

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen
Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern
1. Medizinische Klinik, Klinikum rechts der Isar

**Erythropoetin versus Placebo bei Patienten mit akutem ST-
Hebungsinfarkt und primärer Koronarintervention**

Janina Hackl

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. Schömig (schriftliche Beurteilung)
Univ.- Prof. Dr. H. Schunkert (mündliche Prüfung)

Die Dissertation wurde am 30.04.2012 bei der Technischen
Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 30.01.2013 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

I	Hintergrund.....	10
1	Der Myokardinfarkt.....	10
1.1	Epidemiologie	10
1.2	Pathophysiologie	10
2	Perkutane Koronarintervention und medikamentöse Begleittherapie.....	12
3	Erforschung neuer additiver Therapien	15
4	Erythropoetin	17
4.1	Geschichte, Struktur und Einsatz von Erythropoetin.....	17
4.2	Biologische Funktionen und Mechanismen in der kardialen Ischämie	21
4.3	Erythropoetin und sein Einfluss auf die Infarktgröße und LV-Funktion ...	25
II	Zielsetzung der Arbeit.....	30
III	Methoden	30
1	Studienpopulation.....	30
1.1	Einschlusskriterien.....	30
1.2	Ausschlusskriterien.....	31
2	Studiendesign.....	32
3	Pharmakologische Begleittherapie	34
3.1	Peri- und postinterventionelle Medikation	34
3.2	Studienmedikation und Hintergrund zur Dosisfindung der Studienmedikation	34
4	Bildgebung	35
4.1	Kernspintomografie.....	35
4.2	Koronarangiografie	37
5	Klinisches Monitoring	40
5.1	Monitoring während des stationären Aufenthalts.....	40
5.2	Monitoring nach dem stationären Aufenthalt.....	40
6	Studienendpunkte	41
6.1	Primärer Endpunkt.....	41
6.2	Sekundäre Endpunkte	41
7	Definitionen	42

8 Statistische Auswertung	46
IV Ergebnisse	47
1 Patientencharakteristika	47
1.1 Klinische Charakteristika.....	47
1.2 Laborchemische Charakteristika.....	49
1.3 Infarktcharakteristika.....	50
2 Studienendpunkte	53
2.1 Primärer Endpunkt.....	53
2.2 Sekundäre Endpunkte: Ergebnisse der Koronarangiografie und der Kernspintomografie.....	56
2.3 Sekundärer Endpunkt: Klinische Ereignisse	59
V Diskussion.....	62
1 Diskussion der Ergebnisse.....	62
1.1 LVEF nach sechs Monaten als primärer Endpunkt.....	62
1.2 Sekundäre Endpunkte: Infarktgröße im MRT und klinische Ereignisse ..	64
2 Limitationen der Studie.....	67
3 Schlussfolgerung.....	68
VI Zusammenfassung.....	68
VII Danksagung.....	70
VIII Literaturverzeichnis	71

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Struktur von Erythropoetin [Bazan 1990].....	19
Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung EPO-induzierter Signalwege [Schmidt 2004]	22
Abbildung 3: LVDP nach EPO-Behandlung am Rattenherz [Wright et al. 2004]	26
Abbildung 4: Infarktgröße nach EPO-Behandlung am Rattenherz [Hanlon et al. 2005]	27
Abbildung 5: Quantifizierung der linksventrikuläre „area at risk“ und der Infarktgröße nach Ischämie und Reperfusion [Parsa et al. 2003].....	28
Abbildung 6: Studienablauf.....	33
Abbildung 7: Bestimmung der Ejektionsfraktion im Kardio-MRT	37
Abbildung 8: Bestimmung der regionalen Wandbewegung des linken Ventrikels mit der Centerline Methode [Sheehan et al. 1985]	39
Abbildung 9: Retikulozyten- und Hämoglobinwerte beider Gruppen im Vergleich	50
Abbildung 10: Primärer Endpunkt: LVEF im 6-Monats-MRT	54
Abbildung 11: Unterschied der LVEF nach 6 Monaten in präspezifizierten Subgruppen.....	55
Abbildung 12: LVEF-Anstieg in der Koronarangiografie	58
Abbildung 13: Inzidenz unerwünschter klinischer Ereignisse nach 30 Tagen	59
Abbildung 14: Kumulative Inzidenz des Überlebens frei von MACCE (Reinfarkt, IRA-Revaskularisation, Schlaganfall).....	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ausschlusskriterien	31
Tabelle 2: Klinische Charakteristika und Entlassmedikation.....	48
Tabelle 3: Infarktcharakteristika.....	52
Tabelle 4: Quantitative Ergebnisse des MRT und der Koronarangiografie.....	57

Abkürzungen

ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor
ADP	Adenosindiphosphat
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ASS	Acetylsalicylsäure
AT1	Angiotensin 1
ATP	Adenosintriphosphat
BFU-E	Erythroid burst forming unit
BMI	Body Mass Index
CFU-E	Erythroid colony forming unit
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase-MB
CRP	C-reaktives Protein
EF	Ejektionsfraktion
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EPO	Erythropoetin
EPOR	Erythropoetinrezeptor
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
γ-GT	gamma-Glutamyl-Transpeptidase
GIK	Glukose-Insulin-Kalium
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPIIb/GPIIIa	Glykoprotein IIb/IIIa
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase

HIF	Hypoxie-induzierter Faktor
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
IL-1 β	Interleukin 1 beta
IL-6	Interleukin 6
IRA	Infarct related artery, Infarktgefäß
LAD	Ramus interventrikularis anterior
LCA	Linke Koronararterie
LCX	Linker Ramus circumflexus
LVDP	Linksventrikulärer entwickelter Druck
LV-EDVI	Linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LV-ESVI	Linksventrikulärer endsystolischer Volumenindex
LV-Funktion	Linksventrikuläre Funktion
MACCE	Major adverse cardiac and cerebrovascular events
MI	Myokardinfarkt
MRT	Magnetresonanztomografie
PCI	Perkutane Koronarintervention
PKC	Proteinkinase C
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
RCA	Rechte Koronararterie
REVIVAL	REgeneration of VItal Myocardium in ST-Segment EleVation MyocardiAL Infarction by Erythropoietin-3
rhEPO	Rekombinantes Erythropoetin
SPECT	Single Photon Emissions Computertomografie
STEMI	ST-elevation myocardial infarction

TGF- β	Transforming growth factor beta
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
TXA2	Thromboxan-A2
U	Units
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization

„Inmitten der Schwierigkeiten liegt die Möglichkeit“

Albert Einstein

I Hintergrund

1 Der Myokardinfarkt

1.1 Epidemiologie

In Deutschland starben im Jahr 2009 356.462 Menschen an Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems, darunter 60.153 Menschen an einem Myokardinfarkt. Damit sind Herzkreislauferkrankungen weiterhin die häufigste Todesursache. Der Myokardinfarkt steht an Stelle vier der Todesursachen in Deutschland [Statistisches Bundesamt 2010]. Etwa ein Drittel der Patienten, die einen Myokardinfarkt erleiden, sterben innerhalb von 24 Stunden. Die überlebenden Patienten leiden häufig unter den Folgen des Myokardinfarkts, wie z.B. chronischer Herzinsuffizienz [Boersma et al. 2003]. Die Zahl der neuen jährlichen Herzinfarkte wird sich einer interessanten Vorausberechnung im Jahr 2050 im Vergleich zu 1998 um 64,4% bei den Männern und um 75,3% bei den Frauen erhöhen [Wiesner et al. 2002]. Die Zahlen zeigen, dass der Myokardinfarkt nach wie vor ein relevantes klinisches und gesundheitspolitisches Problem in der heutigen Medizin darstellt. Obwohl insbesondere die primäre Koronarintervention das Überleben der Patienten mit akutem Myokardinfarkt bereits entscheidend verbessert hat [Every et al. 1996], bleiben die möglichen Folgen, insbesondere die Herzinsuffizienz weiterhin Bereiche mit großem Handlungsbedarf [Jessup et al. 2003].

1.2 Pathophysiologie

Die meisten Herzinfarkte beruhen auf dem Verschluss einer Koronararterie. Der Gefäßverschluss und daraus folgend der verminderte Blutfluss entsteht typischerweise durch Ruptur einer atherosklerotischen Plaque und anschließender Thrombusbildung [Van de Werf et al. 2008].

Man kann zwei Mechanismen der Plaqueruptur, die zusammen oder unabhängig voneinander auftreten, unterscheiden. Zum einen kann es auf Grund von Scherkräften vor allem an der dünnsten Stelle der fibrösen Plaque

zur Ruptur kommen, zum anderen spielen aktive Mechanismen, bei denen Makrophagen und Mastzellen durch Phagozytose und Sekretion von proteolytischen Enzymen, wie Plasminogen oder Metalloproteinasen die die Plaque zum Rupturieren bringen, eine Rolle [Theroux et Furster 1998]. Genauso wie die Plaqueruptur kann auch bereits die Plaqueerosion zu einem akuten Koronarsyndrom führen [Fuster et al. 2005]. Vermehrte körperliche Aktivität mit Vasokonstriktion und Aktivierung des Sympathikus tragen ebenfalls zur Plaqueruptur und folgend zur Ablagerung eines Thrombus bei [Stone 2004]. Die entstandene Endothelverletzung führt zur Thrombozytenaktivierung. Zum einen kann Kollagen der extrazellulären Matrix der Plaque Plättchen aktivieren, zum anderen aktiviert der Tissue Faktor, der aus Makrophagen freigesetzt wird, die Gerinnungskaskade. Durch Aktivierung des von-Willebrand-Faktors und Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin bildet sich ein sogenannter weißer, das heißt plättchenreicher Thrombus. Im Blut werden Plasminogen Aktivator Inhibitoren freigesetzt [Libby et al. 2005]. Durch Freisetzung von Thromboxan-A₂ (TXA₂), Thrombin, Adenosindiphosphat (ADP), Serotonin und anderen Substanzen aus den Thrombozyten kommt es zur weiteren Aggregation. Zusätzlich bewirken auch mechanische Scherkräfte die weitere Thrombozytenaktivierung. Die aktivierten Glykoprotein IIb/IIIa (GPIIb/GPIIIa)-Rezeptoren auf den Blutplättchen stellen Bindungsstellen für Fibrinbrücken und für den von-Willebrand-Faktor dar und tragen somit zur weiteren Entstehung des Thrombus bei [Schrör 2001].

Schließlich bildet sich ein gemischter Thrombus aus Blutplättchen, weißen und roten Blutkörperchen in einem Fibrinnetz [Willerson et al. 1989]. Seltener kommt es zur Thrombusentstehung lediglich auf Grund einer oberflächlichen Endothelläsion [Van de Werf et al. 2008].

Auf Grund der Okklusion kommt es zum verminderten oder fehlenden Blutfluss im Gefäß und folgend zur Nekrosebildung. Reperfusion und ein weiterhin bestehender Restfluss über Kollateralgefäße können das weitere Ausbreiten der Nekrose verhindern [Reimer et al. 1979; Van de Werf et al. 2008].

Da die Infarktgröße deutlichen Einfluss auf die kardiale Mortalität hat [Miller et al. 1995, Burns et al. 2002], ist das oberste Ziel die Reperfusion, das heißt die Wiederherstellung des Blutflusses in der Koronararterie. Das folgende Kapitel

soll nun einen kurzen Überblick über die perkutane Koronarintervention und die additive antithrombotische Therapie geben.

2 Perkutane Koronarintervention und medikamentöse Begleittherapien

Die perkutane Koronarintervention (PCI) ist definiert als Angioplastie mittels Ballondilatation und oder Stentimplantation und stellt das Mittel der Wahl zur Wiederherstellung des koronaren Blutflusses im akuten Myokardinfarkt dar [Van de Werf et al. 2008]. Vergleicht man die perkutane Koronarintervention mit der primären fibrinolytischen Therapie zeigen sich niedrigere Mortalitätsraten, weniger Reinfarkte und weniger hämorrhagische Komplikationen (insbesondere Hirnblutungen) bei Patienten, die sich der PCI unterziehen [Keeley et al. 2003]. Stellt man die reine perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) der Stentimplantation gegenüber, führt die Stentimplantation zu signifikant weniger Zielläsionsrevaskularisationen [Zhu et al. 2001, Stone et al. 2002].

Ein Meilenstein in der Weiterentwicklung der konventionellen Bare metal Stents waren die Drug-eluting Stents, welche durch die Freisetzung antiproliferativer Substanzen das aktuell effektivste Mittel zur Restenosereduktion darstellen [Morice et al. 2002; Stone et al 2002]. Eine Metaanalyse von acht randomisierten Studien aus dem Jahr 2007, die die herkömmlichen Bare Metal Stents mit Drug-elutig Stents verglich, zeigte, dass Drug-eluting Stents zum einen sicher in der Anwendung sind, zum anderen das klinische Outcome von Patienten mit akutem Myokardinfarkt verbessern, indem sie das Reinterventionsrisiko vermindern [Kastrati et al. 2007].

Entscheidend für die Sicherheit und Effektivität der perkutanen Koronarintervention ist eine optimale medikamentöse Begleittherapie.

Unfraktioniertes Heparin wurde bereits von Andreas Grüntzig im Rahmen der ersten PTCA 1977 eingesetzt [Gruntzig et al. 1979] und ist historisch gesehen das am häufigsten verwendete Antikoagulans in der interventionellen Kardiologie. Andererseits wurde die Gabe und insbesondere die optimale Dosis von unfraktioniertem Heparin nur in wenigen, kleinen klinischen Studien

untersucht, sodass die aktuellen Empfehlungen lediglich auf einem Evidenzgrad C beruhen [Wijns et al. 2010].

Der direkte Thrombininhibitor Bivalirudin wird aufgrund seiner antithrombotischen Eigenschaften und seiner Fähigkeit zur Reduktion von Blutungen als Alternative zum unfraktionierten Heparin eingesetzt.

In der HORIZONS-AMI Studie wurde Bivalirudin mit der Gabe von unfraktioniertem Heparin plus einem Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitor bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt verglichen. Es zeigte sich eine signifikant niedrigere Rate an schweren Blutungsereignissen und eine geringere Mortalität in der mit Bivalirudin behandelten Patientengruppe. In der frühen Phase der PCI kam es in der Bivalirudin-Gruppe zu mehr Stentthrombosen. Dies hatte jedoch keinen Effekt auf das klinische Langzeit-Outcome der Patienten [Stone GW et al. 2008].

Auch bei Patienten mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt war eine Monotherapie mit Bivalirudin mit weniger Blutungskomplikationen verbunden als die Kombination aus unfraktioniertem Heparin und dem Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitor Abciximab [Kastrati et al. 2011].

Neben den Antikoagulantien spielen die antithrombozytär wirkenden Substanzen eine entscheidende Rolle in der medikamentösen Begleittherapie. Zur Standardtherapie des akuten Myokardinfarkts zählt Acetylsalicylsäure (ASS). Die Wirkung von ASS auf die Thrombozyten ist schon seit langem bekannt. Bereits 1988 ließ sich nachweisen, dass ASS die Mortalität bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt um 23% senkt [ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group 1988].

Mitte der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts bestand das übliche antithrombotische Regime für Patienten mit PCI aus i.v. unfraktioniertem Heparin, Phenprocoumon und Acetylsalicylsäure. Die erste ISAR Studie aus dem Jahr 1996 konnte zeigen, dass die duale antithrombozytäre Therapie bestehend aus ASS und dem Thienopyridin Ticlopidin dieser konventionellen Therapie sowohl bezüglich ischämischer als auch bezüglich Blutungskomplikationen überlegen ist [Schömig et al. 1996].

Der verzögerte Wirkungseintritt von Ticlopidin von bis zu 48 Stunden erforderte jedoch den Einsatz schneller wirkender Substanzen [Müller et al. 2001; Schuhlen et al. 1998].

Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitoren sind gekennzeichnet durch eine sehr schnelle, starke und konsistente Thrombozytenhemmung durch Inhibition der Endstrecke der Thrombozytenaktivierung. Die randomisierte EPISTENT Studie verglich u.a. die zusätzliche Gabe eines GPIIb/IIIa Inhibitors bei der Stentimplantation mit einer Placebo Gabe. Innerhalb von 30 Tagen zeigte sich eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes bestehend aus Tod, Reinfarkt und dringlicher Revaskularisation in der Abciximab-Gruppe (5,3 versus 10,8%) [The EPISTENT Investigators 1998].

Eine Metaanalyse konnte die signifikante Reduktion der 30-Tages- und Langzeitmortalität durch die Gabe von Abciximab bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und PCI bestätigen [De Luca et al. 2005].

Das Nachfolge-Thienopyridin Clopidogrel zeichnet sich gegenüber der Vorgängersubstanz Ticlopidin ebenfalls durch einen schnelleren Wirkungseintritt und eine stärkere Thrombozytenaggregationshemmung aus, insbesondere nach Verabreichung einer Loadingdosis [Müller et al. 2001].

Die ISARGruppe führte in der Folge eine Reihe von randomisierten, doppelblinden Studien bei verschiedenen klinischen Indikationen durch, die den zusätzlichen Wert von Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitoren nach Clopidogrelvorbehandlung untersuchten.

In der ersten Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) Studie mit 2 159 Patienten mit niedrigem bis intermediärem Risiko und elektiver PCI war die zusätzliche Gabe von Abciximab mit keinem zusätzlichen Vorteil verbunden. Stattdessen waren die Risiken für Thrombozytopenie und Bluttransfusion erhöht [Kastrati et al. 2004]. Auch in Patientengruppen mit höherem Risiko, wie Patienten mit kleinem Gefäßdiameter [Hausleiter et al. 2004] oder Diabetes mellitus [Mehilli et al. 2004], war Abciximab zusätzlich zu einer Clopidogrelvorbehandlung mit 600 mg nicht vorteilhaft. Die BRAVE-3 Studie zeigte schließlich, dass Abciximab zu keiner Verkleinerung der Infarktgröße bei Patienten mit akutem STEMI und PCI nach der Gabe einer Loadingdosis von 600 mg Clopidogrel führt. Unter der zusätzlichen Gabe von Abciximab zeichnete sich ein Trend zu mehr Blutungskomplikationen ab [Mehilli et al. 2009].

Nach Einbeziehung der BRAVE-3 und weiteren Studien mit Clopidogrelvorbehandlung konnte der mit den Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitoren

gesehene Vorteil auch in einer großen Metaanalyse nicht mehr bestätigt werden [De Luca et al. 2009].

Mittlerweile sind neue, vielversprechende Nachfolgesubstanzen des Clopidogrels wie Prasugrel und Ticagrelor in großen klinischen Studien untersucht [Wiviott et al. 2007; Wallentin et al. 2009].

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die mechanische Reperfusion durch perkutane Koronarintervention und eine additive medikamentöse Therapie im Hinblick auf die linksventrikuläre Funktion, das Überleben und das Schlaganfallrisiko im Vergleich zur rein medikamentösen Reperfusion das Mittel der Wahl ist [Keeley et al. 2003, Kastrati et al. 2002].

Dennoch leiden viele Patienten nach erfolgreicher Reperfusionstherapie und begleitender Medikamentengabe an den Folgen eines Myokardinfarkts, wie z.B. chronischer Herzinsuffizienz [Pfeffer et al. 2003]. Deshalb besteht großes Interesse an der Erforschung zusätzlicher pharmakologischer Therapien zum Schutz des Myokards vor ischämisch bedingter Nekrose und programmiertem Zelltod.

3 Erforschung neuer additiver Therapien

Im Folgenden sollen beispielhaft einige weitere additive Therapieansätze neben der antithrombotischen Therapie bei Patienten mit Myokardinfarkt dargestellt werden.

Bereits 1962 wurden die Effekte einer Glukose-Insulin-Kalium Infusion beim akuten Myokardinfarkt untersucht [Sodi-Pallares et al. 1962]. Man vermutete, dass die Glukose-Insulin-Kalium (GIK) Gabe durch verschiedenen Mechanismen die Mortalität nach einem Myokardinfarkt senken kann. Einerseits hemmt exogenes Insulin die Aufnahme von freien Fettsäuren in das Myokard, andererseits kann die hoch dosierte Glukosegabe die Energieproduktion während der akuten Ischämie steigern. Da die Kaliumspiegel während der Ischämie erniedrigt sind, sollen durch exogene Kaliumzufuhr die Speicher aufgefüllt werden, um das Risiko für Arrhythmien zu senken [Mehta et al. 2005]. Eine Übersichtarbeit aus dem Jahr 1997 ließ vermuten, dass die intravenöse Gabe der GIK-Lösung zu einer Verminderung der Krankenhausmortalität führen kann, allerdings fehlten Daten großer randomisierter Studien [Fath-Ordoubadi

et al. 1997]. Im Jahr 2004 wurden die viel versprechenden Daten letztendlich widerlegt. In einer randomisierten Studie mit 312 Patienten mit akutem Myokardinfarkt und Reperfusionstherapie zeigte sich bezogen auf die 6 Monats-Mortalität kein signifikanter Unterschied zwischen der Patientengruppe, die die GIK-Infusion erhielt, und der Kontrollgruppe. Der primäre Endpunkt, der myokardiale Rettungsindex war in beiden Gruppen gleich. Lediglich in der Subgruppenanalyse sah man bei den Patienten mit Diabetes mellitus einen verbesserten myokardialen Rettungsindex [Pache et al. 2004]. In einer weiteren großen internationalen Studie sah man ebenfalls keinen Effekt nach GIK-Infusion auf die Mortalität, den kardiogenen Schock und den Herzstillstand nach ST-Hebungsinfarkt [Mehta et al. 2005].

