen Daten, auf deren Basis die Behandlungsrichtlinien für Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die sich erst nach mehr als 12 Stunden nach Symptombeginn vorstellen, verbessert werden könnten. Aus diesem Grund wurde die BRAVE-2 Studie durchgeführt.

In die BRAVE-2 Studie wurden 365 Patienten mit akutem Myokardinfarkt eingeschlossen, die gemäß der aktuellen Richtlinien für eine Reperfusionstherapie nicht geeignet waren. Die Hälfte der Patienten wurden in den invasiven Arm der Studie randomisiert und erhielten 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 aktuellen Behandlungsrichtlinien bisher empfohlen wird.

In dieser ersten prospektiven Studie, die sich mit diesem Thema befasst, konnten auch charakteristische Daten über diese Patientenpopulation gewonnen werden.

Es ist bekannt, dass Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die sich erst spät in der Klinik vorstellen, öfter aus der Unterschicht kommen und einen geringeren Bildungsstand aufweisen. Es handelt sich dabei häufiger um Frauen und Diabetiker oder um Patienten, die in der Vergangenheit öfter über Angina pectoris geklagt hatten. Seltener hatten diese Patienten in der Vorgeschichte schon einmal einen Myokardinfarkt, eine Bypass-Operation oder eine perkutane koronare Intervention. Im Vergleich zu den Patienten, die eine Klinik früh erreichen, haben diese Patienten einen niedrigeren Killip-Wert (Weaver et al., 1995; van't Hof et al., 1998; Mumford et al., 1999; Sheifer et al., 2000).

Diese Studie liefert außerdem ergänzende Informationen in Bezug auf die Infarktgröße und die angiographischen Merkmale dieser Patienten. Die szintigraphisch bestimmte Infarktgröße ist in der konservativen Gruppe kleiner als die Infarktgröße, die im Durchschnitt bei den Patienten gemessen wird, welche sich innerhalb der ersten zwölf Stunden vorstellen (Schömig et al., 2000; Kastrati et al., 2002; Gibbons et al., 1993). Dementsprechend erscheint das Verhältnis der Patienten mit TIMI-Fluss Grad null oder eins in der invasiv behandelten Gruppe kleiner als das in vorangegangenen Studien gemessene Verhältnis, bei denen Infarktpatienten eingeschlossen wurden, die innerhalb von 12 Stunden nach Symptombeginn eine Klinik erreichten (Schömig et al., 2000; Stone et al., 2002).

## 6 Limitationen der Studie

Die Kernaussage dieser Studie lautet, dass bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und einem Symptombeginn mindestens 12 Stunden vor Klinikaufnahme ohne persistierende Symptome eine invasive Strategie, die im Wesentlichen auf einer mechanischen Reperfusion in Verbindung mit einer koronaren Stentimplantation basiert, mit einer kleineren Infarktgröße einhergeht, wenn man diese mit der derzeit empfohlenen konservativen Therapieform vergleicht.

Der in der invasiven Gruppe beobachtete Trend von besseren klinischen Ergebnissen 30 Tage nach der Randomisierung sollte vorsichtig bewertet werden, da die Anzahl der Patienten begrenzt war und die Beurteilung der klinischen Ereignisse aufgrund der fehlenden Power nur eingeschränkt möglich ist. Die Therapie des akuten Myokardinfarktes hat sich im Laufe der letzten Jahrzehnte deutlich verbessert. Deswegen müsste eine sehr große Patientenzahl in die Studien eingeschlossen werden, um signifikant unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich des Endpunktes Mortalität zu erhalten. Da dies einen enormen Anstieg der Patientenzahl und damit auch der Kosten mit sich bringt, wird inzwischen stattdessen die Infarktgröße als Endpunkt bestimmt (Gibbons et al., 2005). Die szintigraphisch bestimmte Infarktgröße liefert außerdem sehr wichtige Informationen für die Prognose der Patienten und ist wegen ihrer Genauigkeit als Maß für die Effektivität der Reperfusion in Studien mit Infarktpatienten hoch geschätzt (Gibbons et al., 2000). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass eine signifikante Reduktion der Infarktgröße erreicht werden kann, wenn bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und einem Symptombeginn über 12 Stunden unverzüglich nach der Ankunft der Patienten in einer Klinik eine invasive Reperfusionstherapie eingeleitet wird.

Allerdings weiß man nicht, in welchem Ausmaß die systematische Verabreichung des Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors Abciximab in der invasiven Gruppe die Ergebnisse beeinflusst hat. Wie Neumann et al. zeigen konnten, haben Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitoren einen zusätzlichen positiven Effekt, wenn sie Patienten mit

akutem Myokardinfarkt bei perkutanen koronaren Interventionen innerhalb von 12 Stunden verabreicht werden (Neumann et al., 1998). Somit könnten sie auch die Wirksamkeit einer mechanischen Reperfusion mehr als 12 Stunden nach Symptombeginn verbessern.

Verschiedene Mechanismen und Einflussfaktoren können dabei helfen, die Ergebnisse dieser Studie zu erklären. Experimentelle (Kimura et al., 2005) und klinische Studien (Sabia et al., 1992; Milavetz et al., 1998) haben gezeigt, dass Myokard auch 12 Stunden nach Verschluss der Koronararterie bzw. nach dem Einsetzen der Symptome noch lebensfähig sein kann. Eine bereits vorhandene Ischämie (Kloner et al., 1998), ein weiterhin vorhandener restlicher Blutfluss in der vom Infarkt betroffenen Arterie (Milavetz et al., 1998) oder schon bestehende Kollateralen (Rentrop et al., 1998) können eine komplette Nekrose verhindern und Herzmuskelgewebe am Leben erhalten (Sawyer et al., 2002; Heusch et al., 2004).

Darüber hinaus ist es möglich, dass gerade noch lebendiges Myokard in der betroffenen Herzregion in einem labilen Gleichgewicht zwischen Überleben und Apoptose existiert. Abbate et al. konnten zeigen, dass eine bestehende Okklusion der vom Infarkt betroffenen Arterie in Verbindung mit einer erhöhten myokardialen Apoptose steht (Abbate et al., 2002).

All diese Studien untermauern die Vermutung, dass auch noch lange nach dem Einsetzen der ersten Symptome lebendiges Myokard vorgefunden und damit auch gerettet werden kann, wenn durch die Reperfusionstherapie der Blutfluss und damit die Versorgung des Herzmuskelgewebes erfolgreich wiederhergestellt wird.

## 7 Schlussfolgerung

Somit zeigt die Studie, dass ein invasiver Therapieansatz basierend auf Stentimplantation in Verbindung mit einer Gabe von Abciximab die Infarktgröße bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt ohne persistierende Symptome auch noch 12 bis 48 Stunden nach Einsetzen der Symptome verringern kann. Dieses Ergebnis liefert somit ein weiteres Argument für den Einsatz einer invasiven Strategie und verdient besondere Beachtung, wenn die zur Zeit bestehenden Behandlungsrichtlinien für diese Patientengruppe neu festgesetzt werden. Hinsichtlich des sekundären Endpunktes Tod, Reinfarkt und Apoplex konnte lediglich eine Tendenz, jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

## 8 Zusammenfassung

Es gibt keine Studien über den Einfluss der perkutanen koronaren Intervention bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die sich erst mehr als 12 Stunden nach Symptombeginn vorstellen. Die aktuellen Richtlinien empfehlen keine Reperfusionstherapie für diese Patienten.

Ziel dieser internationalen, multizentrischen, randomisierten Studie war es herauszufinden, ob eine unverzügliche invasive Therapie bei diesen Patienten mit einer Reduktion der Infarktgröße einhergeht.

Die Patienten wurden in eine von zwei Behandlungsstrategien randomisiert: die invasive Therapie mit koronarer Stentimplantation und Abciximab oder die bisher empfohlene konservative Behandlung.

Primärer Endpunkt der Studie war die endgültige Infarktgröße, bestimmt durch eine SPECT-Untersuchung mit  $^{99m}\text{Tc}$  Sestamibi fünf bis zehn Tage nach Randomisierung. Als sekundäre Endpunkte wurden Tod, Reinfarkt und Apoplex definiert.

365 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Davon erhielten 183 die konservative und 182 die invasive Therapie. Die endgültige Infarktgröße als primärer Endpunkt war bei den invasiv behandelten Patienten mit 8% versus 13% in der konservativen Gruppe signifikant geringer ( $p=0,0002$ ). Der sekundäre Endpunkt Tod, Reinfarkt und Apoplex ereignete sich bis 30 Tage nach der Randomisierung acht mal in der invasiven (4,4%) und 12 mal (6,6%) in der konservativen Gruppe (relatives Risiko 0,7; 95% Konfidenzintervall, 0,3 zu 0,6;  $p=0,37$ ).