Ein anderer Ansatz ist die Verabreichung von Substanzen, die Einfluss auf den Ischämie- und Reperfusionsschaden nehmen.

Im Jahr 2002 wurde der Effekt von Antikörpern gegen die CD11/CD18 Leukozytenrezeptoren im akuten Myokardinfarkt in einer doppelblinden randomisierten Studie untersucht. In experimentellen Studien hatte sich ein Zusammenhang zwischen einer Anreicherung neutrophiler Granulozyten und der Infarktgröße gezeigt. Zudem konnte eine Reduktion der Infarktgröße durch die Gabe von CD11/CD18 Inhibitoren erreicht werden. Die klinische Relevanz bestätigte sich allerdings nicht. Es kam zu keiner Verkleinerung der Infarktgröße nach STEMI und PCI durch die additive Gabe von Antikörpern gegen den CD11/CD18 Leukozytenrezeptor [Faxon et al. 2002].

Ein weiteres Forschungsfeld stellt die Therapie mit Knochenmarkstammzellen im akuten Infarkt dar. Zohnhöfer et al. untersuchten 2006 in der REVIVAL-2 Studie die Stammzellmobilisierung durch Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (G-CSF) bei Patienten mit Myokardinfarkt und PCI. Einhundertvierzehn Patienten wurden eingeschlossen und erhielten entweder G-CSF oder ein Placebo. Jedoch waren auch hier die Ergebnisse enttäuschend. Es ergab sich kein signifikanter Einfluss auf die Infarktgröße, die LV-Funktion oder die Restenosierung [Zohnhöfer et al. 2006]. Auch eine Metaanalyse von 10 Arbeiten zeigte keinen Benefit für Patienten mit akutem MI und PCI durch die Gabe von G-CSF. Es zeigte sich weder eine Verbesserung der LV-Funktion, noch eine Verkleinerung des Infarktareals [Zohnhöfer et al. 2008].

Andere Forschungsgruppen untersuchten die Effekte einer intrakoronaren Infusion von Vorläuferzellen oder mononukleären Knochenmarkszellen bei Patienten mit MI [Schächinger et al. 2006, Lunde et al. 2006]. In der Arbeit von Lunde et al. zeigte sich kein Effekt auf die globale linksventrikuläre Funktion im Vergleich zu Placebogabe [Lunde et al. 2006]. Demgegenüber konnten Schächinger et al. eine leicht verbesserte linksventrikuläre Pumpfunktion mit einem Anstieg um 5.5% in der Gruppe, die eine intrakoronare Infusion mit Vorläuferstammzellen erhielt, im Vergleich zu 3.0 % in der Placebogruppe, $p=0.01$ erzielen [Schächinger et al. 2006]. In einer Arbeit mit einem längeren Follow-up von 18 Monaten wiederum ließ sich kein Effekt auf die LV-Funktion nach intrakoronarer Gabe von autologen Stammzellen beweisen [Meyer et al. 2006].

Eine Differenzierung von hämatopoetischen Stammzellen in Kardiomyozyten konnte nicht nachgewiesen werden [Balsam et al. 2004]. Einige Autoren schreiben die zum Teil durch die Stammzelltherapie erzielten Effekte auf das kardiale Remodeling parakrinen Mechanismen durch Zytokinproduktion zu [Kinnaird et al. 2004, Gnechi et al. 2005].

Zur Familie der Zytokine gehört auch Erythropoetin (EPO), ein hämatopoetischer Wachstumsfaktor, welchem neben seiner Funktion in der Hämatopoese auch protektive Effekte während der kardialen Ischämie zugeschrieben werden.

4 Erythropoetin

4.1 Geschichte, Struktur und Einsatz von Erythropoetin

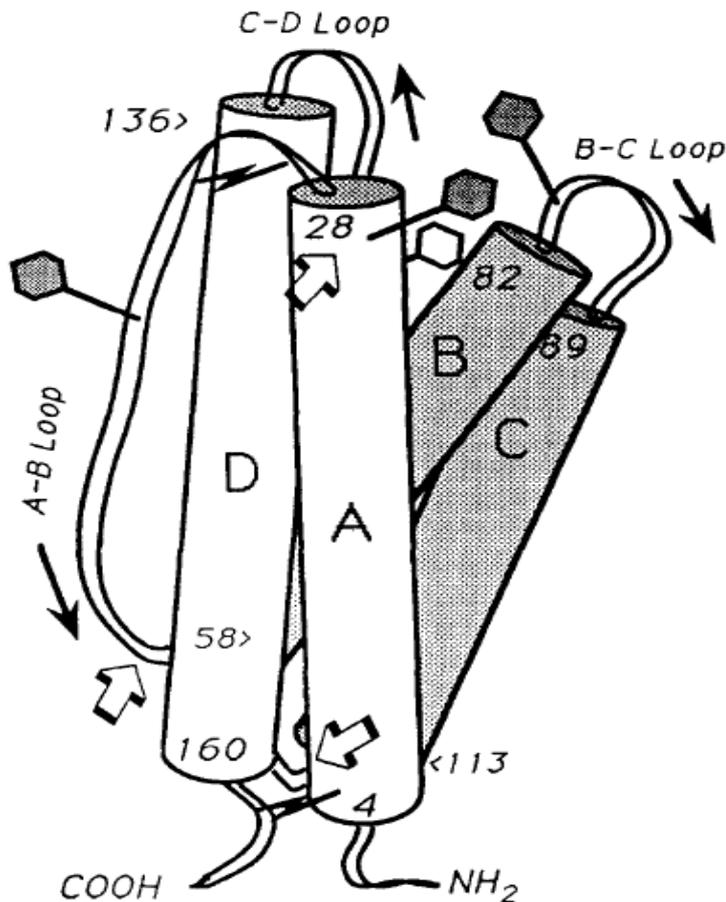
Die Isolierung und Charakterisierung von menschlichem Erythropoetin (EPO) gelang erstmals 1977 aus Urin [Miyake et al. 1977]. Als eigentlicher Entdecker gilt Allan Jacob Erslev, der bereits in den fünfziger Jahren und auch später zu Erythropoetin publizierte. Das Jahr 1984 war ein weiterer Meilenstein in der Erforschung von Erythropoetin mit der Klonierung von rekombinantem EPO (rhEPO) in *Escherichia coli* und schließlich 1985 in Säugetieren [Lee-Huang

1984, Jacobs et al. 1985]. Das erste rekombinante Erythropoetin kam 1989 auf den Markt.

Erythropoetin gehört zu einer Familie von Zytokinen, zu denen unter anderem auch Prolaktin, Somatotropin und die Interleukine 2-7 zählen und ist verantwortlich für die Regulation der Proliferation, Differenzierung und das Überleben von Erythrozyten [Krantz 1991]. Synthetisiert wird das Glykoprotein-Hormon zu knapp 90% in den Endothelzellen der Nierenkapillaren und zu 10% in den Hepatozyten der Leber. Als Stimulus für die Synthese ist die Hypoxie des Blutes verantwortlich [Erslev 1991]. Der Vorgang wird durch den Hypoxie-induzierten Faktor (HIF) und seine Untereinheiten gesteuert, wodurch die Transkription initiiert wird [Eckhardt et Kurtz 2005].

Chemisch handelt es sich bei Erythropoetin um ein saures unverzweigtes Polypeptid aus 165-Aminosäuren und vier Oligosaccharidseitenketten aus N-Acetylglucosaminen, Sialinsäuren und Hexosen, die dem Molekül seine Stabilität verleihen. Die Sialinsäuren sind wichtig für den Aktivitätszustand des Moleküls. Isoformen, bei denen die Sialinsäuren fehlen, werden unmittelbar in der Leber angereichert und metabolisiert [Spivak et Hogans 1989]. Die Sekundärstruktur mit vier α -Helices und den zwei langen und einer kurzen benachbarten Schleifen ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Struktur von Erythropoetin [Bazan 1990]



Die Helices sind als Zylinder dargestellt. In Analogie zum Wachstumshormon formt Helix D die Rezeptorbindungsregion. Die Bänder stellen die Schleifen dar. ~~□~~ stellt

Disulfidbrücken dar.  und  stehen für die O- und N-glykosidischen Seitenketten.

Der Einsatz von Erythropoetin bzw. rekombinanten EPO als Therapeutikum ist heutzutage vielfältig. Bekannt ist vor allem der Einsatz in der renalen Anämie, sowohl bei Dialysepatienten, als auch vor Beginn einer Dialyse [Cody et al. 2005]. Das Indikationsspektrum erstreckt sich weiter auf Tumoranämien oder Anämien nach Chemotherapien. Es zeigte sich gute Evidenz für die Gabe von Epoetin dreimal wöchentlich bei Chemotherapie assoziierter Anämie mit Hämoglobinwerten von < 10g/dl [Rizzo et al. 2002].

Dennoch wird der Gebrauch von Epoetin und Darbepoetin Grund der Zunahme thromboembolischer Ereignisse auch kontrovers diskutiert [Bennett et al. 2008]. Mehrere internationale und nationale Studien haben die Verabreichung von Erythropoetin beim myelodysplastischen Syndrom untersucht [Moyo et al. 2008, Patton et al. 2005]. Die fixe Gabe von Darbepoetin bei Patienten mit low-risk myelodysplastischem Syndrom stellte sich in einer Arbeit aus dem Jahr 2011 als effektiv und sicher dar [Villegas et al. 2011].

Auf experimenteller Basis kommt EPO unter anderem im Bereich der Neurologie zum Einsatz. So zeigte sich, dass Erythropoetin in experimentellen Tiermodellen neuroprotektive Eigenschaften besitzt und die Infarktgröße nach einem Schlaganfall minimieren kann [Brines et al. 2000, Siren et al. 2001]. Basierend auf diesen viel versprechenden Daten erfolgten weitere klinische Forschungsarbeiten. In einer Pilotstudie 2002 bestätigte sich, dass rhEPO gut verträglich war und das klinische Outcome von Schlaganfallpatienten verbesserte [Ehrenreich et al. 2002].

Im Jahr 2009 wurde jedoch dann eine eher ernüchternde Studie von Ehrenreich et al. veröffentlicht, die die positiven Effekte der Anwendung von Erythropoetin im akuten Schlaganfall widerruft [Ehrenreich et al. 2009]. Weitere Forschungsfelder mit Gabe von EPO sind die multiple Sklerose und amyotrophe Lateralsklerose [Ehrenreich et al. 2007, Grunfeld et al. 2007].

Neben seinen protektiven Eigenschaften in der Neurologie bewies Erythropoetin auch in der Kardiologie zytoprotektives Potential mit Verminderung der Infarktgröße und Apoptose in der kardialen Ischämie [Calvillo et al. 2003, Shi et al. 2004, Hanlon et al. 2005, Bullard et al. 2005].

Eine Vielzahl von Fachgebieten in der Medizin beschäftigt sich mit dem möglichen Einsatz von Erythropoetin. Zahlreiche Erkenntnisse aus experimentellen Studien ermöglichen weitere klinische Forschung. Die folgenden zwei Kapitel behandeln Erythropoetin in der kardialen Ischämie.

4.2 Biologische Funktionen und Mechanismen in der kardialen Ischämie

Bei der Erythropoese bindet EPO an seinen transmembranen Rezeptor (EPOR) an die Oberfläche von Erythrozytenvorläuferzellen BFU-E (Erythroid burst forming unit) im Knochenmark. Es folgt die weitere Ausdifferenzierung zur späteren Form CFU-E (Erythroid colony forming unit) und schließlich die Differenzierung zu Erythrozyten [Graber et Krantz 1989].

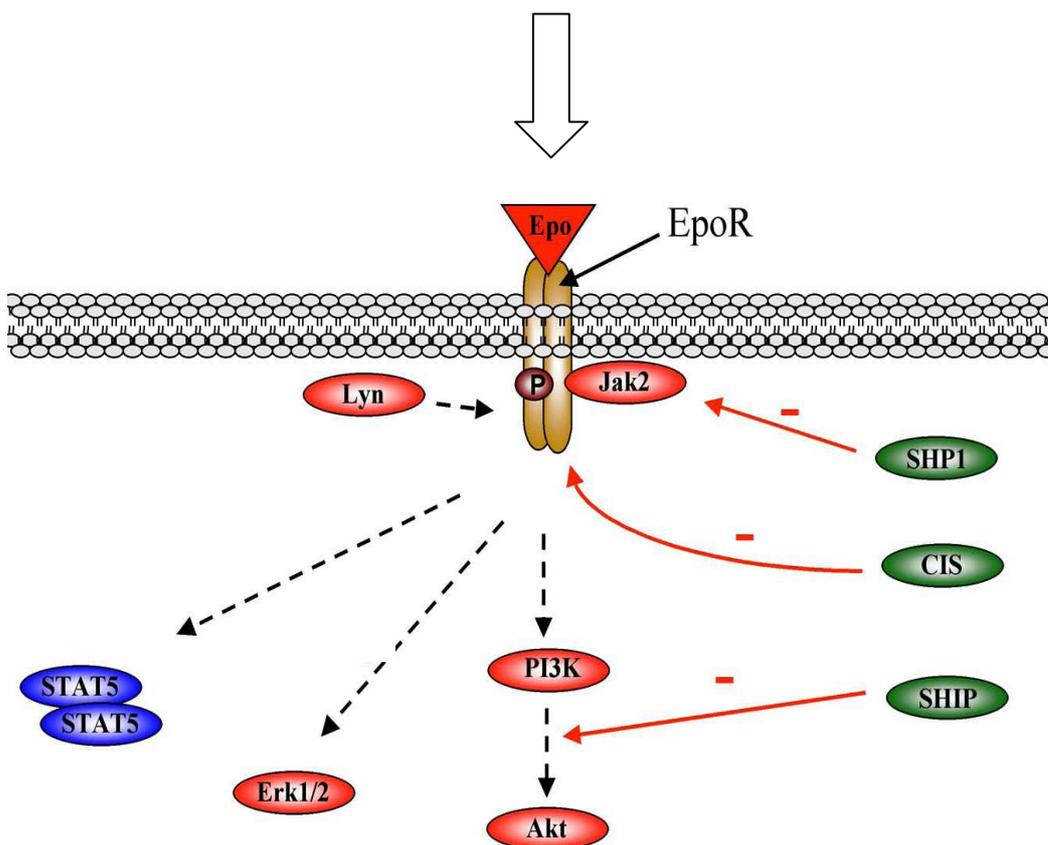
Der Erythropoetinrezeptor EPOR findet sich nicht nur auf Stammzellen des Knochenmarks, sondern auch außerhalb des hämatopoetischen Systems, wie endothelialen Zellen [Anagnostou et al. 1994], Neuronen [Morishita et al. 1997] und auch auf Kardiomyozyten von Ratten [Wright et al. 2004]. Weitere Arbeiten konnten den Rezeptor auf humanen Kardiomyozyten und Endothelzellen nachweisen [Depping et al. 2005]. EPO-EPOR-Interaktionen wurden so auch in diesen Geweben entdeckt. Im Folgenden soll speziell die Interaktion am Myokard betrachtet werden.

Wright et al. konnten in ihrer Arbeit an isolierten Rattenherzen zunächst den Erythropoetinrezeptor nachweisen und beobachteten zusätzlich nach EPO Behandlung von isolierten Rattenherzen die Adenosintriphosphat (ATP)-Level während der Ischämie und anschließenden Reperfusion. Es zeigte sich kein Effekt auf die Baseline ATP-Level und den pH-Wert, jedoch sah man eine bessere Aufrechterhaltung der ATP-Level am Ende der Ischämie mit 14% in der EPO-Gruppe verglichen mit 0.09% in der Kontrollgruppe [Wright et al. 2004].

Ein weiterer Mechanismus der bereits 1996 untersucht wurde, ist die Aktivierung der Proteinkinase C [Wald et al. 1996]. Der genaue Mechanismus der Signaltransduktion am Herzen war jedoch unklar. Shi et al. präparierten Rattenherzen mit Proteinkinaseinhibitoren alleine und mit Zugabe von Erythropoetin. Es zeigte sich kein Effekt an den Kontrollherzen, die nur mit den Proteinkinaseinhibitoren versetzt wurden. In Westernblot-Analysen wurde die Aktivierung der Proteinkinase C (PKC), die Phosphorylierung der mitogen-aktivierten Kinase MAPK p38 und p42/44 in den EPO-behandelten Herzen nachgewiesen [Shi et al. 2004]. In der gleichen Arbeit wurde auch die Rolle der Kaliumkanäle am Herzen, von denen ebenfalls eine Rolle in der

Kardioprotektion vermutet wurde, untersucht [Cole et al. 1991]. Auch hier zeigte sich ein Zusammenhang zwischen den kardioprotektiven Effekten von EPO und der Aktivierung von Kaliumkanälen [Shi et al. 2004]. Hanlon et al. beschäftigten sich ebenfalls mit der Proteinkinase C und dem Phosphatidylinositol 3 P13K Signalweg und zeigten, dass verschiedene Signalwege wie MEK/ERK, einer extrazellulären Kinase, P13K/Akt [Brar et al. 2002, Tilbrook et Klinken 1999] und PKC durch EPO-Behandlung aktiviert werden. In Abbildung 2 sind stark vereinfacht verschiedene Signalwege dargestellt. Auch negative Regulationswege sind bekannt, auf die jedoch hier nicht genauer eingegangen werden soll.

Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung EPO-induzierter Signalwege [Schmidt 2004]



- Epo bindet an den EpoR und Jak2 wird aktiviert, was wiederum zur Phosphorylierung des EpoR über STAT5 führt.
- Eine weitere Tyrosinkinase, die aktiviert wird, ist Lyn.

- Es kommt zur Rekrutierung von Proteinen und der Aktivierung von Signalkaskaden, die anti-apoptotische (P13/Akt) und/oder proliferative Effekte haben.
- Speziell die Aktivierung des P13K/Akt Signalwegs spielt am Herzen eine Rolle. Dies ist in der Abbildung durch den Blockpfeil hervorgehoben.
- Negative Rückkopplungsprozesse werden ebenfalls aktiviert (SHP1, CIS, SHIP).

Allerdings ergab sich nur für die Aktivierung des Proteinkinase C Signalwegs vor oder während der kardialen Ischämie ein kardioprotektiver Effekt [Hanlon et al. 2005]. Durch die Aktivierung des Signalwegs über P13K/Akt kommt es zu einer signifikant reduzierten Apoptose in der ischämischen Region. Apoptotische Zellen wurden mittels TUNEL (In Situ Death Detection KIT), Flusszytometrie und Caspaseaktivität dargestellt und es zeigte sich, dass die EPO-Behandlung zu einer Verminderung der TUNEL-positiven Zellkerne von 27% auf 1,7% führte [Tramontano et al. 2003]. Parsa et al. wiesen ebenfalls auf ähnliche Weise eine Verminderung der Apoptose durch EPO-Gabe nach, ohne Veränderung der Masse der roten Blutkörperchen. Somit konnte gezeigt werden, dass Erythropoetin unabhängig von seinem hämatopoetischen Effekt, Einfluss auf die Apoptose nimmt. Die Limitierung der Apoptose führt beim Myokardinfarkt theoretisch zu einer kleineren Infarktgröße in der ischämischen Region und somit zu einer besseren Kontraktilität des Herzens [Parsa et al. 2003].

Auf längere Sicht gesehen könnten Mechanismen wie die Neovaskularisation in der Phase des Remodelings nach Myokardinfarkt eine Rolle spielen. Der Zusammenhang zwischen EPO und der Mobilisation von endothelialen Vorläuferzellen, sowie einer Neubildung von Gefäßen wurde von Heeschen et al. untersucht. Im Mausmodell zeigte sich nach subkutaner Gabe von rekombinantem Erythropoetin eine dosisabhängige Steigerung von erythroidem CFU und undifferenzierten Knochenmarksstammzellen, sowie von peripheren endothelialen Vorläuferzellen. Weiter wurde anhand von zwei verschiedenen experimentellen Modellen Neovaskularisation nachgewiesen. Um festzulegen, dass EPO auch in der Ischämie zur Gefäßneubildung beiträgt, wurde ein Mausmodell mit ischämischen Gliedmaßen verwendet. In den EPO-Mäusen

kam es nach zwei Wochen zu einem deutlich verbesserten Blutfluss im betroffenen Gefäß im Vergleich zur Kontrollmaus. Es wurde angenommen, dass der Gefäßneubildung zwei Mechanismen zu Grunde liegen.

Zum einen, dass Erythropoetin die Proliferation und Differenzierung endothelialer Vorläuferzellen induziert und zum anderen, dass die Angiogenese durch die Stimulation ausdifferenzierter endothelialer Zellen getriggert wird [Heeschen et al. 2003].

Auch humane endotheliale Zellen und Vorläuferzellen werden durch EPO zur Proliferation und Migration stimuliert [Ribatti et al. 1999, Anagnostou et al. 1990]. Es wird angenommen, dass EPO und Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) dasselbe Potential zur Angiogeneseinitiierung auf endotheliale Zellen haben [Jaquet et al. 2002]. Van der Meer et al. demonstrierten eine signifikante Zunahme der Kapillardichte am Rattenmodell nach Myokardinfarkt und Gabe von Erythropoetin in unterschiedlichen Dosisregimes [Van der Meer et al. 2005].

Neben seiner Rolle in der Neovaskularisierung besitzt EPO auch antiinflammatorische Wirkungen. In in vivo-Modellen zeigte sich, dass es durch die kardiale Ischämie und Reperfusion zu einer Einwanderung von Neutrophilen in das betroffene Areal kommt und damit maßgeblich die kardiale Dysfunktion bedingt wird [Jordan et al. 1999, Entman et al. 1991]. Es stellte sich auch hier heraus, dass EPO über einen P13 Signaltransduktionsweg eine endotheliale Nitritoxidase aktiviert und darüber seine antiinflammatorische Wirkung entfaltet [Rui et al. 2005]. In einem Mausmodell wurde EPO sechs Wochen nach induziertem Myokardinfarkt über vier Wochen verabreicht. In den darauf folgenden immunhistochemischen Untersuchungen mit verschiedenen Markern sah man in EPO-behandelten Mäusen weniger Fibrosierung und eine geringere Einwanderung von Makrophagen und Leukozyten sowohl in das Infarktareal als auch in gesundes Myokard [Li et al. 2006]. In Herzen von EPO-Mäusen zeigten sich deutlich niedrigere Werte von mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) durchgeführten Messungen von inflammatorischen Zytokinen wie Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) und Interleukin 1 beta (IL-1 β), Interleukin 6 (IL-6) und Transforming growth factor beta (TGF- β) als in den Kontrollmäusen. Auch ein antioxidativer Effekt wurde EPO zugeschrieben (mittels Messung von

8-OHdG positiven Kardiomyozyten, einem Marker für oxidativen DNA-Schaden).

Bei der Suche nach den zugrundeliegenden Mechanismen wurden die antiinflammatorischen Effekte dem JAK/STAT Signalweg und die antioxidativen Effekte dem P13K/AKT Signalweg zugeschrieben [Li et al. 2006].

4.3 Erythropoetin und sein Einfluss auf die Infarktgröße und LV-Funktion

Letztendlich führen die dargestellten zellulären Mechanismen zu einer Verkleinerung der Infarktgröße und zu einer verbesserten linksventrikulären Funktion, was sowohl am Tiermodell als auch in wenigen klinischen Arbeiten untersucht wurde.

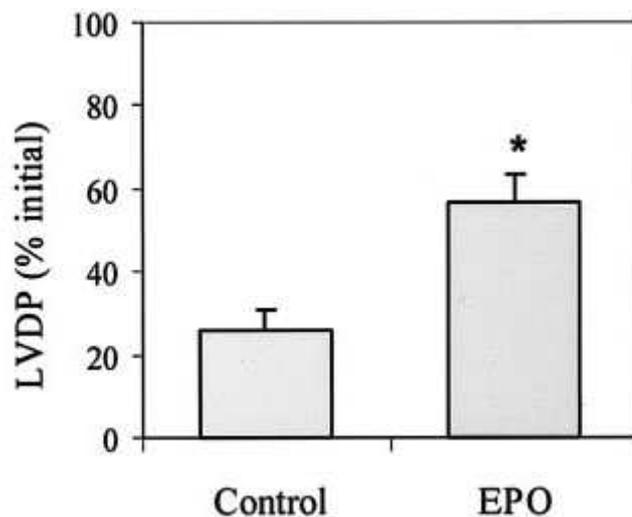
Wright et al. zeigte an isolierten Rattenherzen eine signifikante Verbesserung der kontraktilen Funktion durch Messung des linksventrikulären entwickelten Drucks (LVDP) nach EPO-Behandlung 25 Minuten nach Reperfusion. Der LVDP betrug in der Kontrollgruppe $26 \pm 5\%$ des initialen LVDP verglichen mit $57 \pm 7\%$ in der EPO-Gruppe ($p < 0.001$) [Wright et al. 2004; Abbildung 3]. Neben der Verbesserung der Kontraktilität führte EPO im Tiermodell zu einer Verkleinerung der Infarktgröße [Hanlon et al. 2005]. Dies ist exemplarisch in Abbildung 4 dargestellt.

Auch Bullard et al. und van der Meer et al. wiesen die Verminderung der Infarktgröße am isolierten Rattenherz in ähnlicher Weise nach [Bullard et al. 2005, Van der Meer et al. 2005]. Die EPO-Behandlung direkt nach Auftreten des MI führte zu einer Reduktion der Infarktgröße um 23-30% ($p < 0.01$). Im Gegensatz dazu hatte die EPO-Gabe drei Wochen nach MI keinen Einfluss auf die Infarktgröße, führte jedoch zu einer Reduktion des atrialen natriuretischen Peptid (ANP) Levels um 46% [Van der Meer et al. 2005].

Abbildung 5 aus der Arbeit von Parsa et al. zeigt die Infarktgröße nach EPO-Behandlung an histologischen Schnitten von Kaninchenherzen. Für 30 Minuten wurde eine Okklusion des Ramus circumflexus (LCX) und anschließend eine Reperfusion für drei Tage durchgeführt. Die Tiere erhielten entweder Kochsalzlösung oder EPO zum Zeitpunkt der Reperfusion. Drei Tage später

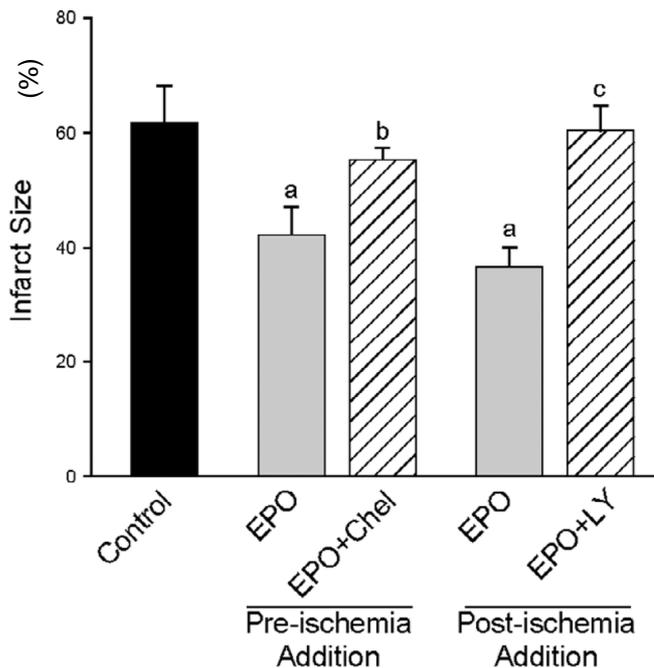
wurde die Quantifizierung der Infarktgröße durchgeführt. Die potentielle ischämische Zone war in beiden Gruppen vergleichbar, es zeigte sich aber ein signifikant kleinerer Anteil von infarziertem Myokard in der ischämischen Region mit 13,8% in der EPO-Gruppe verglichen mit 35,1% in der Kontrollgruppe ($p=0.004$) [Parsa et al. 2003].

Abbildung 3: LVDP nach EPO-Behandlung am Rattenherz [Wright et al. 2004]



Linksventrikulär entwickelter Druck (LVDP) in % des intialen LVDP. Die Messung erfolgte 25 Minuten nach Wiederherstellung des koronaren Blutflusses. $n=11$ in der Kontrollgruppe und $n=9$ in der EPO-Gruppe ($P<0.001$).

Abbildung 4: Infarktgröße nach EPO-Behandlung am Rattenherz [Hanlon et al. 2005]



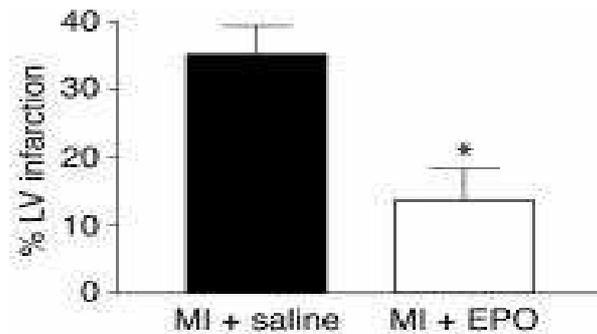
Verglichen wurden folgende Gruppen: Kontrollgruppe (Gabe von NaCl, Natriumcitrat, Humanalbumin), EPO-Gruppe mit Gabe von EPO 10 U/ml vor der Ischämie (Pre-ischemia Addition), EPO-Gruppe mit Gabe von EPO nach der Ischämie, innerhalb der ersten 10 Minuten der Reperfusion (Post-ischemia Addition) und die beiden EPO-Gruppen mit jeweils Zugabe von Inhibitoren (EPO+Chel Pre-ischemia Addition), (EPO+Ly Post-ischemia Addition)

Die Infarktgröße ist als Prozentwert des gesamten Herzens (rechter und linker Ventrikel dargestellt). $P < 0.05$ für den Vergleich Kontrollgruppe, EPO-Gruppe vor der Ischämie und EPO-Gruppe nach Ischämie.

Ly und Chel sind EPO-Inhibitoren, die die Reduktion der Infarktgröße durch EPO inhibieren.

Abbildung 5: Quantifizierung der linksventrikuläre „area at risk“ und der Infarktgröße nach Ischämie und Reperfusion [Parsa et al. 2003]

a) Grafische Darstellung der Infarktgröße in % des ischämischen Areals in der Erythropoetin-Gruppe (EPO) versus Placebo (saline).



b) und c) Schnitte durch den linken Ventrikel. Rote Areale entsprechen der linksventrikulären „area at risk“. Blaufarbte Areale entsprechen nichtischämischen Bereichen. Eine zartgelbe Farbe zeigt infarziertes Gewebe in der ischämischen Region an.

b) Placebo



c) EPO



In einer klinischen Studie an 101 Patienten mit erstmaligem MI, bei denen eine erfolgreiche PCI durchgeführt wurde, wurden die endogenen EPO-Spiegel nach perkutaner Koronarintervention und die Infarktgröße untersucht. Die Ergebnisse erbrachten in der Gruppe mit hohen endogenen EPO-Spiegeln eine kleinere Infarktgröße, gemessen an der kumulativen Kreatinkinase (CK) Freisetzung [Namiuchi et al. 2005].

Abgesehen von den zahlreichen Daten aus experimentellen Studien an Tiermodellen gibt es nur wenige klinische Daten zur Anwendung von Erythropoetin im akuten Myokardinfarkt. In einer ersten Pilotstudie an 22 Patienten erhielten die Studienteilnehmer einen Bolus von 300 µg Darbepoetin alfa oder keine zusätzliche Medikamentengabe vor PCI. Es stellte sich heraus, dass die EPO-Gabe gut vertragen wurde, allerdings ergab sich kein Einfluss auf die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) nach vier Monaten, die in beiden Gruppen gleich war [Lipsic et al. 2006]. Weitere klinische Studien mit größeren Patientenkollektiven werden benötigt, um den Effekt einer additiven Therapie mit Erythropoetin im akuten Myokardinfarkt am Menschen zu untersuchen.

II Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es zu überprüfen, ob die Gabe von Erythropoetin im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt und perkutaner Koronarintervention zu einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion führt.

III Methoden

1 Studienpopulation

Zwischen Januar 2007 und November 2008 wurden 138 Patienten am Deutschen Herzzentrum München und an der 1. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar randomisiert.

1.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten mit erstmaligem, akutem ST-Strecken-Hebungsinfarkt, die innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn erfolgreich mittels PCI behandelt wurden. Die Diagnose eines akuten STEMI wurde gestellt, wenn folgende Kriterien erfüllt waren:

- Dauer des Thoraxschmerzes ≥ 20 min
- im EKG: ST-Streckenhebung $\geq 0,1$ mV in mindestens zwei Extremitätenableitungen oder $\geq 0,2$ mV in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Brustwandableitungen oder ein neu aufgetretener kompletter Linksschenkelblock.

Weiteres Einschlusskriterium war eine linksventrikuläre EF in der Koronarangiografie von weniger als 50%. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission für beide Zentren genehmigt und alle Patienten gaben nach umfassender Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Tabelle 1 zeigt die Ausschlusskriterien der Studie.

1.2 Ausschlusskriterien

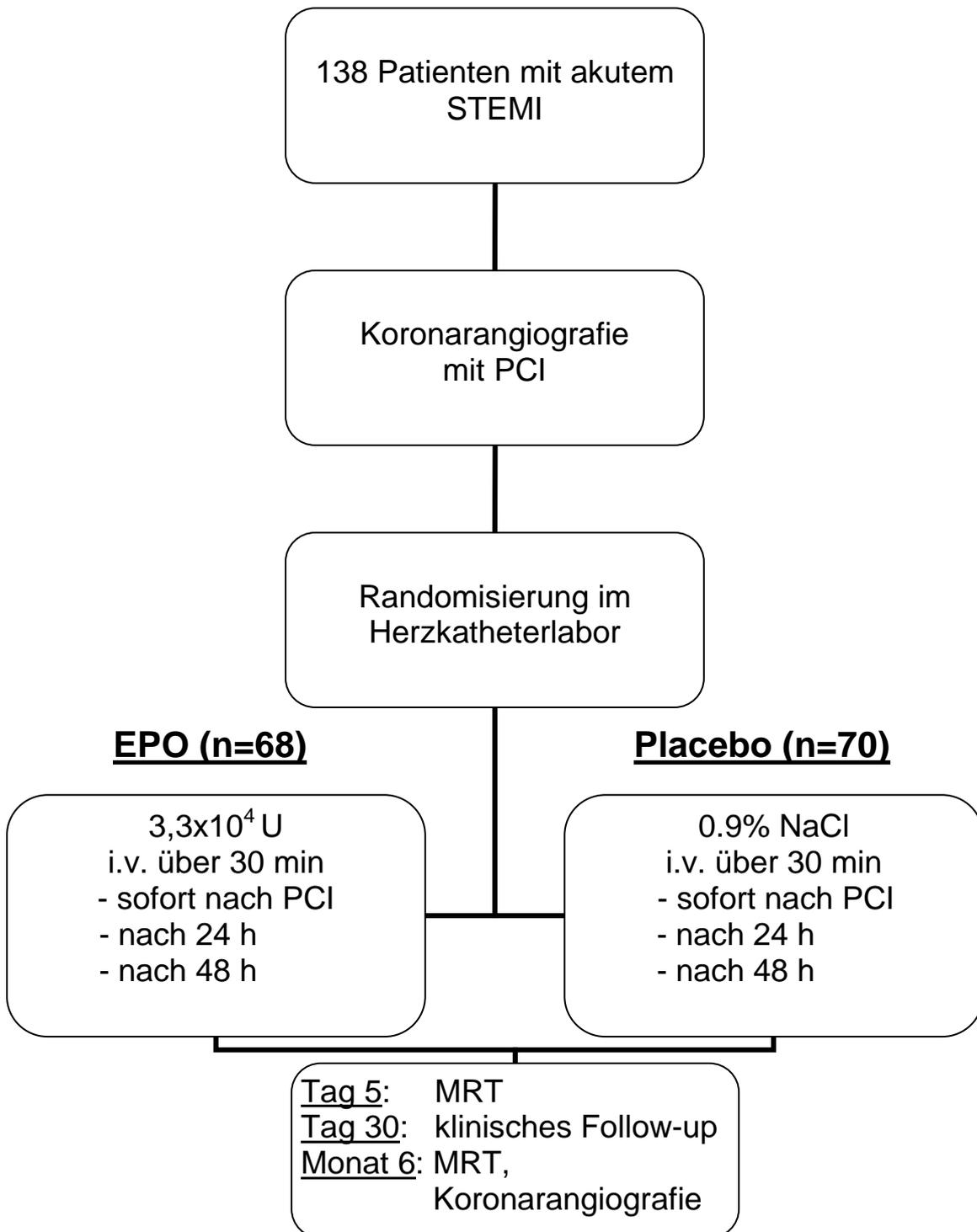
Tabelle 1: Ausschlusskriterien

- Alter > 80 Jahre oder < 18 Jahre
- Kongestive Herzinsuffizienz, Killip Klasse > 2
- Stattgehabter Myokardinfarkt
- Kardiogener Schock
- Koronarintervention in den letzten 30 Tagen oder geplante Koronarintervention in den nächsten 30 Tagen
- Schwerer arterieller Hypertonus (RR > 180 mmHg systolisch, der auf Therapie nicht anspricht)
- Maligne Erkrankungen oder Erkrankungen mit einer Lebenserwartung < 1 Jahr
- Perikarditis
- Bekannte Epilepsie
- Aktive Blutung, schweres Trauma oder große Operationen in den letzten Wochen
- Z.n. intrakranieller Blutung, Aortendissektion
- Relevante hämatologische Erkrankungen: Polycythämia vera, essentielle Thrombozythämie, megakaryoblastische Leukämie
- Klinisch relevante hämatologische Abweichungen: Hb < 10 g/dl oder > 15 g/dl, Thrombozytenzahl < 100.000/µl oder > 600.000/µl
- Niereninsuffizienz mit GFR < 30 ml/min
- Schwere Lebererkrankungen mit GOT > 5fache der Norm
- Bekannte Allergie gegen Erythropoetin
- Jegliche Kontraindikationen für MRT
- Schwangerschaft, Stillzeit

2 Studiendesign

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Koronarangiografie und erfolgreicher PCI mittels versiegelten Umschlägen, die die Nummern des computergesteuerten Randomisierungsschemas enthielten. Die Patienten wurden 1:1 per Zufall einem Behandlungsregime zugeordnet: Epoetin beta (EPO) oder Placebo. Achtundsechszig Patienten wurden der EPO-Gruppe zugeteilt, 70 Patienten der Placebo-Gruppe. Der vereinfachte Studienablauf ist in Abbildung 6 dargestellt.

Abbildung 6: Studienablauf



3 Pharmakologische Begleittherapie

3.1 Peri- und postinterventionelle Medikation

Periinterventionell wurden 500 mg ASS intravenös und 600 mg Clopidogrel oral verabreicht, falls dies nicht bereits vor Randomisierung erfolgte. Unfraktioniertes Heparin wurde entweder als Bolus von 140 U/kg ohne Abciximab gegeben. Ein Bolus von 70 U/kg wurde gegeben, wenn zusätzlich Abciximab verabreicht wurde. Abciximab erhielten die Patienten als Bolus von 0,25 mg/kg, anschließend kontinuierlich als Infusion von 0,125 µg/kg pro Minute für weitere 12 Stunden. Die postinterventionelle Therapie bestand aus Clopidogrel 75 mg zweimal täglich per os für 3 Tage und anschließend einmal täglich für mindestens sechs Monate, sowie ASS 100 mg zweimal täglich dauerhaft. Weitere Medikamente wie β-Blocker, Nitrate, Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren (ACE-Hemmer) oder Diuretika kamen nach Ermessen des behandelnden Arztes zum Einsatz.

3.2 Studienmedikation und Hintergrund zur Dosisfindung der Studienmedikation

Die Studienpatienten erhielten entweder $3,3 \times 10^4$ Einheiten Erythropoetin beta (NeoRecormon® der Firma Roche) in 50 ml NaCl 0,9%, oder Placebo (50 ml NaCl 0,9%) intravenös für 30 Minuten sofort nach Intervention, nach 24 Stunden und nach 48 Stunden. Eine Dosiserhöhung wurde nicht vorgenommen. Insgesamt erhielten die Patienten der EPO-Gruppe somit eine kumulative Dosis von 10×10^4 Einheiten Erythropoetin beta. Die entsprechende Dosis lehnt sich an eine Studie an Hirninfarktpatienten an, die gezeigt hat, dass die dreimalige Gabe von $3,3 \times 10^4$ Einheiten sowohl gut vertragen wurde als auch eine Verbesserung des klinischen Outcomes der Patienten, gemessen am Barthel Index und Rankin-Score, bewirkte. Zudem zeichnete sich ein Trend zur Verkleinerung des Infarktareals im MRT ab. Dreizehn Patienten bekamen die

genannte Dosis an drei Tagen nach akutem ischämischen Hirninfarkt intravenös verabreicht. In einer Substudie erhielten 40 Patienten entweder die genannte Dosis Erythropoetin oder Kochsalzlösung. Es zeigte sich keine signifikante Veränderung von Laborparametern wie Hämatokrit, Hämoglobin, Thrombozytenzahl und Erythrozytenzahl innerhalb 30 Tagen [Ehrenreich et al. 2002]. Eine Studie aus dem Jahr 2006 [Lipsic et al. 2006], bei der 22 Patienten mit akutem Myokardinfarkt einen Bolus von 300 µg des langwirksamen Darbepoetin alfa vor PCI erhielten (entsprechend 100.000 Einheiten des kurzwirksamen Erythropoetins beta) zeigte ebenfalls, dass die Studienmedikation bei kurzzeitiger Anwendung als sicher für die Studienteilnehmer einzustufen ist. In dem Beobachtungszeitraum von 30 Tagen kam es zu keiner Veränderung des Blutdrucks und zu keinen thrombembolischen Ereignissen, wie dies bei Langzeittherapie mit Erythropoetin z.B. bei renaler Anämie bekannt ist.