Die Studie kommt somit zu dem Schluss, dass eine koronare Stentimplantation mit Abciximab die Infarktgröße bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die sich 12 bis 48 Stunden später ohne persistierende Symptome vorstellen, signifikant senkt.

## 9 Literaturverzeichnis

Abbate A, Bussani R, Biondi-Zoccai GG, Rossiello R, Silvestri F, Baldi F, Biasucci LM, Baldi A

Persistent infarct-related artery occlusion is associated with an increased myocardial apoptosis at postmortem examination in humans late after an acute myocardial infarction.

Circulation. 2002 Aug 27;106(9):1051-4.

AIMS Trial Study Group.

Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo-controlled clinical trial.

Lancet. 1988 Mar 12;1(8585):545-9.

Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K

Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 9.Auflage.

Urban & Fischer Verlag München 2005:525-552.

Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, McCabe CH, Coussement P, Kleiman NS, Vahanian A, Adgey AA, Menown I, Rupprecht HJ, Van der Wieken R, Ducas J, Scherer J, Anderson K, Van de Werf F, Braunwald E.

Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators.

Circulation. 1999 Jun 1;99(21):2720-32.

Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr, Alpert JS, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Ornato JP

ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction).

J Am Coll Cardiol. 2004 Aug 4;44(3):E1-E211.

Antoniucci D, Rodriguez A, Hempel A, Valenti R, Migliorini A, Vigo F, Parodi G, Fernandez-Pereira C, Moschi G, Bartorelli A, Santoro GM, Bolognese L, Colombo A

A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction.

J Am Coll Cardiol. 2003 Dec 3;42(11):1879-85.

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 Mar 31;97(12):1150-6.

Berkowitz SD, Harrington RA, Rund MM, Tcheng JE.

Acute profound thrombocytopenia after C7E3 Fab (abciximab) therapy.

Circulation. 1997 Feb 18;95(4):809-13.

Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, Investigators FT.

Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS).

Circulation. 2000 Aug 8;102(6):624-9.

Black AJ, Namay DL, Niederman AL, Lembo NJ, Roubin GS, Douglas JS Jr, King SB 3rd.

Tear or dissection after coronary angioplasty. Morphologic correlates of an ischemic complication.

Circulation. 1989 May;79(5):1035-42.

Bode C, Smalling RW, Berg G, Burnett C, Lorch G, Kalbfleisch JM, Chernoff R, Christie LG, Feldman RL, Seals AA, Weaver WD

Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. The RAPID II Investigators.

Circulation 1996;94:891-8.

Boissel JP

The European Myocardial Infarction Project (EMIP): Short-term mortality and nonfatal outcomes

Presented at the 41<sup>st</sup> Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology, Dallas, Texas, April 15, 1992

Brener SJ, Barr LA, Burchenal JEB, Katz S, George BS, Jones AA, Cohen ED, Gainey PC, White HJ, Cheek HB, Moses JW, Moliterno DJ, Effron MB, Topol EJ  
Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction.

Circulation 1998;98:734-41.

Brodie BR, Stuckey TD, Wall TC, Kissling G, Hansen CJ, Muncy DB, Weintraub RA, Kelly TA.

Importance of time to reperfusion for 30-day and late survival and recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction.

J Am Coll Cardiol. 1998 Nov;32(5):1312-9.

Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, Shoultz DA, Levy D, French WJ, Gore JM, Weaver WD, Rogers WJ, Tiefenbrunn AJ.

Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction.

JAMA. 2000 Jun 14;283(22):2941-7.

CAPRIE Steering Committee.

A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE).

Lancet. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39.

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;76:142-54.

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 TETAMI registry and randomized trial.

Circulation. 2003 Oct 21;108(16 Suppl 1):III14-21.

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

The safety and efficacy of subcutaneous enoxaparin versus intravenous unfractionated heparin and tirofiban versus placebo in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction patients ineligible for reperfusion (TETAMI): a randomized trial.

J Am Coll Cardiol. 2003 Oct 15;42(8):1348-56.

Coller BS.

Platelets and thrombolytic therapy.

N Engl J Med. 1990 Jan 4;322(1):33-42.

Coller BS.

GPIIb/IIIa antagonists: pathophysiologic and therapeutic insights from studies of c7E3 Fab.

Thromb Haemost. 1997 Jul;78(1):730-5.

Coukell AJ, Markham A.

Clopidogrel.

Drugs. 1997 Nov;54(5):745-50; discussion 751.

Dalager-Pedersen S, Ravn HB, Falk E.

Atherosclerosis and acute coronary events.

Am J Cardiol. 1998 Nov 26;82(10B):37T-40T.

Dzavik V, Beanlands DS, Davies RF, Leddy D, Marquis JF, Teo KK, Ruddy TD, Burton JR, Humen DP

Effects of late percutaneous transluminal coronary angioplasty of an occluded infarct-related coronary artery on left ventricular function in patients with a recent (< 6 weeks) Q-wave acute myocardial infarction (Total Occlusion Post-Myocardial Infarction Intervention Study [TOMIIS])--a pilot study).

Am J Cardiol. 1994 May 1;73(12):856-61.

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 Feb 2;359(9304):373-7.

Elad Y, French WJ, Shavelle DM, Parsons LS, Sada MJ, Every NR

Primary angioplasty and selection bias inpatients presenting late (>12 h) after onset of chest pain and ST elevation myocardial infarction.

J Am Coll Cardiol. 2002 Mar 6;39(5):826-33.

Stephen Ellis, William O'Neill, Eric Bates, Joseph Walton, Elisabeth Nabel, Eric Topol

Coronary angioplasty as primary therapy for acute myocardial infarction 6 to 48 hours after symptom onset: Report of an initial experience

J Am Coll Cardiol 1989 Apr;13:1122-6.

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;342:767-72.

Faulds D, Sorkin EM.

Abciximab (c7E3 Fab). A review of its pharmacology and therapeutic potential in ischaemic heart disease.

Drugs. 1994 Oct;48(4):583-98.

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;343:311-22.

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;312:1637-41.

Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH.

The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1).

N Engl J Med. 1992 Jan 23;326(4):242-50.

Fuster V, Gotto AM, Libby P, Loscalzo J, McGill HC.

27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 1. Pathogenesis of coronary disease: the biologic role of risk factors.

J Am Coll Cardiol. 1996 Apr;27(5):964-76.

Foster RH, Wiseman LR.

Abciximab. An updated review of its use in ischaemic heart disease.

Drugs. 1998 Oct;56(4):629-65.

Gawaz M, Neumann FJ, Ott I, Schiessler A, Schomig A.

Platelet function in acute myocardial infarction treated with direct angioplasty.

Circulation. 1996 Jan 15;93(2):229-37.

Gawaz M, Neumann FJ, Dickfeld T, Reininger A, Adelsberger H, Gebhardt A, Schomig A.

Vitronectin receptor (alpha(v)beta3) mediates platelet adhesion to the luminal aspect of endothelial cells: implications for reperfusion in acute myocardial infarction.

Circulation. 1997 Sep 16;96(6):1809-18.

Gawaz M

Blood Platelets

Georg Thieme Verlag Stuttgart 2001.

Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder GS, Bailey KR, Hopfenspirger MR, Gersh BJ  
Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent  
followed by conservative treatment for myocardial infarction. The Mayo Coronary  
Care Unit and Catheterization Laboratory Groups.

N Engl J Med. 1993 Mar 11;328(10):685-91.

Gibbons RJ, Miller TD

Tc-99m sestamibi infarct size as a surrogate endpoint.

J Nucl Cardiol. 2005 Jan-Feb;12(1):12-9.

Gibbons RJ, Miller TD, Christian TF

Infarct size measured by single photon emission computed tomographic imaging  
with (99m)Tc-sestamibi: A measure of the efficacy of therapy in acute myocardial  
infarction.

Circulation. 2000 Jan 4-11;101(1):101-8.

Gibler WB, Armstrong PW, Ohman EM, Weaver WD, Stebbins AL, Gore JM,  
Newby LK, Califf RM, Topol EJ; Global Use of Strategies to Open Occluded  
Coronary Arteries (GUSTO) Investigators

Persistence of delays in presentation and treatment for patients with acute myocardial  
infarction: The GUSTO-I and GUSTO-III experience.

Ann Emerg Med. 2002 Feb;39(2):123-30.