4 Bildgebung

4.1 Kernspintomografie

Die Kernspintomografie wurde 5 Tage und 6 Monate nach Randomisierung durchgeführt. Mittels Kardio-Magnetresonanz-Tomographie (MRT) kann die Lokalisation und die Transmuralität des Infarkts genau bestimmt werden [Klein et al. 2002, Wu et al. 2001]. Wir verwendeten einen 1,5 Tesla Scanner der Firma Siemens, ausgestattet mit einer speziellen Oberflächenspule für kardiale Aufnahmen (Siemens Sonata, Erlangen, Deutschland im Klinikum rechts der Isar und Siemens Avanto, Erlangen, Deutschland im Deutschen Herzzentrum). Die Untersuchung wurde in Rückenlage während wiederholter Atempausen und EKG-synchronisiert durchgeführt. Die Filmaufnahmen des gesamten linken Ventrikels entstanden durch benachbarte Kurzachsenaufnahmen unter Verwendung von „steady state free precssion“ MR-Sequenzen mit einer Schichtdicke von 8 mm.

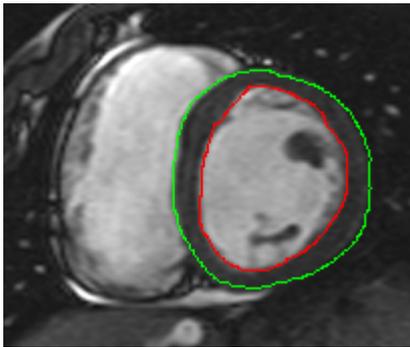
Um das Infarktareal darzustellen, verwendete man sogenannte „late enhancement images“. Diese Technik ermöglicht die Hervorhebung des Infarktareals mit Kontrastmittel, da das avitale Gewebe auf Grund verringerter

Stoffwechselleistung im Gegensatz zu vitalem länger benötigt, um die Kontrastmittelkonzentration zu verringern [Wesarg 2007].

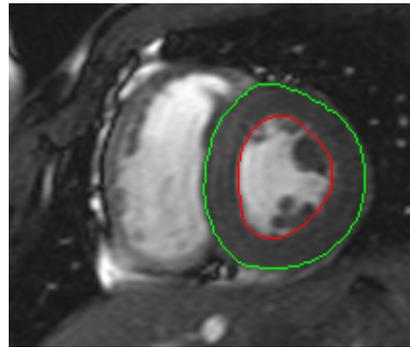
Als Kontrastmittel wurde das gut sichtbare Gadolinium, ein paramagnetisches Metall, in einer Dosierung von 0,2 mmol/kg Körpergewicht verwendet (gadolinium-diethylene-triamine-pentaacetic acid; Gd-DTPA, Magnevist®, Schering-AG, Deutschland). Zwanzig Minuten nach der Gabe entstanden die T1-gewichteten Bilder unter Verwendung von dreidimensionalen segmentierten Inversion-Recovery-Sequenzen und speziellen Echosequenzen. Die Inversionszeit wurde individuell festgelegt.

Die Kontrastmittel-Aufnahmen wurden von einem erfahrenen Radiologen, der weder die Identität noch das Behandlungsregime kannte, in randomisierter Reihenfolge ausgewertet. Bei der Auswertung wurden die epi- und endokardialen Umrisse in allen Kurzachsenaufnahmen skizziert, um anschließend das totale Ventrikelvolumen zu berechnen. Die Kontrastmittelanreicherung in den „late-enhancement-Aufnahmen“ wurde auf gleiche Weise eingezeichnet, um das Infarktvolume zu quantifizieren. Zur Berechnung wurde das mit Kontrastmittel angereicherte Volumen durch das totale Myokardvolumen dividiert. Der Wert wurde in Prozent des totalen Myokardvolumen angegeben. Eine zweite Person, die ebenso in Unkenntnis von Behandlungsregime und Ergebnissen der Kontrastmittel-Aufnahmen war, berechnete die LVEF, indem die Volumenveränderung betrachtet wurde und die damit verbundene Pumpleistung. Bei der Berechnung wurden die Grenzen des linken Ventrikels in die Bilder eingezeichnet und dann das endsystolische Volumen vom enddiastolischen Volumen subtrahiert und durch das enddiastolische Volumen dividiert. Dies wird in Abbildung 7 veranschaulicht.

Abbildung 7: Bestimmung der Ejektionsfraktion im Kardio-MRT



**Enddiastolisches
Volumen (EDV)**



**Endsystolisches
Volumen (ESV)**

Die Berechnung der Ejektionsfraktion (EF) erfolgte nach folgender Formel:
 $(EDV - ESV) : EDV * 100$.

4.2 Koronarangiografie

Vor Randomisation und nach 6 Monaten erfolgte eine Linksherzkatheteruntersuchung incl. Koronarangiografie jeweils nach Punktion der Arteria femoralis (Judkins-Technik). Alle Aufnahmen wurden von zwei unabhängigen Personen im Core Labor befundet.

Die perkutane Koronarintervention des Infarktgefäßes mit Ballonangioplastie und Stentimplantation erfolgte ebenfalls nach Standardverfahren. Dem Untersucher war nicht bekannt welchem Behandlungsregime der Patient angehörte.

Zur Darstellung der Koronargefäße wurde nichtionisches Kontrastmittel verwendet (Imeron®, Altana, Deutschland).

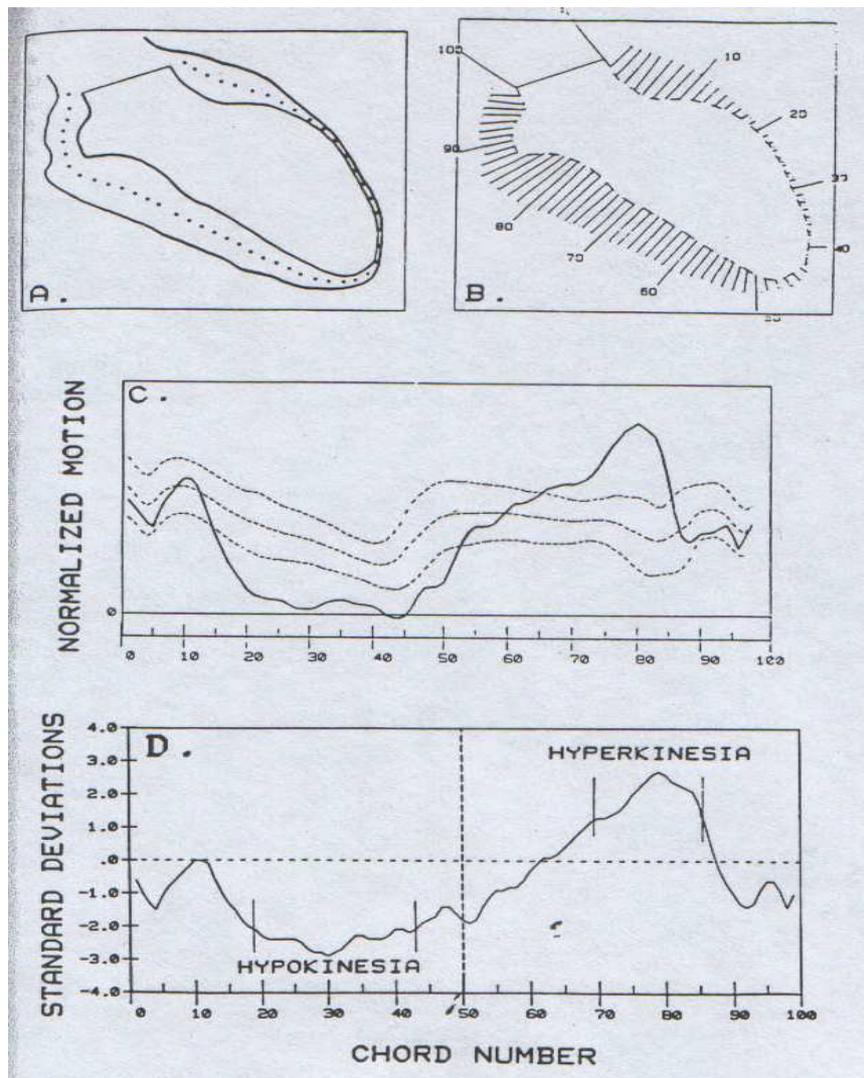
Die Koronarangiogramme wurden mittels eines computergestützten „edge-detection“ Algorithmus (CMS Version 6.0.10.0, Medis Medical Imaging Systems, Nueneen, Niederlande) untersucht.

Der koronare Blutfluss im Infarktgefäß wurde nach der Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)- Klassifikation erfasst [The TIMI Study Group 1985].

Die globale linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) wurde mit der „area-length-Methode“ ermittelt [Sandler et Dodge 1968]. Die EF errechnete sich dabei aus der Differenz von enddiastolischem Volumen und endsystolischem Volumen, dividiert durch das enddiastolische Volumen.

Die Quantifizierung des Ausmaßes von Wandbewegungsstörungen erfolgte nach der „Centerline-Methode“ [Sheehan et al. 1985]. Dabei wurde die Wandbewegungsstörung in dem von der stenosierten Arterie zu versorgendem Gebiet gemessen. Zwischen enddiastolischer und endsystolischer Umrisslinie wurde die sogenannte Centerline gezogen und an 100 benachbarten Punkten, die jeweils einem bestimmten Versorgungsgebiet zugeordnet sind, die Wandbewegungsstörung gemessen. Die Länge jedes Chords, das heißt, jedes Lots der Centerline, wird in Millimetern gemessen und stellt die absolute regionale Wandbewegung an diesem Punkt dar. Um das Ausmaß der Hypokinesie zu bestimmen, wurden die Linien, an denen die Kontraktion unter der Standardabweichung der Norm lag, addiert (Zahl der hypokinetischen Chords). Die Methode ist exemplarisch in Abbildung 8 dargestellt.

Abbildung 8: Bestimmung der regionalen Wandbewegung des linken Ventrikels mit der Centerline Methode [Sheehan et al. 1985]



A: Zwischen enddiastolischer und endsystolischer Umrisslinie wird die Centerline eingezeichnet.

B: An 100 Punkten der Centerline wird durch Fällen des Lots die Wandbewegung gemessen (Chords).

C: Die Herzwandbewegung an den jeweiligen Punkten wird durch den Gesamtumfang der enddiastolischen Umrisslinie normalisiert, so dass man die Verkürzungsfraction erhält. Die durchgezogene Linie stellt die Verkürzungsfraction des Patienten dar. Die gestrichelten Linien stellen den Mittelwert eines gesunden Vergleichskollektivs dar und die Standardabweichungen des Mittelwerts.

D: Standardisierte Wandbewegung. Die horizontale Nulllinie repräsentiert das Vergleichskollektiv. Die vertikalen Linien begrenzen die maximalen hypokinetischen und hyperkinetischen Regionen.

5 Klinisches Monitoring

5.1 Monitoring während des stationären Aufenthalts

Während des Krankenhausaufenthalts wurde vor und 8, 16 und 24 Stunden nach Randomisation die Kreatinkinase, das myokardspezifische Isoenzym MB, sowie herzspezifisches Troponin T oder I bestimmt. Im Anschluss wurden die Parameter täglich bestimmt. Differentialblutbild sowie GOT, GPT, γ -GT, Serum-Kreatinin und CRP wurden ebenfalls täglich im Labor für klinische Chemie gemessen. Postinterventionell wurde außerdem die partielle Thromboplastinzeit bestimmt. Bei Werten kleiner als 50 Sekunden wurde die arterielle Schleuse gezogen. Am ersten Tag nach der Intervention wurde die Punktionsstelle in der Leiste mittels Duplexsonografie kontrolliert, um lokale vaskuläre Komplikationen auszuschließen. Bei den Studienpatienten wurde täglich ein Elektrokardiogramm abgeleitet.

5.2 Monitoring nach dem stationären Aufenthalt

Nach Entlassung aus der Klinik wurden die Patienten durch ihren Hausarzt weiterbetreut. An Tag 30 nach Randomisation kontaktierten wir die Studienteilnehmer telefonisch, um uns über deren klinisches Befinden zu informieren. Es wurden Angina pectoris, Dyspnoe, die Medikamenteneinnahme, sowie sämtliche unerwünschte Ereignisse, insbesondere thrombembolische Ereignisse und Blutungskomplikationen abgefragt. Patienten, die Beschwerden angaben, wurden sofort einbestellt und es erfolgten Kontrollen der Laborparameter, sowie klinische und elektrokardiografische Untersuchungen und gegebenenfalls eine erneute Koronarangiografie.

Sechs Monate nach Randomisierung wurden die Patienten erneut stationär einbestellt. Während des stationären Aufenthalts führten wir eine klinische Untersuchung, Blutentnahmen, ein EKG, eine Koronarangiografie und ein kardiales MRT durch. Patienten, die zu diesem Termin nicht in die Klinik kamen, wurden nochmals telefonisch kontaktiert.

Während des gesamten Follow-ups wurde besonders auf unerwünschte Ereignisse, wie Blutungskomplikationen, Bluttransfusion, thrombembolische Ereignisse, wie Stentthrombose, tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie geachtet, um die Sicherheit der Studienmedikation beurteilen zu können.

Alle erhobene Daten und Werte, die während des ersten klinischen Aufenthalts, des 30-Tages- und 6-Monats-Follow-ups erhoben wurden, dokumentierten wir sorgfältig in unserer Datenbank.

6 Studienendpunkte

6.1 Primärer Endpunkt

Primärer Endpunkt der Studie ist die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, gemessen im MRT nach sechs Monaten.

6.2 Sekundäre Endpunkte

Sekundäre Endpunkte sind die Veränderungen der LVEF und der Infarktgröße in den beiden durchgeführten Kernspintomografien am fünften Tag und sechs Monate nach Randomisation. Weitere Endpunkte waren linksventrikuläres Volumen und die Infarktgröße im MRT, Veränderungen der LVEF und des hypokinetischen Areals in der Koronarangiografie, sowie klinische Ereignisse wie Tod jeglicher Ursache, Reinfarkt, Infarktgefäßrevaskularisation und Schlaganfall (major adverse cardiac and cerebrovascular events; MACCE).

7 Definitionen

Läsionscharakteristika

Die Einteilung der intervenierten Läsionen erfolgte nach der ACC-/AHA-Klassifikation. Die Läsionen wurden nach ihren speziellen Charakteristika wie Länge, Torquierung, Biegung, Kalzifizierung, Beteiligung von Seitenästen, Anwesenheit eines Thrombus oder eines kompletten Verschlusses in A-, B1-, B2-, C-Läsionen eingeteilt. B2- und C-Läsionen wurden als komplex eingestuft [Kastrati et al. 1999, Ellis et al. 1990]. Die Läsionen wurden mittels Aufnahmetechnik nach lokalem Standard und in verschiedenen Ebenen dargestellt.

TIMI-Flow-Grade

Der Erfolg der Reperfusion wurde mittels der TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) Fluss-Klassifikation definiert [The TIMI Study Group 1985]. Während der Angiografie wurde der quantitative Koronarfluss im entsprechenden Gefäß um den Verschluss herum durch Kontrastmittelgabe gemessen. Die Klassifikation umfasst die folgenden vier Grade [Hamm CW et al. 2008]:

Grad 0: Keine Perfusion. Kein antegrader Fluss über die Verschlussstelle hinaus nachweisbar.

Grad 1: Minimale Perfusion. Das Kontrastmittel passiert die Verschlussstelle nur schwach, ohne das gesamte Koronargefäß distal zu füllen.

Grad 2: Partielle Perfusion. Das Kontrastmittel passiert die Verschlussstelle und füllt das distale Gefäß vollständig. Kontrastmittelfüllung oder -auswaschung ist verzögert gegenüber anderen Gefäßabschnitten.

Grad 3: Vollständige Perfusion. Normale Kontrastmittelfüllung und -auswaschung.

Blutungskomplikationen

Blutungen wurden ebenfalls nach der TIMI-Klassifikation in schwere und leichte Blutungen eingeteilt [TIMI Study Group 1985]. Eine schwere Blutungskomplikation lag bei intrakraniellen Blutungen vor, bei einem Hämoglobinabfall von mehr als 50 g/l mit klinischen Zeichen einer Hämorrhagie, oder bei einem

absoluten Hämatokritabfall um mehr als 15 %. Eine leichte Blutung lag vor, wenn es offensichtliche klinische Zeichen einer Blutung gab und der Hämoglobinabfall sich zwischen ≥ 30 g/l und ≤ 50 g/l bewegte. Im Falle eines Fehlens des Hämoglobinwertes lag eine leichte Blutung bei einem Hämatokritabfall von ≥ 9 % aber ≤ 15 % vor.

Arterielle Hypertonie

Ein arterieller Hypertonus lag bei Blutdruckwerten $\geq 140/90$ mmHg zweimalig gemessen vor oder bei Einnahme von Antihypertensiva [Wolf-Maier 2003].

Diabetes mellitus

Als Diabetiker galt, wer sich zum Randomisationszeitpunkt unter Therapie mit Insulin oder oralen Antidiabetika befand. Bei Patienten mit diagnostiziertem Diabetes mellitus, die nur diätetisch behandelt werden, musste die Nüchternblutglukose ≥ 125 mg/dl sein und mindestens durch eine Wiederholungsuntersuchung bestätigt sein oder ein oraler Glukosetoleranztest (nach WHO-Kriterien und Kriterien der American Diabetes Association) musste einen vorhandenen Diabetes mellitus bestätigen.

Raucher

Als Raucher gilt nach WHO-Defintion, wer in den letzten sechs Monaten geraucht hat.

Hypercholesterinämie

Als Hypercholesterinämie wurde ein Cholesterinwert von größer 240 mg/dl im Plasma festgelegt.

Thrombozytopenie

Eine Thrombozytopenie lag vor, wenn es zu einem Thrombozytenabfall um mindestens 25 % des Ausgangswerts kam und die Thrombozytenzahl weniger als 100.000/ μ l betrug. Als schwere Thrombozytopenie wurde eine

Thrombozytenzahl von weniger als 20.000/ μ l festgelegt. Eine Pseudothrombozytopenie musste ausgeschlossen werden.

Kardiovaskuläre Erkrankung in der Familienanamnese

Eine positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen lag dann vor, wenn ein männlicher Verwandter ersten Grades jünger als 55 Jahre oder eine weibliche Verwandte ersten Grades jünger als 65 Jahre einen Myokardinfarkt erlitten hatte, an plötzlichem Herztod verstorben war oder eine Angiografie durchgeführt wurde, welche die kardiovaskuläre Erkrankung belegte.

Angina Pectoris

Belastungsabhängige Angina Pectoris wurde nach der Einteilung der Canadian Cardiovascular Society (CCS) klassifiziert [Campeau 2002].

Killip-Klassifikation

Alle Patienten wurden körperlich untersucht und entsprechend der Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt einer Killip-Klasse zugeordnet, welche direkt mit der Infarktletalität korreliert [Killip et Kimball 1967].

Killip-Klasse 1: Keine pulmonale Stauung

Killip-Klasse 2: pulmonale Stauung, basale Rasselgeräusche < 50% der Lunge

Killip-Klasse 3: Rasselgeräusche über das Mittelgeschoss hinaus (> 50 %), Lungenödem

Killip-Klasse 4: Kardiogener Schock

Zielläsionsrevaskularisation

Zielläsionsrevaskularisation schließt jegliche Art der perkutanen Koronarintervention an der Zielläsion und Bypass-Operation des Zielgefäßes ein.

Akuter ST-Hebungsinfarkt und Reinfarkt

Ein akuter ST-Streckenhebungsinfarkt wurde definiert als typisches Schmerzereignis (Dauer > 20 min) und ST-Hebungen $\geq 0,1$ mV in mindestens zwei Extremitätenableitungen oder $\geq 0,2$ mV in mindestens zwei benachbarten Brustwandableitungen oder bei neu aufgetretenem kompletten Linksschenkelblock.

Ein Reinfarkt lag vor, wenn mindestens zwei der folgenden Merkmale erfüllt waren:

- Erneut aufgetretene ST-Streckenveränderungen
- Erneute Beschwerden oder hämodynamische Instabilität
- Erhöhung der CK-MB um mindestens 50 % des Vorwertes, wobei bei mindestens zwei Proben die CK über das 3fache der Norm ist

Stentthrombose

Nach ARC (Academic Research Consortium)-Kriterien liegt eine definitive Stentthrombose vor, wenn ein akutes Koronarsyndrom und angiografisch oder pathologisch ein Thrombus oder ein Verschluss bestätigt werden. Eine Stentthrombose ist wahrscheinlich bei ungeklärtem Tod innerhalb von 30 Tagen nach Stentimplantation oder bei Myokardinfarkt im Versorgungsgebiet des Zielgefäßes ohne angiografischen Nachweis. Als mögliche Stentthrombose wurde ein ungeklärter Tod 30 Tage oder später nach Stentimplantation definiert. Nach dem Zeitpunkt des Auftretens werden akute (< 24 Stunden), subakute (> 24 Stunden und < 30 Tage), späte (> 30 Tage) und sehr späte Stentthrombosen (> 1 Jahr) unterschieden [Cutlip et al. 2007].