Cindy L. Grines, Kevin F. Browne, Jean Marco, Donald Rothbaum, Gregg W. Stone,  
James O'Keefe, Paul Overlie, Bryan Donohue, Noah Chelliah, Gerald C. Timmis,  
Ronald E. Vlietstra, Michelle Strzelecki, Sylvia Puchrowicz-Ochocki, William W.  
O'Neill, for The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group

A Comparison of Immediate Angioplasty with Thrombolytic Therapy for Acute  
Myocardial Infarction

N Engl J Med. 1993 Mar 11;328(10):673-9.

Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE

Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty

N Engl J Med. 1979 Jul 12;301(2):61-8.

Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinase nell'Infarto Miocardico (GISSI)

Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction.

Lancet 1986, 397-402.

Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, Kamm B.

A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group.

N Engl J Med. 1989 Aug 24;321(8):501-7.

Heusch G, Schulz R, Rahimtoola SH

Myocardial hibernation: a delicate balance.

Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005 Mar;288(3):H984-99. Epub 2004 Nov 24.

Horie H, Takahashi M, Minai K, Izumi M, Takaoka A, Nozawa M, Yokohama H, Fujita T, Sakamoto T, Kito O, Okamura H, Kinoshita M

Long-term beneficial effect of late reperfusion for acute anterior myocardial infarction with percutaneous transluminal coronary angioplasty.

Circulation. 1998 Dec 1;98(22):2377-82.

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 Aug 13;2(8607):349-60.

ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group.

ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction.

Lancet. 1992 Mar 28;339(8796):753-70.

Karlson BW, Herlitz J, Edvardsson N, Emanuelsson H, Sjölin M, Hjalmarson A  
Eligibility for intravenous thrombolysis in suspected acute myocardial infarction.  
Circulation 1990;82:1140-6

Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Schricke U, Neverve J, Pache J, Martinoff S,  
Neumann FJ, Nekolla S, Blasini R, Seyfarth M, Schwaiger M, Schomig A; Stent  
versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients With Acute  
Myocardial Infarction (STOPAMI-2) Study  
Myocardial salvage after coronary stenting plus abciximab versus fibrinolysis plus  
abciximab in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial.  
Lancet. 2002 Mar 16;359(9310):920-5.

Kastrati A, Mehilli J, Schlotterbeck K, Dotzer F, Dirschinger J, Schmitt C, Nekolla  
SG, Seyfarth M, Martinoff S, Markwardt C, Clermont G, Gerbig HW, Leiss J,  
Schwaiger M, Schomig A; Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation (BRAVE)  
Study Investigators  
Early administration of reteplase plus abciximab vs abciximab alone in patients with  
acute myocardial infarction referred for percutaneous coronary intervention: a  
randomized controlled trial.  
JAMA. 2004 Feb 25;291(8):947-54.

Kastrati A, Mehilli J, Nekolla S, Bollwein H, Martinoff S, Pache J, Schuhlen H,  
Seyfarth M, Gawaz M, Neumann FJ, Dirschinger J, Schwaiger M, Schomig 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 Mar 3;43(5):734-41.

Kastrati A, von Beckerath N, Joost A, Pogatsa-Murray G, Gorchakova O, Schomig  
A.  
Loading with 600 mg clopidogrel in patients with coronary artery disease with and  
without chronic clopidogrel therapy.  
Circulation. 2004 Oct 5;110(14):1916-9. Epub 2004 Jul 19.

Keeley EC, Boura JA, Grines CL.

Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials.

Lancet. 2003 Jan 4;361(9351):13-20.

Killip T 3rd, Kimball JT.

Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients.

Am J Cardiol. 1967 Oct;20(4):457-64.

Kimura A, Ishikawa K, Ogawa I

Myocardial salvage by reperfusion 12 hours after coronary ligation in dogs.

Jpn Circ J. 1998 Apr;62(4):294-8.

Kloner RA, Shook T, Antman EM, Cannon CP, Przyklenk K, Yoo K, McCabe CH, Braunwald E

Prospective temporal analysis of the onset of preinfarction angina versus outcome: an ancillary study in TIMI-9B.

Circulation. 1998 Mar 24;97(11):1042-5.

LATE

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

Lancet 1993;342:759-66.

McCullough PA, O'Neill WW, Graham M, Stomel RJ, Rogers F, David S, Farhat A, Kazlauskaitė R, Al-Zagoum M, Grines CL

A prospective randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy. Results of the medicine versus angiography in thrombolytic exclusion (MATE) trial.

J Am Coll Cardiol. 1998 Sep;32(3):596-605.

Milavetz JJ, Giebel DW, Christian TF, Schwartz RS, Holmes DR Jr, Gibbons RJ.

Time to therapy and salvage in myocardial infarction.

J Am Coll Cardiol. 1998 May;31(6):1246-51.

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 Jun 21;344(25):1895-903.

Müller I, Seyfarth M, Rudiger S, Wolf B, Pogatsa-Murray G, Schomig A, Gawaz M. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement.

Heart. 2001 Jan;85(1):92-3.

Mumford AD, Warr KV, Owen SJ, Fraser AG

Delays by patients in seeking treatment for acute chest pain: implications for achieving earlier thrombolysis.

Postgrad Med J. 1999 Feb;75(880):90-5.

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;98:2695-701.

Newby LK, Rutsch WR, Califf RM, Simoons ML, Aylward PE, Armstrong PW, Woodlief LH, Lee KL, Topol EJ, Van de Werf F

Time from symptom onset to treatment and outcomes after thrombolytic therapy. GUSTO-1 Investigators

J Am Coll Cardiol. 1996 Jun;27(7):1646-55.

Ott I, Neumann FJ, Kenngott S, Gawaz M, Schomig A.

Procoagulant inflammatory responses of monocytes after direct balloon angioplasty in acute myocardial infarction.

Am J Cardiol. 1998 Oct 15;82(8):938-42.

Pepine CJ, Holmes DR Jr.

Coronary artery stents. American College of Cardiology.

*J Am Coll Cardiol.* 1996 Sep;28(3):782-94.

Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, Diaz R, Commerford PJ, Valentin V, Yusuf S; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators.

Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study.

*Circulation.* 2003 Oct 7;108(14):1682-7.

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 Nov;56(5):786-94.

Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA

Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects.

*J Am Coll Cardiol.* 1985 Mar;5(3):587-92.

Rentrop KP, Feit F, Sherman W

Late thrombolytic therapy preserves left ventricular function in patients with collateralized total coronary occlusion: primary end point findings of the Second Mount Sinai-New York University Reperfusion Trial.

*J Am Coll Cardiol.* 1989;14:58-64.

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 Dec;36(7):2056-63.

Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M, Sarembock IJ, Burwell LR, Kaul S  
An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction.  
N Engl J Med. 1992 Dec 24;327(26):1825-31.

Sawyer DB, Loscalzo J  
Myocardial hibernation: restorative or preterminal sleep?  
Circulation. 2002 Apr 2;105(13):1517-9.

Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen 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 Apr 25;334(17):1084-9.

Schömig A, Neumann FJ, Walter H, Schühlen H, Hadamitzky M, Zitzmann-Roth EM, Dirschinger J, Hausleiter J, Blasini R, Schmitt C, Alt E, Kastrati A  
Coronary stent placement in patients with acute myocardial infarction: Comparison of clinical and angiographic outcome after randomization to antiplatelet or anticoagulant therapy.  
J Am Coll Cardiol 1997;29:28-34.

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, Mehilli J, Schwaiger M, Schuhlen 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 Sep 2;108(9):1084-8. Epub 2003 Aug 18.

Schulz R, Rose J, Martin C, Brodde OE, Heusch G.  
Development of short-term myocardial hibernation. Its limitation by the severity of ischemia and inotropic stimulation.  
Circulation. 1993 Aug;88(2):684-95.

Sharis PJ, Cannon CP, Loscalzo J.  
The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel.  
Ann Intern Med. 1998 Sep 1;129(5):394-405.

Sheifer SE, Rathore SS, Gersh BJ, Weinfurt KP, Oetgen WJ, Breall JA, Schulman KA  
Time to presentation with acute myocardial infarction in the elderly: associations with race, sex, and socioeconomic characteristics.  
Circulation. 2000 Oct 3;102(14):1651-6.

SoRelle R  
Global epidemic of cardiovascular disease expected by the year 2050.  
Circulation. 1999 Nov 16;100(20):e101.

SPEED (Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department Group).  
Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction.  
Circulation. 2000 Jun 20;101(24):2788-94.