Mehrgefäßerkrankung

Eine Mehrgefäßerkrankung ist definiert als angiografisch signifikante Läsion (Lumeneinengung um > 50%) in mindestens zwei großen Koronararterien.

Schlaganfall

Ein Schlaganfall ist definiert als akutes neurologisches Ereignis von mindestens 24 Stunden Dauer mit fokalen Zeichen und Symptomen, für die es keine andere Erklärung gibt. Zur Sicherung eines Schlaganfalls muss eine kraniale

Computertomografie oder ein MRT des Kopfes durchgeführt werden. Es werden primär hämorrhagische Infarkte, sekundär einblutende, primär ischämische und Schlaganfälle unklarer Genese unterschieden [The GUSTO Investigators 1993].

8 Statistische Auswertung

Der Stichprobenumfang unserer Studie orientierte sich an der Annahme, dass die Gabe von Erythropoetin im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer Verbesserung der Ejektionsfraktion um 5% führt. Wir legten die Power mit 80% und das α -Niveau mit 0,05 fest und berechneten so die benötigte Gesamtzahl von 104 Patienten, 52 Patienten je Gruppe. Es wurden insgesamt 138 Patienten eingeschlossen, um eventuell fehlende Untersuchungen oder Studienabbrüche auszugleichen. Alle Analysen wurden verblindet durchgeführt. Erst nach der Auswertung erfolgte die Entblindung. Die Analysen erfolgten nach dem Prinzip der Intention-to-treat. Die Daten wurden zum einen als absolute Zahlen und als Prozentanteile für kategorische Variablen, zum anderen als Median mit 25. und 75. Perzentile und als Mittelwert plus/minus Standardabweichung für kontinuierliche Variablen angegeben. Für den Vergleich von kategorischen Variablen verwendeten wir den Chi-Quadrat-Test oder den exakten Fisher-Test. Differenzen zwischen den Gruppen für kontinuierliche Zahlen wurden mit dem Student's t-Test oder dem nichtparametrischen Wilcoxon Rangsummen-Test festgestellt. Überlebensdaten wurden als Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Überlebenszeitanalyse wurde mittels Log-Rang-Test für Gruppenvergleiche durchgeführt. Ein zweiseitiger P-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant erachtet. Für die statistische Auswertung verwendeten wir das Programm S-Plus Version 4.5 (S-Plus, Insightful Corp, Seattle, WA).

IV Ergebnisse

1 Patientencharakteristika

1.1 Klinische Charakteristika

Tabelle 2 stellt die Baseline-Charakteristika der 138 Patienten dar. Hinsichtlich der klinischen Charakteristika wie Geschlecht, Alter, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Mehrgefäßerkrankung ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Auch bei der verordneten Entlassmedikation zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 2: Klinische Charakteristika und Entlassmedikation

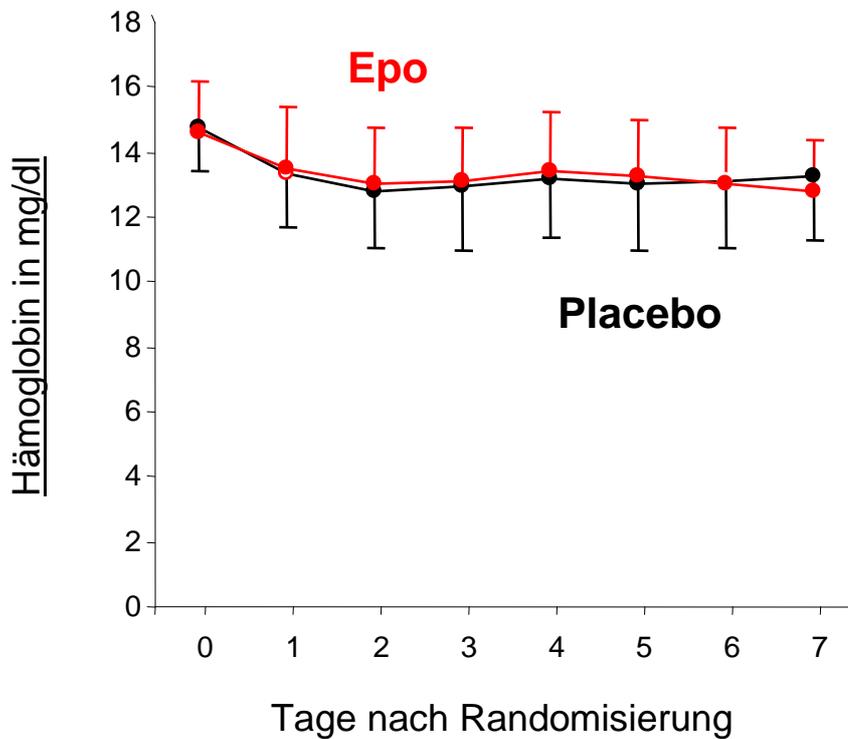
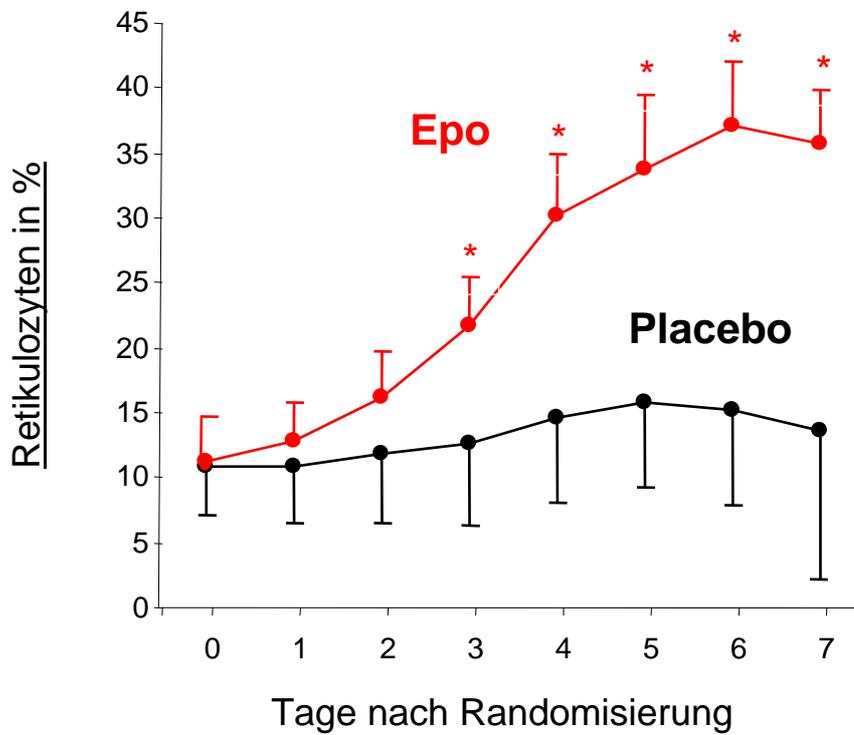
	Epoetin beta n=68	Placebo n=70	P-Wert
Alter, Jahre	59.1+/-13.0	62.1+/-12.3	0.18
Frauen, n (%)	12(18)	18(26)	0.25
Diabetes, n (%)	11(16)	10(14)	0.76
Aktiver Raucher, n (%)	29(43)	30(43)	0.98
Arterielle Hypertonie, n (%)	43(63)	44(63)	0.96
Hypercholesterinämie, n (%)	24(35)	25(36)	0.96
Body Mass Index	28+/-4	27+/-4	0.42
Mehrgefäßerkrankung, n (%)	42(62)	50(71)	0.23
Entlassmedikation			
β-Blocker, n (%)	65(96)	69(99)	0.30
ACE-Hemmer, n (%)	61(90)	63(90)	0.97
AT 1-Rezeptorblocker, n (%)	3(4)	3(4)	0.77
Statin, n (%)	65(96)	66(94)	0.73

Die Daten sind als absolute Zahlen, Prozentwerte oder als Mittelwert +/- Standardabweichung dargestellt.

1.2 Laborchemische Charakteristika

Im Hinblick auf die Laborparameter zeigte sich zu Studienbeginn in beiden Gruppen eine gleiche Retikulozytenzahl mit $11.3 \pm 3.8 \times 10^4 / \mu\text{l}$ in der EPO-Gruppe und $10.9 \pm 4.18 \times 10^4 / \mu\text{l}$ in der Placebogruppe ($P=0.563$). In der Erythropoetingruppe kam es im Vergleich zur Placebogruppe zu einem signifikanten Anstieg der zirkulierenden Retikulozyten (EPO-Gruppe $34.2 \pm 9.58 \times 10^4 / \mu\text{l}$; Placebo-Gruppe $16.8 \pm 6.58 \times 10^4 / \mu\text{l}$; $P < 0.001$). Dies veranschaulicht Abbildung 9. Ebenso war die maximale Thrombozytenzahl mit $265 \pm 70 \times 10^9 / \text{l}$ im Vergleich zur Placebogruppe mit $232 \pm 74 \times 10^9 / \text{l}$ ($P = 0.011$) signifikant erhöht. Dennoch gingen die erhöhten Werte der Erythropoetingruppe nicht mit einer Erhöhung der maximalen Hämoglobinwerte einher wie Abbildung 9 zeigt ($14.8 \pm 1.6 \text{ mg/dl}$ in der EPO-Gruppe versus $15 \pm 1.3 \text{ mg/dl}$ in der Placebogruppe).

Abbildung 9: Retikulozyten- und Hämoglobinwerte beider Gruppen im Vergleich



Die Daten sind als Mittelwert+/- Standardabweichung dargestellt. * =P< 0.05

1.3 Infarktcharakteristika

Die Infarktcharakteristika sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Die angiografische baseline LVEF betrug in beiden Gruppen 46%. Drug-eluting Stents wurden bei 93% der Patienten der EPO-Gruppe und bei 95% der Patienten der Placebogruppe implantiert. Ein TIMI-Fluss Grad 3 wurde bei 93% der Patienten, die EPO erhalten hatten, und bei 90% der Patienten, die ein Placebo erhalten hatten, erreicht.

Tabelle 3: Infarktcharakteristika

	Epoetin beta n=68	Placebo n=70	P- Wert
Killip-Klasse			
-I, n (%)	51(75)	50(72)	
-II, n (%)	15(22)	19(27)	
-III, n (%)	2(3)	1(1)	
IABP, n (%)	5(7)	6(9)	0.79
LVEF (%)	46+/-8	46+/-8	0.93
Läsionslokalisation			0.67
-LAD, n (%)	34(50)	31(44)	
-RCA, n (%)	30(44)	32(46)	
-LCX, n (%)	4(6)	6(9)	
-LCMA, n (%)	0	1(1)	
Initialer TIMI-Fluss			0.60
-Grad 0, n (%)	35(52)	41(59)	
-Grad 1, n (%)	11(16)	10(14)	
-Grad 2, n (%)	20(29)	15(21)	
-Grad 3, n (%)	2(3)	4(6)	
Art der Intervention			0.83
Bare Metal Stent, n (%)	3(4)	3(4)	
Drug-Eluting Stent, n (%)	63(93)	66(95)	
Ballonangioplastie, n (%)	2(3)	1(1)	
Finaler TIMI-Fluss			0.59
-Grad 1, n (%)	0	1(1)	
-Grad 2, n (%)	5(7)	6(9)	

-Grad 3, n (%)	63(93)	63(90)	
CK-MB max, U/l	201(121-450)	213(124-312)	0.58
Zeit bis Aufnahme, min	168(109-315)	175(108-361)	0.75
Door to balloon time, min	84(66-98)	78(57-96)	0.26

Die Daten sind als absolute Zahlen, Prozentwert, Mittelwert +/- Standardabweichung oder als Medianwerte (95% Konfidenzintervall) dargestellt.

IABP= intraaortale Ballonpumpe

Door to balloon time= Zeitintervall von Aufnahme bis zur Inflation des ersten Ballons

2 Studienendpunkte

2.1 Primärer Endpunkt

Bei 52 Patienten der EPO-Gruppe (87%) und bei 55 Patienten der Placebogruppe (78%) wurden die MRT-Aufnahmen nach 5 Tagen und nach sechs Monaten angefertigt und ausgewertet. Gründe für fehlende Aufnahmen waren Ablehnung durch die Patienten, Klaustrophobie, implantierte Defibrillatoren oder technische Probleme.

In Abbildung 10 sieht man, dass die LVEF gemessen im MRT zum Zeitpunkt sechs Monate nach Randomisierung in beiden Gruppen 52% betrug.

Betrachtet man die Analyse, die in verschiedenen präspezifizierten Subgruppen bezüglich des primären Endpunktes durchgeführt wurde, zeigte sich keine Überlegenheit von Erythropoetin gegenüber Placebo (Abbildung 11). Insbesondere zeigte sich kein Unterschied in der Ejektionsfraktion nach 6 Monaten zwischen jüngeren und älteren Patienten.

Vergleicht man Patienten mit einer normalen Nierenfunktion mit denen einer eingeschränkten Nierenfunktion, zeigte sich auch hier keine Überlegenheit von Erythropoetin in einer der beiden Gruppen. Weder Patienten mit niedriger EF noch mit hoher EF profitierten von EPO. Ebenso verhielt es sich in den beiden Gruppen mit früher und später Reperfusion.

Abbildung 10: Primärer Endpunkt: LVEF im 6-Monats-MRT

LVEF im MRT nach sechs Monaten

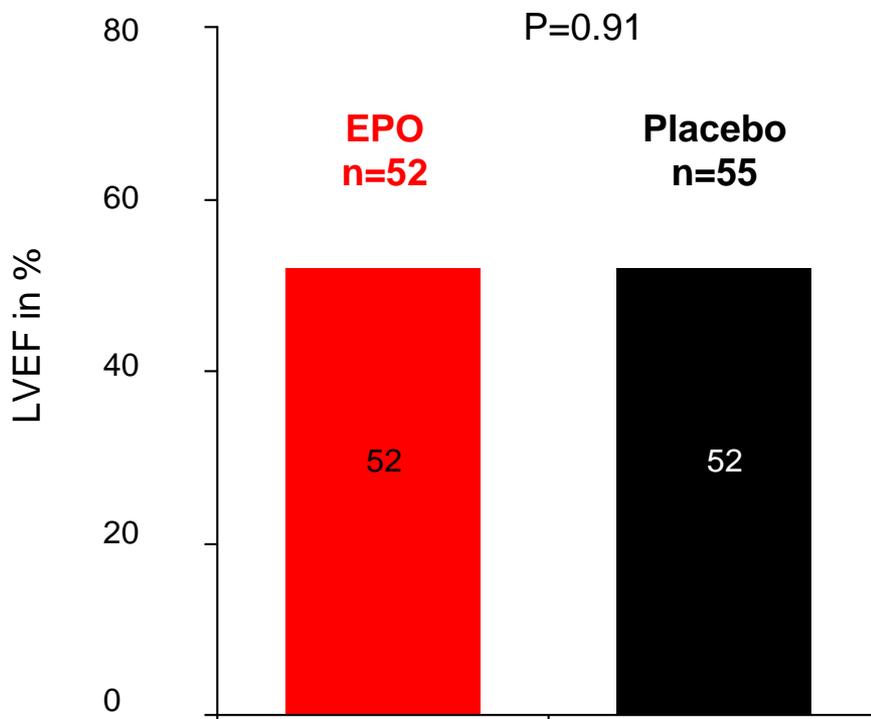
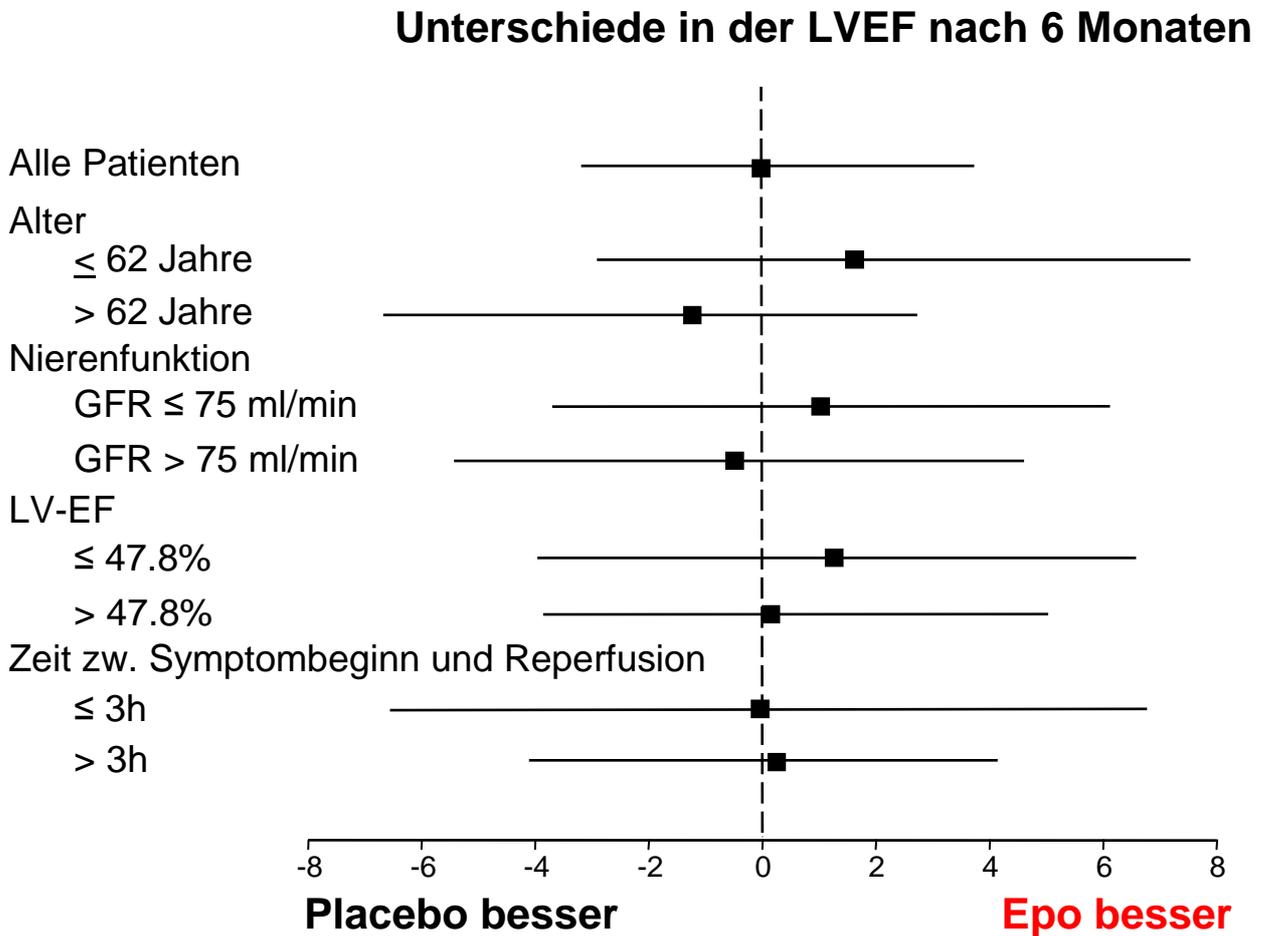


Abbildung 11: Unterschied der LVEF nach 6 Monaten in präspezifizierten Subgruppen



Die Daten sind als Mittelwerte (95% Konfidenzintervalle) dargestellt.

2.2 Sekundäre Endpunkte: Ergebnisse der Koronarangiografie und der Kernspintomografie

Die Koronarangiografie sechs Monate nach Randomisierung wurde bei 87% der Patienten der EPO-Gruppe durchgeführt und bei 84% der Patienten der Placebogruppe. Angiografisch war weder in der primären Koronarangiografie, noch in der Kontrollangiografie nach sechs Monaten ein Unterschied in der LVEF in beiden Gruppen auszumachen. Die hypokinetischen Areale bzw. die regionale linksventrikuläre Wandbewegung, repräsentiert durch die Anzahl der „hypokinetischen chords“ der Centerline-Methode, war mit 37+/-18 chords in der EPO-Gruppe und 35+/-18 chords in der Placebogruppe nicht signifikant unterschiedlich in der 6-Monats-Koronarangiografie. Hinsichtlich der Infarktgröße im MRT, der Veränderung der Infarktgröße und der Änderung der EF im Vergleich zum Zeitpunkt fünf Tage und sechs Monate ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Placebo-Gruppe und der Erythropoetingruppe. Vergleicht man die Ventrikelvolumina der beiden Gruppen (dargestellt durch den enddiastolischen Volumenindex und den endsystolischen Volumenindex) zeigten sich auch hier keine Unterschiede. Zusammengefasst sind die Ergebnisse der Koronarangiografie und der Kardio-MRTs in Tabelle 4.