Statistisches Bundesamt Deutschland, online am 12.10.2005  
Sterbefälle nach den 10 häufigsten Todesursachen 2003  
<http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab20.php>

Steg PG, Thuaire C, Himbert D, Carrie D, Champagne S, Coisne D, Khalife K, Cazaux P, Logeart D, Slama M, Spaulding C, Cohen A, Tirouvanziam A, Montely JM, Rodriguez RM, Garbarz E, Wijns W, Durand-Zaleski I, Porcher R, Brucker L, Chevret S, Chastang C; DECOPI Investigators  
DECOPI (DEsobstruction COronaire en Post-Infarctus): a randomized multi-centre trial of occluded artery angioplasty after acute myocardial infarction.  
Eur Heart J. 2004 Dec;25(24):2187-94.

Stone GW, Grines CL, Rothbaum D, Browne KF, O'Keefe J, Overlie PA, Donohue BC, Chelliah N, Vlietstra R, Catlin T, O'Neill WW.

Analysis of the relative costs and effectiveness of primary angioplasty versus tissue-type plasminogen activator: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) trial. The PAMI Trial Investigators.

J Am Coll Cardiol. 1997 Apr;29(5):901-7.

Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Carroll JD, Rutherford BD, Lansky AJ; Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators

Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction.

N Engl J Med. 2002 Mar 28;346(13):957-66.

The EPIC Investigation.

Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty.

N Engl J Med. 1994 Apr 7;330(14):956-61.

The EPILOG Investigators.

Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization.

N Engl J Med. 1997 Jun 12;336(24):1689-96.

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 Jul 11;352(9122):87-92.

The GUSTO Investigators.

An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction

N Engl J Med. 1993 Sep 2;329(10):673-82.

The GUSTO Angiographic Investigators.

The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction.

N Engl J Med. 1993 Nov 25;329(22):1615-22.

TIMI Study Group.

The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial.

N Engl J Med. 1985;312:932-936.

van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F

Clinical presentation and outcome of patients with early, intermediate and late reperfusion therapy by primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction.

Eur Heart J. 1998 Jan;19(1):118-23.

Weaver WD

Myocardial Infarction Tirage and Intervention (MITI) trial of prehospital initiated thrombolysis-results. (abstract)

Presented at the 41<sup>st</sup> Annual Scientific sessions of the American College of Cardiology, Dallas, Texas, April 14, 1992

Weaver WD

Time to thrombolytic treatment: factors affecting delay and their influence on outcome.

J Am Coll Cardiol. 1995 Jun;25(7 Suppl):3S-9S.

Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, Grines CL, Zijlstra F, Garcia E, Grinfeld L, Gibbons RJ, Ribeiro EE, De Wood MA, Ribichini F

Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review.

JAMA 1997;278:2093-8.

Wilcox RG, von der Lippe G, Olsson CG, Jensen G, Skene AM, Hampton JR.

Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET).

Lancet. 1988 Sep 3;2(8610):525-30.

Yusuf S, Lopez R, Maddison A, Sleight P

Variability of electrocardiographic and enzyme evolution of myocardial infarction in man.

Br Heart J. 1981 Mar;45(3):271-80.

Zahn R, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Wienbergen H, Seidl K, Bossaller C, Hauf GF, Gottwik M, Altmann E, Rosahl W, Senges J.

Primary angioplasty versus no reperfusion therapy in patients with acute myocardial infarction and a pre-hospital delay of > 12-24 hours: results from the pooled data of the maximal individual therapy in acute myocardial infarction (MITRA) registry and the myocardial infarction registry (MIR).

J Invasive Cardiol. 2001 May;13(5):367-72.

Zijlstra F, Patel A, Jones M, Grines CL, Ellis S, Garcia E, Grinfeld L, Gibbons RJ, Ribeiro EE, Ribichini F, Granger C, Akhras F, Weaver WD, Simes RJ

Clinical characteristics and outcome of patients with early (<2 h), intermediate (2-4 h) and late (>4 h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction.

Eur Heart J. 2002 Apr;23(7):550-7.

## 10 Danksagung

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

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

Bei meiner Betreuerin Frau PD Dr. med. Julinda Mehilli bedanke ich mich für die vielfältigen fachlichen Anregungen, die Hilfe bei der praktischen Durchführung dieser Studie und die Korrektur dieser Arbeit.

Allen Mitarbeitern der Stentgruppe danke ich für ihre Hilfe, besonders Frau Holle und Frau Hösl, die mich bei den Follow-Up Untersuchungen unterstützt haben.

Meinen Eltern und meinem Freund möchte ich für die liebevolle Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit und der gesamten Studienzeit danken.