Tabelle 4: Quantitative Ergebnisse des MRTs und der Koronarangiografie

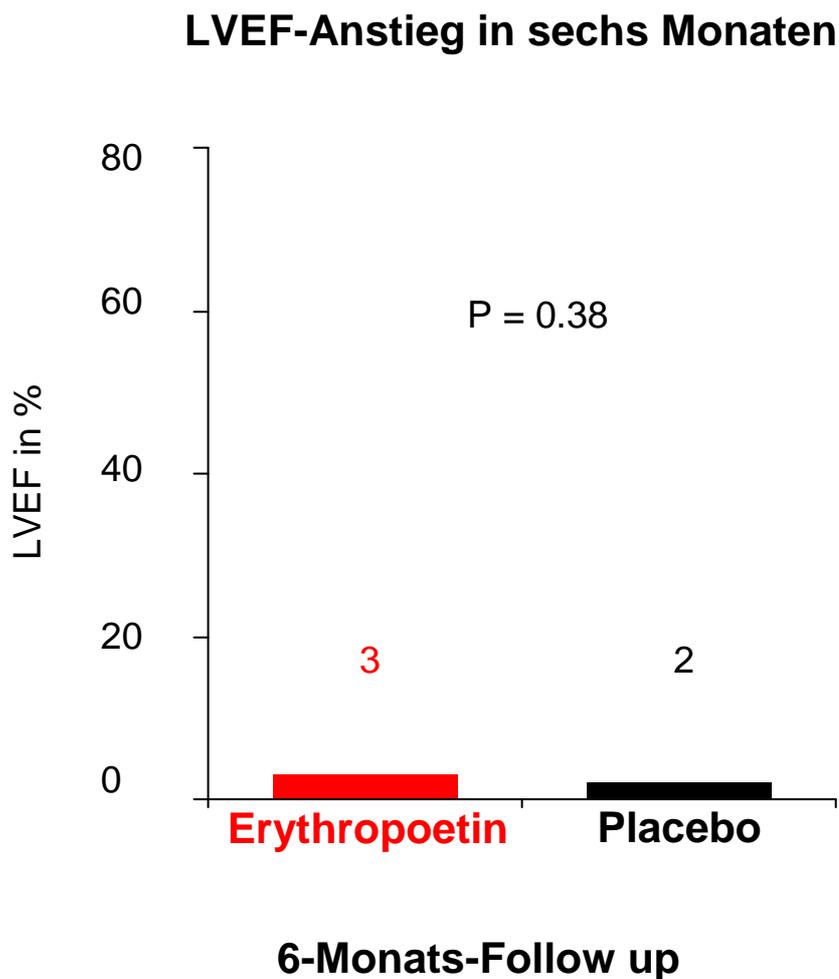
	Epoetin beta n=68	Placebo n=70	P-Wert
<u>MRT</u>			
- Infarktgröße %			
nach 5 Tagen	27.8+/-23.1	28.6+/-24.1	0.86
nach 6 Monaten	21.8+/-31.4	20.5+/-15.9	0.80
Veränderung der Infarktgröße	-9.5+/-11.7	-7.3+/-11.5	0.38
-LV-ESVI ml/m²			
nach 5 Tage	41.4+/-15.2	41.8+/-14.2	0.89
nach 6 Monaten	40.0+/-17.3	40.4+/-16.5	0.92
-LV-EDVI ml/m²			
nach 5 Tagen	81.0+/-19.5	83.8+/-18.4	0.43
nach 6 Monaten	80.7+/-21.6	82.3+/-20.1	0.68
-LVEF %			
nach 5 Tagen	50.0+/-8.8	50.9+/-8.3	0.58
nach 6 Monaten	52.0+/-9.1	51.8+/-9.1	0.91
Veränderung der LVEF	2.6+/-6.4	0.97+/-6.4	0.19
<u>Koronarangiografie</u>			
-LVEF %			
Baseline (vor Random.)	45.9+/-8.3	46.0+/-8.3	0.93
nach 6 Monaten	48.4+/-9.3	47.5+/-9.8	0.59
- Zahl der hypokinetischen chords, n			
Baseline (vor Random.)	40+/-15	38+/-14	0.56
nach 6 Monaten	37+/-18	35+/-18	0.56

Die Daten sind als Mittelwert+/- Standardabweichung dargestellt, als absolute Zahlen oder Prozentzahlen.

LV-ESVI= linksventrikulärer endsystolischer Volumenindex, LV-EDVI= linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex

Abbildung 12 stellt den Anstieg der LVEF in der Koronarangiografie nach sechs Monaten dar. Es kam im Vergleich zur primären Koronarangiografie, die vor Randomisierung durchgeführt wurde, zu einem Anstieg der EF von 3% in der EPO-Gruppe und um 2% in der Placebogruppe.

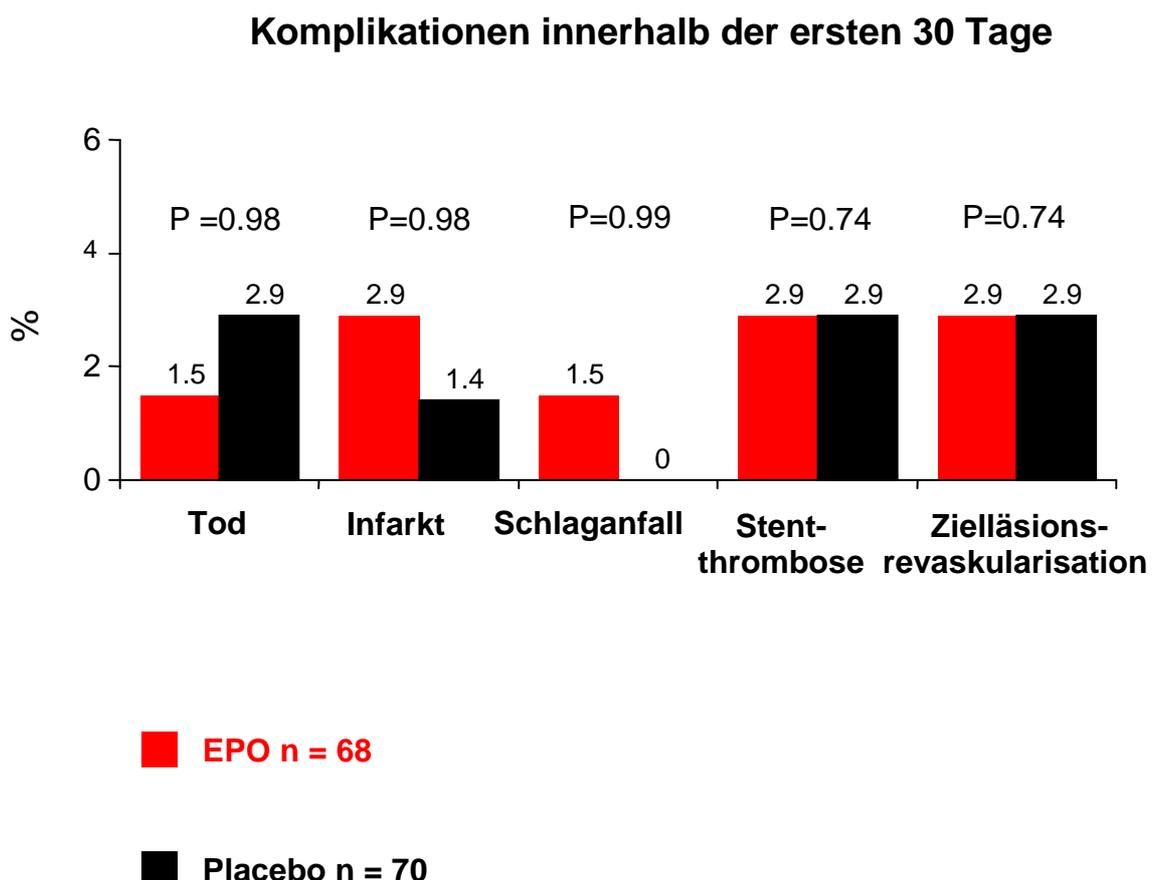
Abbildung 12: LVEF-Anstieg in der Koronarangiografie



2.3 Sekundäre Endpunkte: Klinische Ereignisse

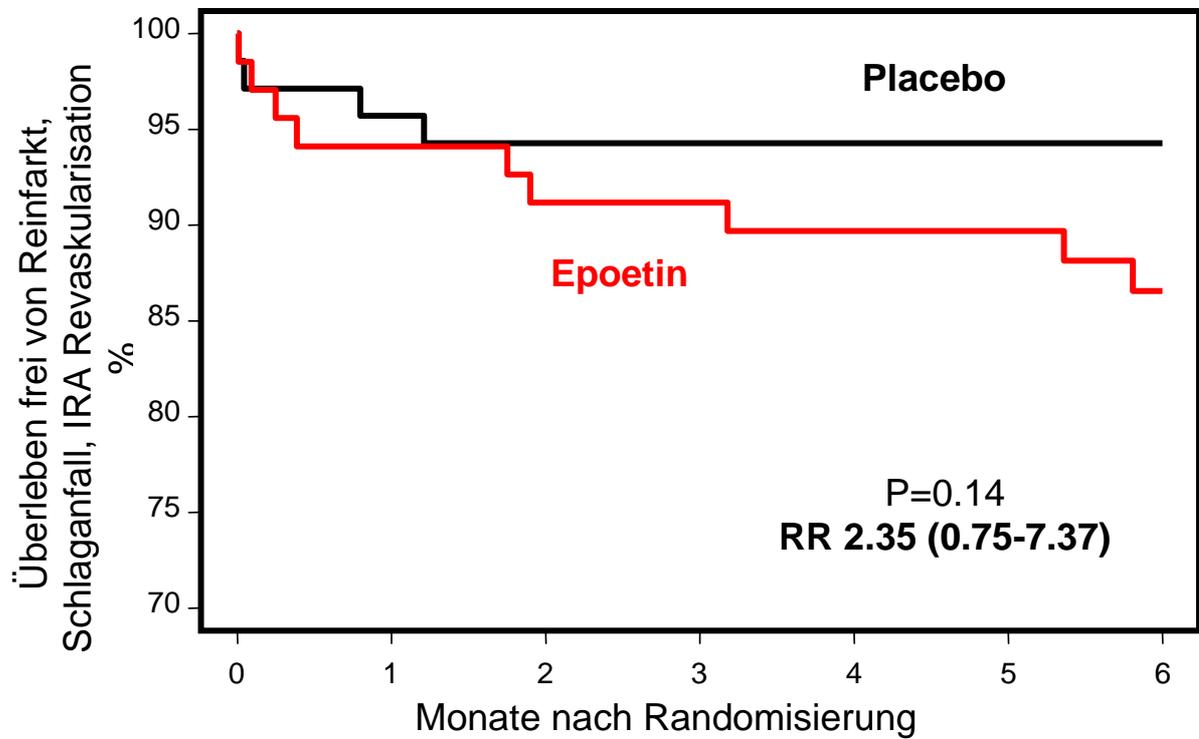
Das klinische Follow-up 30 Tage und 6 Monate nach Randomisierung wurde bei allen 138 Studienteilnehmern durchgeführt. Innerhalb des 30 Tages-Intervalls verstarb ein Patient der Erythropoetingruppe (1,5%) an einer Lungenembolie und zwei Patienten, die ein Placebo erhielten (2,9%) an einem kardiogenen Schock. Dreißig Tage nach Randomisierung ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der klinischen Ereignisse Tod ($P=0.98$), Myokardinfarkt ($P=0.98$), Schlaganfall ($P=0.99$), Stentthrombose ($P=0.74$) oder Zielläsionsrevaskularisation ($P=0.74$), wie Abbildung 13 verdeutlicht.

Abbildung 13: Inzidenz unerwünschter klinischer Ereignisse nach 30 Tagen



Zwei Patienten (2.9%) starben in der EPO-Gruppe und 3 Patienten in der Placebogruppe innerhalb von sechs Monaten ($P=0.66$). Die Todesursachen in der EPO-Gruppe waren Tod durch Lungenembolie und Tod durch septischen Schock. In der Placebogruppe verstarben 2 Patienten an kardiogenem Schock und 1 Patient an plötzlichem Herztod. Ein Schlaganfall ischämischer Genese trat bei 1 Patienten (1.5%), der EPO als Studienmedikation erhielt innerhalb von sechs Monaten auf. In der Placebogruppe kam es zu keinem Schlaganfall ($P=0.32$). Zu einer Stentthrombose kam es bei 3 Patienten (4.4%) der EPO-Gruppe und bei 2 Patienten (2.9%) der Placebogruppe ($P=0.63$). Betrachtet man das Auftreten von Reinfarkten, so kam es bei 4.4% der Patienten ($n=3$) der EPO-Gruppe und bei 1.4% der Patienten ($n=1$), die ein Placebo erhielten, zu einem Myokardinfarkt innerhalb des 6-Monats-Follow-up ($P=0.30$). Zielläsionsrevaskularisationen auf Grund kardialer Ischämie mussten bei 7 Patienten (10.7%) der EPO-Gruppe im Gegensatz zu 2 Patienten (2.9%) der Placebogruppe durchgeführt werden ($P=0.08$). Die kombinierte Inzidenz von erneutem Myokardinfarkt oder Tod lag bei 7.4% ($n=5$) in der EPO-Gruppe und bei 4.3% ($n=3$) in der Placebogruppe ($P=0.45$). Insgesamt waren nach sechs Monaten 9 Patienten (13.4%) der EPO-Gruppe verstorben oder hatten schwere klinische Komplikationen, wie einen Reinfarkt, eine Stentthrombose, einen Schlaganfall erlitten, oder es musste eine notfallmäßige Zielläsionsrevaskularisation durchgeführt werden. Dem gegenüber steht eine Zahl von 4 Patienten (5.7%) in der Placebogruppe ($P=0.14$). Die Vergleiche erreichten keine statistische Signifikanz. Es zeichnet sich aber ein Trend ab, dass es bei der Gabe von Erythropoetin im Vergleich zur Placebogabe zu einer höheren Anzahl klinisch unerwünschter Ereignisse kommt. Abbildung 14 spiegelt diesen Trend wieder. Das relative Risiko für das Auftreten von MACCE war mit 2.35 (95% KI 0.75-7.37) erhöht.

Abbildung 14: Kumulative Inzidenz des Überlebens frei von MACCE (Reinfarkt, IRA-Revaskularisation, Schlaganfall)



Kaplan Meier Kurven für das Überleben frei von Reinfarkt, Schlaganfall und Revaskularisation des Infarktgefässes (IRA) in der Epoetin und der Placebo-Gruppe.

V Diskussion

1 Diskussion der Ergebnisse

Unsere Studie zeigt als erste Arbeit den Effekt von Erythropoetin bei Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt, bei denen eine perkutane Koronarintervention durchgeführt wurde. Die Ergebnisse zeigen weder eine Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (primärer Endpunkt), noch eine signifikante Verkleinerung der Infarktgröße (sekundärer Endpunkt) bei Patienten, die Erythropoetin als Studienmedikation erhalten hatten. Ganz im Gegenteil sieht man an den Ergebnissen eher einen Trend hin zu einer höheren Rate an unerwünschten klinischen Ereignissen im Zeitraum von sechs Monaten nach PCI bei gleichen Baseline-Charakteristika in beiden Gruppen. Die REVIVAL-3 Studie stützt sich auf vielversprechende Ergebnisse am Tiermodell und wenige klinische Daten, die einen kardioprotektiven Effekt von Erythropoetin zeigten. [Wright et al. 2004, Calvillo et al. 2003, Namiuchi et al. 2005]. Auf der anderen Seite ist bereits bekannt, dass die Therapie mit Erythropoetin auch zu unerwünschten klinischen Ereignissen, wie venösen Thrombembolien und Anstieg der Mortalität führen kann. Dies wurde in einer Studie an Patienten mit Anämie und maligner Erkrankung untersucht [Bennett et al. 2008]. Im Folgenden werden nun die Endpunkte und auch die Limitationen der Studie genauer betrachtet.

1.1 LVEF nach sechs Monaten als primärer Endpunkt

Als primären Endpunkt wählten wir die LVEF gemessen im MRT nach sechs Monaten. Die Ergebnisse zeigen, dass es zu keiner Verbesserung der LVEF unter Erythropoetin kam, sondern, dass die LVEF in beiden Gruppen gleich ist. Die Bestimmung der LVEF im MRT gilt mittlerweile als Goldstandard. Zum selben Ergebnis kam die Messung der LVEF nach sechs Monaten in der Koronarangiografie. Ein geeigneterer und etablierterer Endpunkt wäre sicher ein harter klinischer Endpunkt wie die Mortalität gewesen. Allerdings müsste die Patientenzahl sehr groß gewählt werden oder das Follow-up sehr lange sein, um signifikante Ergebnisse zu erzielen. In einer Vielzahl klinischer Studien wird

der Surrogatendpunkt LVEF bzw. die Änderung der LVEF als primärer Endpunkt festgelegt. Allerdings gab es bislang wenige Studien über den Zusammenhang der Veränderung der Infarktgröße und der LVEF. Ndrepepa et al. zeigten, dass es bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt unter mechanischer Reperfusion zu einer Verbesserung der LV-Funktion kam und zu einer Reduktion der Infarktgröße nach sechs Monaten. Die Verbesserung der LV-Funktion hatte positive Auswirkungen auf das Langzeitüberleben [Ndrepepa et al. 2007]. Eine Arbeit von Baks et al. zeigte ebenfalls einen Anstieg der LVEF und damit eine Verbesserung der LV-Funktion bei Patienten die einen Drug-Eluting Stent nach akutem Myokardinfarkt erhielten. Die Messungen wurden hier, wie in der REVIVAL-Studie, mittels MRT erhoben [Baks et al. 2005].

Bei Patienten mit initial schlechter LV-Funktion nimmt die LV-Funktion spontan und unter Therapie am meisten zu [Ndrepepa et al. 2007]. Dies verdeutlicht auch eine Studie aus dem Jahr 2006 mit autologen mononukleären Stammzellen. Hier trat eine Verbesserung der LV-Funktion nur bei Patienten mit einer initialen LVEF von kleiner 49% auf und eben nicht bei Werten größer 49% [Schächinger et al. 2006]. Wir legten deshalb in unseren Einschlusskriterien eine EF kleiner 50% fest. Der Durchschnittswert der Ausgangs-EF beträgt in beiden Gruppen 46%. Auch in der Subgruppenanalyse profitierten Patienten mit schlechter LVEF nicht von der EPO-Therapie. Ob Patienten mit einer erheblich eingeschränkten systolischen LV-Funktion von EPO profitieren würden, kann allerdings nicht beantwortet werden. Zudem ist zu bedenken, dass die moderne interventionelle Reperfusionstherapie mit der medikamentösen Begleittherapie bereits zu einer wesentlichen Verbesserung der LV-Funktion in beiden Gruppen führt. Geringe zusätzliche Effekte von Erythropoetin könnten dabei maskiert sein.

Zahlreiche experimentelle Studien mit Erythropoetin in-vitro und am Tiermodell haben eine Verbesserung der LV-Funktion nachgewiesen. So zeigte unter anderem eine Arbeit von van der Meer et al. an isolierten ischämischen Rattenherzen, dass EPOR, ein Rezeptor für Erythropoetin vorhanden ist und dass es nach Gabe von exogenem Erythropoetin zu einer Verbesserung der LV-Funktion kommt [van der Meer et al. 2004]. Weitere in-vivo und in-vitro Studien an Tiermodellen bewiesen ebenfalls den kardioprotektiven Effekt von Erythropoetin [Wright et al. 2004, Calvillo et al. 2003, Bullard et al. 2005]. In

einem Review aus dem Jahre 2004 konnte gezeigt werden, dass es bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die Erythropoetin zum Ausgleich einer Anämie erhielten, zu einer Verbesserung der LVEF kam [Silverberg et al. 2004].

Diesen Daten gegenüber stehen allerdings klinische Studien, die den Effekt von Erythropoetin auf die LV-Funktion bei Herzinfarktpatienten untersucht haben. Neben der REVIVAL-3 Studie haben zwei weitere klinische Studien von Ferrario et al. und Binbrek et al. ebenfalls keine Auswirkungen auf die LVEF beobachtet. Die Patienten mit akutem Myokardinfarkt der Studie von Ferrario et al. erhielten 33.000 U EPO vor PCI und jeweils 24h und 48h danach. Man beobachtete zwar einen signifikanten Kreatinkinase-MB (CK-MB) Abfall, allerdings keine Effekte auf die Ejektionsfraktion [Ferrario et al. 2009]. Die Arbeit von Binbrek et al. an 236 Myokardinfarktpatienten zeigte zwar einen nicht signifikanten Effekt von einer Bolusgabe Erythropoetin auf die Infarktgröße, allerdings ebenfalls keine Änderung der LVEF [Binbrek et al. 2009].

1.2 Sekundäre Endpunkte: Infarktgröße im MRT und klinische Ereignisse

Bei den sekundären Endpunkten soll im Folgenden auf die Endpunkte Infarktgröße im MRT und klinische unerwünschte Ereignisse in beiden Gruppen eingegangen werden.

In beiden Gruppen kam es zu einer Verkleinerung der Infarktgröße im MRT nach fünf Tagen und nach sechs Monaten, jedoch zu keinem signifikanten Unterschied in beiden Gruppen (EPO: Infarktgröße nach sechs Monaten 21.8+/- 31.4%; Placebo: Infarktgröße 20.5+/-15.9%). Wir wählten die Infarktgröße als sekundären Endpunkt, da sie einen großen Einfluss auf das kardiale Remodeling und auch auf das Überleben nach einem Myokardinfarkt hat [Pfeffer et al. 1990, Burns et al. 2002]. Unsere Annahme, dass es unter Erythropoetin zu einer Verkleinerung des Infarktareals kommen könne, gründet sich auf Studien an Tiermodellen und auch einige klinische Arbeiten. So zeigten z.B. Namiuchi et al. an 101 Patienten mit akutem Myokardinfarkt und PCI, dass die Patienten mit hohem endogenem Erythropoetin eine geringere CK

Freisetzung haben [Namiuchi et al. 2005]. Parsa et al. demonstrierten in ihrer Arbeit aus 2003 an Rattenherzen, dass EPO die Infarktgröße verkleinern kann und zwar durch Inhibierung der Apoptose. Eine Veränderung der Blutwerte, wie dem Hämatokrit wurde nicht beobachtet [Parsa et al. 2003]. Die Studien von Bullard et al. und Hanlon et al. an Rattenherzen und eine Arbeit von van der Meer et al. beweisen ebenfalls, dass Erythropoetin einen positiven Einfluss auf die Infarktgröße hat [Bullard et al. 2005, Hanlon et al. 2005, van der Meer et al. 2005]. Ähnlich wie diese Arbeiten gibt es noch eine Vielzahl an Tiermodellen, die diese Feststellung untermauern. Die Effekte von Erythropoetin können zum einen wie schon erwähnt, dem Schutz vor Zellapoptose und antioxidativen Eigenschaften [Calvillo et al. 2003], zum anderen der Stimulation der Angiogenese zugeschrieben werden [Jaquet et al. 2002]. Die Angiogenese bzw. Neovaskularisation des ischämischen Myokards gründet sich auf die Mobilisierung von endothelialen Vorläuferzellen [Dzau et al. 2005]. Im Gegensatz zu den Rattenherzmodellen konnte die kardioprotektive Eigenschaft von Erythropoetin an einem Tiermodell mit Schweinen (70-75kg Körpergewicht), die 35.000 U NeoRecormon®, entweder 90 min, 24 h vor Ischämie, oder kein Erythropoetin erhielten, nicht nachgewiesen werden. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Infarktgrößen in der Single Photon Emissions Computertomografie (SPECT)-Analyse in den drei untersuchten Gruppen [Kristensen et al. 2005]. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es bislang kaum klinische Studien gab, die die Wirkung von Erythropoetin auf die Infarktgröße in einem klinischen Setting untersucht haben. Es gilt zu bedenken, dass eventuell die andere Anatomie und Physiologie der Tiere eine Rolle spielt. Weiterhin sollte man beachten, dass zwar das MRT eine adäquate Methode zur myokardialen Vitalitätsdiagnostik ist, die immer mehr an Bedeutung gewinnt, dass aber die Single Photonen Emissions Tomographie das bislang etabliertere Verfahren zur Quantifizierung von Infarktgrößen ist [Gibbons et al. 2004].

Ein weitere sekundärer Endpunkt unserer Studie waren die klinischen Ereignisse innerhalb von sechs Monaten. Nach 30 Tagen sah man zunächst keinen signifikanten Unterschied bezüglich klinisch unerwünschter Ereignisse in beiden Gruppen. Insgesamt zeigte sich jedoch in der Auswertung der Ergebnisse, dass 13,4% der Patienten der EPO-Gruppe nach sechs Monaten

verstorben waren oder schwere klinische Ereignisse aufgetreten waren. Demgegenüber steht eine Zahl von 5,7% in der Gruppe der Patienten die ein Placebo erhielten. Die Werte erreichten zwar auf Grund der fehlenden statistischen Power keine Signifikanz, jedoch zeichnete sich ein deutlicher Trend zu mehr unerwünschten klinischen Ereignissen unter Erythropoetin ab. Die Todesursachen in der EPO-Gruppe waren Lungenembolie und septischer Schock. Ein Studienteilnehmer, der EPO erhielt, erlitt einen Schlaganfall ischämischer Genese. Verglichen mit der Placebogruppe kam es in der Erythropoetingruppe vermehrt zu Reinfarkten und erneuten Zielläsionsrevaskularisationen. Das relative Risiko für MACCE war um das 2,35fache unter Erythropoetintherapie erhöht. Laborchemisch konnten wir einen signifikanten Anstieg der Plättchenzahl beobachten (EPO: $265 \pm 70 \times 10^9/l$, Placebo: $232 \pm 74 \times 10^9/l$), allerdings keinen Unterschied in den Hämoglobinwerten. Unser Ergebnis stimmt damit mit einem Review aus insgesamt 89 klinischen Studien aus dem Jahre 2008 überein, welches zeigte, dass die Therapie mit Erythropoetin oder Darbopoetin bei Patienten mit malignen Erkrankungen und tumorbedingter Anämie zu einem erhöhten Risiko von thrombembolischen Ereignissen und einem erhöhten Mortalitätsrisiko führt (1,57faches Risiko für thrombembolische Ereignisse, 1,10faches Mortalitätsrisiko) [Bennett et al. 2008]. Eine Vielzahl von weiteren Übersichtsarbeiten kam zu demselben Schluss. Der prothrombotische Effekt von Erythropoetin hat vielfältige Ursachen, wie Hyperviskositätssyndrom, Plättchenaktivierung, Hypertension und Thrombozytose [Lippi et al. 2010]. Es gilt allerdings zu beachten, dass dies Studien an Patienten mit malignen Grunderkrankungen sind, bei denen das Risiko für Embolien und venöse Thrombosen an sich bereits erhöht ist und es sich um längerfristige Therapien mit Erythropoetin handeln könnte. Die REVIVAL-3 Studie basiert unter anderem auf einer Arbeit, die zum einen die Sicherheit und zum anderen die Wirksamkeit von Erythropoetin an Patienten mit Schlaganfall untersucht hat. Dreizehn Patienten erhielten 3.3×10^4 Einheiten rekombinantes EPO an drei aufeinander folgenden Tagen nach ischämischem Hirninfarkt. Es zeigte sich, dass das klinische Outcome der Probanden verbessert und Erythropoetin gut vertragen wurde [Ehrenreich et al. 2002]. Die Sicherheit und Tolerabilität von Darbopoetin alfa, einem Erythropoetin-Analagon, wurde 2006 an 22 Patienten

mit akutem Myokardinfarkt getestet. Es wurde einmalig ein Bolus von 300 µg vor PCI verabreicht. Die Auswertung erbrachte ebenfalls, dass die Therapie mit dem Erythropoetin Analogon, als sicher und gut tolerabel einzustufen ist. Weder thrombembolische, noch andere klinisch unerwünschte Ereignisse wurden beobachtet [Lipsic et al. 2006].

In einer größeren Studie mit 522 Schlaganfallpatienten konnte die EPO Stroke-Gruppe die vorteilhaften Effekte von EPO im Schlaganfall nicht bestätigen. Stattdessen fand sich eine mit 16.4% in der EPO Gruppe und 9.0% in der Placebogruppe deutlich erhöhte Mortalität (OR, 1.98; 95% CI, 1.16 to 3.38; P=0.01; Ehrenreich et al. 2009).

Der in der REVIVAL-3 Studie gesehene Trend zu einer höheren Rate an unerwünschten klinischen Ereignissen und MACCE in der Erythropoetingruppe sollte bei zukünftigen klinischen Studien mit Erythropoetin an Herzinfarktpatienten oder Patienten mit anderen kardiovaskulären Erkrankungen berücksichtigt werden.

2 Limitationen der Studie

Der optimale Zeitpunkt der EPO-Gabe ist bislang nur unzureichend untersucht worden. In verschiedenen Tiermodellen wurde Erythropoetin zu einem früheren Zeitpunkt als in unserer Studie verabreicht, entweder vor der Koronarintervention [Lipsic et al. 2006], sofort nach eingetretenem Myokardinfarkt [van der Meer et al. 2005], oder 30 Minuten nach Eintreten der Ischämie [Bullard et al. 2005]. Dies sind nur einige Beispiele, die einen wesentlich früheren Zeitpunkt für die EPO-Gabe gewählt haben. Allerdings handelte es sich hierbei um Tiermodelle, die eine Verabreichung direkt nach dem Auftreten des Myokardinfarkts möglich machen. In einem klinischen Setting wie der REVIVAL-3 Studie ist eine frühere Gabe als direkt nach der Koronarintervention kaum möglich.

Weiterhin gibt es keine Dosisfindungsstudien zur optimalen Dosierung von Erythropoetin im akuten Myokardinfarkt. Wir verabreichten eine Dosis von dreimal 3.3×10^4 Einheiten Epoetin beta. In den Tiermodellen variierten die Gaben zwischen 5.000 Einheiten EPO pro kg/KG [Bullard et al. 2005], 40 µg Darbopoetin alfa pro kg/KG, was etwa 8.000 Einheiten Erythropoetin entspricht

[van der Meer et al. 2005] und 35.000 Einheiten Erythropoetin am Schweinmodell [Kristensen et al. 2005]. Somit ist die in der REVIVAL-3 Studie gewählte Dosis vergleichbar mit den in den Tiermodellen verwendeten Dosen und im Bereich einer hohen und im Schlaganfall untersuchten Menge an EPO beim Menschen [Ehrenreich et al. 2002].

3 Schlussfolgerung

Die REVIVAL-3 Studie zeigt, dass Erythropoetin beta bei Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt und perkutaner Koronarintervention zu keiner Verbesserung der Myokardfunktion führt. Es ergab sich weder eine Verbesserung der LVEF, noch eine Verkleinerung des Infarktareals unter Therapie mit EPO. Ganz im Gegenteil sah man, dass unerwünschte klinische Ereignisse, wie Thrombembolien, Reinfarkte, Zielläsionsrevaskularisationen oder Stentthrombosen gehäuft unter der Therapie auftreten können. Für weitere klinische Studien mit Erythropoetin an Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist dies eine wichtige Erkenntnis, die zur Vorsicht aufrufen soll.

VI Zusammenfassung

Hintergrund:

Der akute Myokardinfarkt ist trotz moderner Revaskularisationstherapie mittels perkutaner Koronarintervention mit einer erheblichen Mortalität und Morbidität verbunden. Erythropoetin, einem Hormon der Niere und Stimulator der Hämatopoese, wurde in experimentellen Studien ein kardioprotektiver Effekt mit Verkleinerung des Infarktareals und Verbesserung der linksventrikulären Funktion zugeschrieben.

Ziel:

Ziel der REVIVAL-3 Studie war es, den Einfluss von Erythropoetin auf die linksventrikuläre Funktion bei Myokardinfarktpatienten, die sich einer PCI unterziehen, zu untersuchen.

Methoden:

Insgesamt wurden zwischen Januar 2007 und November 2008 138 Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt, welche mit perkutaner Koronarintervention behandelt wurden, in die doppelblinde randomisierte Studie eingeschlossen. Die Studienteilnehmer erhielten entweder 3.3×10^4 Einheiten Epoetin beta (n=68) intravenös oder ein Placebo (n=70) direkt nach der perkutanen Koronarintervention, nach 24 Stunden und nach 48 Stunden. Primärer Endpunkt war die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) nach sechs Monaten, gemessen im MRT. Weitere Endpunkte waren die Infarktgröße, ebenfalls gemessen im MRT nach sechs Monaten, die Veränderung der EF und der Infarktgröße zwischen 5 Tagen und sechs Monaten und unerwünschte klinische Ereignisse, wie Tod, Reinfarkt, Schlaganfall und Zielläsionsrevaskularisationen innerhalb von sechs Monaten.

Ergebnisse:

Nach 6 Monaten war die LVEF in beiden Gruppen vergleichbar ($52.0 \pm 9.1\%$ in der EPO-Gruppe und $51.8 \pm 9.1\%$ in der Placebo Gruppe; $p=0.91$). Die Infarktgröße betrug nach 5 Tagen $27.8 \pm 23.1\%$ des linken Ventrikels in der EPO-Gruppe und $28.6 \pm 24.1\%$ in der Placebo-Gruppe ($p=0.86$) und $21.8 \pm 31.4\%$ in der EPO-Gruppe und $20.5 \pm 15.9\%$ in der Placebo-Gruppe nach 6 Monaten ($p=0.80$). Die kumulative Inzidenz von Tod jeglicher Ursache, erneutem Myokardinfarkt, Schlaganfall, Stentthrombosen oder Zielläsionsrevaskularisationen nach 6 Monaten lag in der Gruppe, die Erythropoetin erhielt bei 13.4% und in der Gruppe die ein Placebo erhielt bei 5.7% ($p=0.14$) (RR 2.35; 95% KI 0.75-7.37).

Schlussfolgerung:

Die Ergebnisse der REVIVAL-3 Studie zeigten keinen zusätzlichen Benefit von Erythropoetin bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt und erfolgreicher PCI. Es kam weder zu einer Verbesserung der LVEF, noch zu einer Verkleinerung des Infarktareals. Ganz im Gegenteil zeichnete sich in der Erythropoetingruppe ein Trend hin zu mehr unerwünschten klinischen Ereignissen ab. Diese Tatsache sollte bei der Durchführung zukünftiger klinischer Studien mit Erythropoetin berücksichtigt werden.

VII Danksagung

Für die 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 Prof. Dr. med. Albert Schömig.

Danke Herrn Prof. Dr. med. Adnan Kastrati für die Unterstützung in der statistischen Auswertung.

Meinen Betreuerinnen Prof. Dr. med. Julinda Mehilli und Dr. med. Stefanie Schulz möchte ich ganz besonders für die intensive Unterstützung und Betreuung während der Erstellung dieser Arbeit danken.

Ein weiterer Dank gilt den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Stentgruppe, die immer mit Rat und Tat zur Seite standen und die Durchführung der Studie unterstützten.

VIII Literaturverzeichnis

Anagnostou A, Lee ES, Kessimian N, Levinson R, Steiner M.

Erythropoietin has a mitogenic and positive chemotactic effect on endothelial cells.

Proc Natl Acad Sci USA. 1990; 87: 5978-5982

Anagnostou A, Liu Z, Steiner M, Chin K, Lee ES, Kessimian N, Noguchi CT.

Erythropoietin receptor mRNA expression in human endothelial cells.

Proc Natl Acad Sci USA. 1994; 91: 3974-3978

Antmann 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, Alpert JS, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, OrnatoJP.

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; 44: E1-E211

Baks T, van Geuns RJ, Biagini E, Wielopolski P, Mollet N, Cademartiri F, Boersma E, van der Giessen W, Krestin G, Duncker D, Serruys P, de Feyter P. Recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction.

Eur Heart J 2005; 26: 1070-1077

Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL, Kofidis T, Weissman IL, Robbins RC.

Haematopoietic stemm cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium.

Nature 2004; 428: 668-673

Bazan JF.

Haemopoietic receptors and helical cytokines.

Immunol Today. 1990; 11:350-354

Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, Barnato SE, Elvermann KM, Courtney DM, McKoy JM, Edwards BJ, Tique CC, Raisch DW, Yarnold PR, Dorr DA, Kuzel TM, Tallmann MS, Trifilio SM, West DP, Lai SY, Henke M.

Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia.

Jama. 2008; 299: 914-924

Binbrek AS, Rao NS, Al Khaja N, Assaqqaf J, Sobel BE.

Erythropoietin to augment myocardial salvage induced by coronary thrombolysis in patients with ST segment elevation acute myocardial infarction.

Am J Cardiol. 2009; 104: 1035-1040

Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML.

Acute myocardial infarction.

Lancet. 2003; 361: 847-858

Brar BK, Stephanou A, Knight R, Latchman DS.

Activation of protein kinase B/Akt by urocortin is essential for its ability to protect cardiac cells against hypoxia/reoxygenation-induced cell death.

J Moll Cell Cardiol. 2002; 34: 483-492

Brines ML, Ghezzi P, Keenan S, Agnello D, de Lanerolle NC, Cerami C, Itri LM, Cerami A.

Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury.

Proc Natl Acad Sci USA. 2000; 97: 10526-10531

Bullard AJ, Govewalla P, Yellon DM.

Erythropoietin protects the myocardium against reperfusion injury in vitro and in vivo.

Basic Res Cardiol. 2005; 100: 397-403

Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, Roberts RS, Miller TD, Schaer GL, Anderson JL, Yusuf S. CORE Study Investigators.

The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis.

J Am Coll Cardiol. 2002; 39: 30-36

Calvillo L, Latini R, Kajstura J, Leri A, Anversa P, Ghezzi P, Salio M, Cerami A, Brines M.

Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury and promotes beneficial remodelling.

Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100: 4802-4806

Campeau L.

The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later.

Can J Cardiol. 2002; 18: 371-379

Cody J, Daly C, Campbell M, Donaldson C, Khan I, Rabindranath K, Vale L, Wallace S, Macleod A.

Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients.

Cochrane Database Syst Rev. 2005; 3: CD003266

Cole WC, McPherson CD, Sontag D.

ATP-regulated K⁺ channels protect the myocardium against ischemia/reperfusion damage.

Circ Res. 1991; 69: 571-581

Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, vanEs G, Steg PG, Morel M, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW.

Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007; 115: 2344-2351

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 ST-segment elevation myocardial infarction. A meta-analysis of randomized trials. *Jama*. 2005; 293: 1759-1765

De Luca G, Navarese E, Marino P.

Risk profile and benefits from Gp IIb–IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 22:2705–2713

Depping R, Kawakami K, Ocker H, Wagner JM, Heringlake M, Noetzold A, Sievers HH, Wagner KF.

Expression of the erythropoietin receptor in human heart. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 130: 877-878

Dzau VJ, Gnecci M, Pachori AS, Morello F, Melo LG.

Therapeutic potential of endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases. *Hypertension*. 2005; 46: 7-18

Eckhardt KU, Kurtz A.

Regulation of erythropoietin production. *Eur J Clin Invest*. 2005; 35: 13-19

Ehrenreich H, Fischer B, Norra C, Schellenberger F, Stender N, Stiefel M, Sirén AL, Paulus W, Nave KA, Gold R, Bartels C.

Exploring recombinant human erythropoietin in chronic progressive multiple sclerosis.

Brain. 2007; 130: 2577-2588

Ehrenreich H, Hasselblatt M, Dembowski C, Cepek L, Lewczuk P, Stiefel M, Rustenbeck H, Breiter N, Jacob S, Knerlich F, Bohn M, Poser W, Rütther E, Kochen M, Gefeller O, Gleiter C, Wessel TC, De Ryck M, Itri L, Prange H, Cerami A, Brines M, Sirén A.

Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial.

Mol Med. 2002; 8: 495-505

Ehrenreich H, Weissenborn K, Prange H, Schneider D, Weimar C, Wartenberg K, Schellinger PD, Bohn M, Becker H, Wegrzyn M, Jähnig P, Herrmann M, Knauth M, Bähr M, Heide W, Wagner A, Schwab S, Reichmann H, Schwendemann G, Dengler R, Kastrup A, Bartels C; EPO Stroke Trial Group.
Recombinant human erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke.

Stroke. 2009; 40: e647-e656

Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, DiSciascio G, Deligonul U, Topol EJ, Bulle TM.

Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection.

Circulation. 1990; 82: 1193-1202

Entman ML, Michael L, Rossen RD, Dreyer WJ, Anderson DC, Taylor AA, Smith CW.

Inflammation in the course of early myocardial ischemia.

FASEB J. 1991; 5: 2529-2537

Erslev AJ.

Erythropoietin.

N Engl J Med. 1991; 324: 1339-1344

Every NR, Parsons LS, Hlatky M, Martin JS, Weaver WD.

A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. Myocardial Infarction Triage and Intervention Investigators.

N Engl J Med. 1996; 335: 1253-1260

Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ.

Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo controlled trials.

Circulation. 1997; 96: 1152-1156

Faxon DP, Gibbons RJ, Chronos NA, Gurbel PA, Sheehan F; HALT-MI Investigators.

The effect of blockade of the CD11/CD18 integrin receptor on infarct size in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty: the results of the HALT-MI study.

J Am Coll Cardiol. 2002; 40: 1199-1204

Ferrario M, Arbustini E, Massa M, Rosti V, Marziliano N, Raineri C, Campanelli R, Bertolotti A, De Ferrari GM, Klersy C, Angoli L, Bramucci E, Marinoni B, Ferlini M, Moretti E, Raisaro A, Repetto A, Schwartz PJ, Tavazzi L.

High-dose erythropoietin in patients with acute myocardial infarction: a pilot, randomised, placebo-controlled study.

Int J Cardiol. 2011; 147: 124-131

Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ.

Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts.

J Am Coll Cardiol. 2005; 46: 937-954

Gibbons RJ, Valeti US, Araoz PA, Jaffe AS.

The quantification of infarct size.

J Am Coll Cardiol. 2004; 44: 1533-1542

Gnecchi M, He H, Liang OD, Melo LG, Morello F, Mu H, Noiseux N, Zhang L, Pratt RE, Ingwall JS, Dzau VJ.

Paracrine action accounts for marked protection of ischemic heart by Akt-modified mesenchymal stem cells.

Nat Med. 2005; 11: 367-368

Graber SE, Krantz SB.

Erythropoietin: biology and clinical use.

Hematol Oncol Clin North Am. 1989; 3: 369-400

Grunfeld JF, Barhum Y, Blondheim N, Rabey JM, Melamed E, Offen D.

Erythropoietin delays disease onset in an amyotrophic lateral sclerosis model.

Exp Neurol. 2007; 204: 260-263

Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE.

Nonoperative dilatation of

coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty.

N Engl J Med 1979;301:61–68.

Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schächinger V, Terres W, Voelker W.

Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. Leitlinie.

Clin Res Cardiol. 2008; 97: 475-512

Hanlon PR, Fu P, Wright GL, Steenbergen C, Arcasoy MO, Murphy E.

Mechanisms of erythropoietin-mediated cardioprotection during ischemia-reperfusion injury: role of protein kinase C and phosphatidylinositol 3-kinase signaling.

FASEB J. 2005; 19: 1323-1325

Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, Pache J, Dotzer F et al.
A randomized trial comparing phosphorylcholine-coated stenting with balloon angioplasty as well as abciximab with placebo for restenosis reduction in small coronary arteries.

J Intern Med. 2004;256:388-397

Heeschen C, Aicher A, Lehmann R, Fichtlscherer S, Vasa M, Urbich C, Mildner-Rihm C, Martin H, Zeiher AM, Dimmeler S.

Erythropoietin is a potent physiologic stimulus for endothelial progenitor cell mobilization.

Blood. 2003; 102: 1340-1346

ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group.

Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS 2.

Lancet 1988; 2: 349-360

Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R, Neill SD, Kaufman RJ, Mufson A, Seehra J, Jones SS, Hewick R, Fritsch EF, Kawakita M, Shimizu T, Miyake T.

Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin.

Nature. 1985; 313: 806-810

Jaquet K, Krause K, Tawakol-Khodai M, Geidel S, Kuck KH.

Erythropoietin and VEGF exhibit equal angiogenic potential.

Microvasc Res. 2002; 64: 326-333

Jessup M, Brozena S.

Heart failure.

N Engl J Med. 2003; 348: 2007-2018

Jordan JE, Zhao ZQ, Vinten-Johansen J.

The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury.

Cardiovasc Res. 1999; 43: 860-878

Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S, Massberg S, Byrne RA, Ferenc M, Laugwitz KL, Pache J, Ott I, Hausleiter J, Seyfarth M, Gick M, Antoniucci D, Schömig A, Berger PB, Mehilli J; ISAR-REACT 4 Trial Investigators.

Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction.

N Engl J Med. 2011; 21: 1980-1989.

Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, Di Lorenzo E, Kaiser C, Tierala I, Mehilli J, Seyfarth M, Varenne O, Dirksen MT, Percoco G, Varricchio A, Pittl U, Syväne M, Suttorp MJ, Viloini R, Schömig A.

Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction.

Eur Heart J. 2007; 28: 2706-2713

Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Schricke U, Neverve J, Pache J, Martinoff S, Neumann FJ, Nekolla S, Blasini R, Seyfarth M, Schwaiger M, Schoemig 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; 359: 920-925

Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dirschinger J, Dotzer F, ten Berg JM et al.

A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel.

N Engl J Med. 2004;350:232-238.

Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Dirschinger J, Mehilli J, Schühlen H, Blasini R, Neumann FJ.

Prognostic value of the modified american college of Cardiology/American heart association stenosis morphology classification for long-term angiographic and clinical outcome after coronary stent placement.

Circulation. 1999; 100: 1285-1290

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; 361: 13-20

Killip T, Kimball JT.

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

Am J Cardiol. 1967; 20: 457-464

Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, Lee CW, Barr S, Fuchs S, Epstein SE.

Marrow-derived stromal cells express genes encoding a broad spectrum of arteriogenic cytokines and promote in vitro and in vivo arteriogenesis through paracrine mechanisms.

Circ Res. 2004; 94: 678-685

Klein C, Nekolla SG, Bengel F, Momose M, Sammer A, Haas F, Schnackenburg B, Delius W, Mudra H, Wolfram D, Schwaiger M.

Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography.

Circulation. 2002; 105: 162-167

Krantz SB.

Erythropoietin.

Blood. 1991; 77: 419-434

Kristensen J, Maeng M, Rehling M, Berg JS, Mortensen UM, Nielsen SS, Nielsen TT.

Lack of acute cardioprotective effect from preischemic erythropoietin administration in a porcine coronary occlusion model.

Clin Physiol Funct Imaging. 2005; 25: 305-310

Lee-Huang S.

Cloning and expression of human erythropoietin cDNA in *Escherichia coli*.

Proc Natl Acad Sci USA. 1984; 81: 2708-2712

Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE.

A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimes after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators.

N Engl J Med. 1998; 339: 1665-1671

Li Y, Takemura G, Okada H, Miyata S, Maruyama R, Li L, Higuchi M, Minatoguchi S, Fujiwara T, Fujiwara H.

Reduction of inflammatory cytokine expression and oxidative damage by erythropoietin in chronic heart failure.

Cardiovasc Res. 2006; 71: 684-694

Libby P, Theroux P.

Pathophysiology of coronary artery disease.

Circulation. 2005; 111: 3481-3488

Lippi G, Franchini M, Favaloro EJ.

Thrombotic complications of erythropoiesis-stimulating agents.

Semin Thromb Hemost. 2010; 36: 537-549

Lipsic E, van der Meer P, Voors AA, Westenbrink BD, van den Heuvel AF, de Boer HC, van Zonneveld AJ, Schoemaker RG, van Gilst WH, Zijlstra F, van Veldhuisen DJ.

A single bolus of a long-acting erythropoietin analogue darbepoetin alfa in patients with acute myocardial infarction: a randomized feasibility and safety study.

Cardiovascular Drugs Ther. 2006; 20: 135-141

Lunde K, Solheim S, Aakhus S, Arnesen H, Abdelnoor M, Egeland T, Endresen K, Ilebekk A, Mangschau A, Fjeld JG, Smith HJ, Taraldsrud E, Groggaard HK, Bjornerheim R, Brekke M, Müller C, Hopp E, Ragnarsson A, Brinchmann JE, Forfang K.

Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction.

N Engl J Med. 2006; 355: 1199-1209

Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, Früngel S, Nekolla SG, Moshage W, Dotzer F, Huber K, Pache J, Dirschinger J, Seyfarth M, Martinoff S, Schwaiger M, Schömig A; Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation-3 (BRAVE-3) Study Investigators.

Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial.

Circulation. 2009; 119: 1933-1940

Mehilli J, Kastrati A, Schuhlen H, Dibra A, Dotzer F, von Beckerath N et al.

Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel.

Circulation. 2004;110:3627-3635

Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, Paolasso E, Ahmed R, Xie C, Kazmi K, Tai J, Orlandini A, Poque J, Liu L; CREATE-ECLA Trial Group Investigators.

Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial.

JAMA. 2005; 293: 437-446

Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators.

Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study.

Lancet. 2001; 358: 527-533

Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, Steffens J, Lippolt P, Fichtner S, Hecker H, Schaefer A, Arseniev L, Hertenstein B, Ganser A, Drexler H.

Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months` follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial.

Circulation. 2006; 113: 1287-1294

Miller TD, Christian TF, Hopfenspirger MR, Hodge DO, Gersh BJ, Gibbons RJ.

Infarct size after acute myocardial infarction measured by quantitative tomographic ^{99m}Tc sestamibi imaging predicts subsequent mortality.

Circulation. 1995; 92: 334-341

Miyake T, Kung CK, Goldwasser E.

Purification of human erythropoietin.

J Biol Chem. 1977; 252: 5558-5564

Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, Antman EM: TRITON-TIMI 38 investigators.

Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial.

Lancet. 2009; 373: 723-731

Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnàr F, Falotico R; RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions.

A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization.

N Engl J Med. 2002; 346: 1773-1780

Morishita E, Masuda S, Nagao M, Yasuda Y, Sasaki R.

Erythropoietin receptor is expressed in rat hippocampal and cerebral cortical neurons, and erythropoietin prevents in vitro glutamate-induced neuronal death.

Neuroscience. 1997; 76: 105-116

Moyo V, Lefebvre P, Duh MS, Yektashenas B, Mundle S.

Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis.

Ann Hematol. 2008; 87: 527-536

Müller I, Seyfarth M, Rüdiger S, Wolf B, Pogatsa-Murray G, Schömig A, Gawaz M.

Effect of high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement.

Heart. 2001; 85: 92-93

Namiuchi S, Kagaya Y, Ohta J, Shiba N, Sugi M, Oikawa M, Kunii H, Yamao H, Komatsu N, Yui M, Tada H, Sakuma M, Watanabe J, Ichihara T, Shirato K.

High serum erythropoietin is associated with smaller infarct size in patients with acute myocardial infarction who undergo successful primary percutaneous coronary intervention.

J Am Coll Cardiol. 2005; 45: 1406-1412

Nedrepepa G, Mehilli J, Martinoff S, Schwaiger M, Schömig A, Kastrati A.
Evolution of left ventricular ejection fraction and its relationship to infarct size
after acute myocardial infarction.

J Am Coll Cardiol. 2007; 50: 149-156

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

Neumann FJ, Hochholzer W, Pogatsa-Murray G, Schömig A, Gawaz M.

Antiplatelet effects of abciximab, tirofiban and eptifibatid in patients undergoing
coronary stenting.

J Am Coll Cardiol. 2001; 37; 1323-1328

Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Bollwein H, Nedrepepa G, Schühlen H, Martinoff S,
Seyfarth M, Nekolla S, Dirschinger J, Schwaiger M, Schömig A.

A randomized evaluation of the effects of glucose-insulin-potassium infusion on
myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with
reperfusion therapy.

Am Heart J. 2004; 148: e3

Parsa CJ, Matsumoto A, Kim J, Riel RU, Pascal LS, Walton GB, Thompson RB,
Petrofski JA, Annex BH, Stamler JS, Koch WJ.

A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart.

J Clin Invest. 2003; 112: 999-1007

Patton JF, Sullivan T, Mun Y, Reeves T, Rossi G, Wallace JF.

A retrospective cohort study to assess the impact of therapeutic substitution of
darbepoetin alfa for epoetin alfa in anemic patients with myelodysplastic
syndrome.

J Support Oncol. 2005; 3: 419-426

Pfeffer MA, Braunwald E.

Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications.

Circulation. 1990; 81: 1161-1172

Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial investigators.

Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both.

N Engl J Med. 2003; 349: 1893-1906

Reimer KA, Jennings RB.

The „wavefront phenomenon” of myocardial ischemic cell Death. II. Transmural progression or necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow.

Lab Invest. 1979; 40: 633-644

Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, Seidenfeld J, Bennett CL, Cella D, Djulbegovic B, Goode MJ, Jakubowski AA, Lee SJ, Miller CB, Rarick MU, Regan DH, Browman GP, Gordon MS; American Society of Clinical Oncology; American Society of Hematology.

Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology.

Blood. 2002; 100: 2303-2320

Ribatti D, Presta M, Vacca A, Ria R, Giuliani R, Dell`Era P, Nico B, Roncali L, Dammacco F.

Human erythropoietin induces a pro-angiogenic phenotype in cultured endothelial cells and stimulates neovascularization in vivo.

Blood. 1999; 93: 2627-2636

Rui T, Feng Q, Lei M, Peng T, Zhang J, Xu M, Abel ED, Xenocostas A, Kvietys PR.

Erythropoietin prevents the acute myocardial inflammatory response induced by ischemia/reperfusion via induction of AP-1.

Cardiovasc Res. 2005; 65: 719-727

Sandler H, Dodge HT.

The use of single plane angiocardiograms for the calculation of left ventricular volume in man.

Am Heart J. 1968; 75: 325-334

Schächinger V, Erbs S, Elsässer A, Haberbosch W, Hambrecht R, Hölschermann H, Yu J, Corti R, Mathey DG, Hamm CW, Süselbeck T, Assmus B, Tonn T, Dimmeler S, Zeiher AM; REPAIR-AMI Investigators.

Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction.

N Engl J Med. 2006; 355: 1210-1221

Schmidt E.

Ein neuer und ungewöhnlicher Signalweg erlaubt physiologischen Konzentrationen von Erythropoetin mitogene Kinasen in primären erythroiden Vorläuferzellen zu aktivieren. Dissertation zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg.

Würzburg 2004

Internetdownload 03.01.2012

<http://opus.bibliothek.uni->

[wuerzburg.de/volltexte/2004/1042/pdf/Diss_E_Schmidt.pdf](http://opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de/volltexte/2004/1042/pdf/Diss_E_Schmidt.pdf)

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. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators.

N Engl J Med. 2000; 343: 385-391

Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, 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; 443: 1084-1089

Schrör K.

Pathophysiologie der Thrombozytenaktivierung und Pharmakologie der GPIIb/IIIa-Inhibitoren.

Herz 2001; 9: 530-535

Schühlen H, Kastrati A, Dirschinger J, Hausleiter J, Elezi S, Wehinger A, Pache J, Hadamitzky M, Schömig A.

Intracoronary stenting and risk for major adverse cardiac events during the first month.

Circulation 1998; 2:104-111

Sheehan FH, Mathey DG, Schofer J, Dodge HT, Bolson EL.

Factors that determine recovery of left ventricular function after thrombolysis in patients with acute myocardial infarction.

Circulation. 1985; 71: 1121-1128

Shi Y, Rafiee P, Su J, Pritchard KA Jr, Tweddell JS, Baker JE.

Acute cardioprotective effects of erythropoietin in infant rabbits are mediated by activation of protein kinases and potassium channels.

Basic Res Cardiol. 2004; 99: 173-182

Silverberg DS, Wexler D, Iaina A.

The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron?

J Nephrol. 2004; 17: 749-761

Sirén AL, Fratelli M, Brines M, Goemans C, Casagrande S, Lewczuk P, Keenan S, Gleiter C, Pasquali C, Capobianco A, Mennini T, Heumann R, Cerami A, Ehrenreich H, Ghezzi P.

Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress.

Proc Natl Acad Sci USA. 2001; 98: 4044-4049

Smith KJ, Bleyer AJ, Little WC, Sane DC.

The cardiovascular effects of erythropoietin.

Cardiovasc Res. 2003; 59: 538-548

Sodi-Pallares D, Testelli MR, Fishleder BL, Bisten A, Medrano GA, Friedland C, De Micheli A.

Effects of an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. A preliminary clinical report.

Am J Cardiol. 1962; 9: 166-181

Spivak JL, Hogans BB.

The in vivo metabolism of recombinant human erythropoietin in the rat.

Blood. 1989; 73: 90-99

Statistisches Bundesamt Deutschland.

Pressemitteilung Nr. 371 vom 18.10.2010. Herz-/Kreislaufkrankungen nach wie vor häufigste Todesursache. Todesursachen 2009 Deutschland.

Download 04.01.2012

http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2010/10/PD10__371__232,templateId=renderPrint.psml

Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng 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; 346: 957-966

Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong C, Kirtane AJ, Parise H, Mehran R; HORIZONS-AMI Trial Investigators.

Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction.

N Engl J Med. 2008; 358: 2218-2230

Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT et al.

A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. N Engl J Med. 2004; 350:221-231

Stone PH.

Triggering myocardial infarction.

N Engl J Med. 2004; 351: 1716-1718

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

The TIMI Study Group

The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings.

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

Théroux T, Fuster V.

Acute coronary syndroms: unstable angina and non Q-wave myocardial infarction.

Circulation 1998; 97: 1195-1206

Tilbrook PA, Klinken SP.

The erythropoietin receptor.

Int J Biochem Cell Biol. 1999; 31: 1001-1005

Tramontano AF, Muniyappa R, Black AD, Blendea MC, Cohen I, Deng L, Sowers JR, Cutaia MV, El-Sherif N.

Erythropoietin protects cardiac myocytes from hypoxia-induced apoptosis through an Akt-dependent pathway.

Biochem Biophys Res Commun. 2003; 308: 990-994

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; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG)

Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology.

Eur Heart J. 2008; 29: 2909-2945

Van der Meer P, Lipsic E, Henning RH, Boddeus K, van der Velden J, Voors AA, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH, Schoemaker RG.

Erythropoietin induces neovascularization and improves cardiac function in rats with heart failure after myocardial infarction.

J Am Coll Cardiol. 2005; 46: 125-133

Van der Meer P, Lipsic E, Henning RH, de Boer RA, Suurmeijer AJ, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH.

Erythropoietin improves left ventricular function and coronary flow in an experimental model of ischemia-reperfusion injury.

J Heart Fail. 2004; 6: 853-859

Villegas A, Arrizabalaga B, Fernández-Lago C, Castro M, Mayans JR, Gonzáles-Porras JR, Duarte RF, Remacha AF, Luno E, Gasquet JA.

Darbepoetin alfa for anemia in patients with low or intermediate -1 risk myelodysplastic syndromes and positive predictive factors of response.

Curr Med Res Opin. 2011; 27: 951-960

Wald MR, Borda ES, Sterin-Borda L.

Mitogenic effect of erythropoietin on neonatal rat cardiomyocytes: signal transduction pathways.

J Cell Physiol. 1996; 167: 461-468

Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M.

Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes.

N Engl J Med. 2009; 361: 1045-1057

Wesarg S.

Automatisierte Analyse und Visualisierung der Koronararterien und großen Kavitäten des Herzens für die klinische Anwendung. Vom Fachbereich für Informatik der Technischen Universität genehmigte Dissertation.

Darmstadt 2007; 36-37

<http://tuprints.ulb.tu-darmstadt.de/epda/000896/>

Wiesner G, Grimm J, Bittner E.

Vorausberechnungen des Herzinfarktgeschehens in Deutschland. Zur Entwicklung von Inzidenz und Prävalenz bis zum Jahre 2050.

Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz. 2002; 45: 438-445

Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D; Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).

Guidelines on myocardial revascularization.

Eur Heart J. 2010; 31: 2501-2555

Willerson JT, Golino P, Eidt J, Campbell WB, Buja LM.

Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions. Experimental evidence and potential clinical implications.

Circulation. 1989; 80: 198-205

Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators.

Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes.

N Engl J Med. 2007; 20:2001-2015

Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodríguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F.

Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States.

JAMA. 2003; 289: 2363-2369

Wright GL, Hanlon P, Amin K, Steenbergen C, Murphy E, Arcasoy MO.
Erythropoietin receptor expression in adult rat cardiomyocytes is associated with an acute cardioprotective effect for recombinant erythropoietin during ischemia-reperfusion injury.

FASEB J. 2004; 18: 1031-1033

Wu E, Judd R, Vargas JD, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ.

Visualisation of presence, location, and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction.

Lancet. 2001;357:21-28.

Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA; OASIS-6 Trial Group.
Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial.

JAMA. 2006; 295: 1519-1530

Zhu MM, Feit A, Chadow H, Alam M, Kwan T, Clark LT.

Primary stent implantation compared with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized clinical trials.

Am J Cardiol. 2001; 88: 297-301

Zohlnhöfer D, Dibra A, Koppa T, de Waha A, Ripa RS, Kastrup J, Valgimigli M, Schömig A, Kastrati A.

Stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor for myocardial recovery after acute myocardial infarction: a meta-analysis.

J Am Coll Cardiol. 2008; 51: 1429-1437

Zohlnhöfer D, Ott I, Mehilli J, Schömig K, Michalk F, Ibrahim T, Meisetschläger G, von Wedel J, Bollwein H, Seyfarth M, Dirschinger J, Schmitt C, Schwaiger M, Kastrati A, Schömig A; REVIVAL-2 Investigators.

Stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor in patients with acute myocardial infarction: a randomized controlled trial.

JAMA 2006; 295: 1003-1010

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Ott I, Schulz S, Mehilli J, Fichtner S, Hadamitzky M, Ibrahim T, **Hackl J**, Hoppe K, Martinoff S, Dirschinger J, Kastrati A, Schömig A
A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Erythropoietin in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (REVIVAL-3)
Late-Breaking Clinical Trial, American College of Cardiology, 30.03.2009, Orlando, Florida.

Ott I, Schulz S, Mehilli J, Fichtner S, Hadamitzky M, Hoppe K, Ibrahim T, Martinoff S, Massberg S, Laugwitz KL, Dirschinger J, Schwaiger M, Kastrati A, Schömig A; REVIVAL-3 Study Investigators.
Erythropoietin in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized, double-blind trial.
Circ Cardiovasc Interv. 2010; 3: 408-413

Stein A, Mohr F, Laux M, Thieme S, Lorenz B, Cetindis M, **Hackl J**, Groha P, Demetz G, Schulz S, Mehilli J, Schömig A, Kastrati A, Ott I.
Erythropoietin-induced progenitor cell mobilisation in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction and restenosis
Thromb Haemost. 2012 Feb 8;107(4).