

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

Gerettetes Myokardgewebe bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt nach
koronarer Stentimplantation plus Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonist versus
nach kombinierter r-tPA-Lyse plus Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonist: ein
randomisierter Vergleich

Christina Markwardt

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. A. Kastrati

2. apl. Prof. Dr. M. P. Gawaz

Die Dissertation wurde am 12.01.2004 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.06.2004 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

I Hintergrund

1. Epidemiologie.....	6
2. Pathophysiologie	
2.1 Thrombusbildung	6
2.2 Nekrosebildung	7
3. Medikamentöse Reperfusionstrategien	
3.1 Fibrinolyse	
3.1.1 Mechanismus der Fibrinolyse	7
3.1.2 Weiterentwicklung der Fibrinolytika.....	8
3.1.3 Klinischer Verlauf nach Fibrinolysetherapie	12
3.2 Antithrombozytäre Therapie	
3.2.1 Acetylsalicylsäure.....	14
3.2.2 Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten.....	14
4. Mechanische Reperfusionstrategien	
4.1 Perkutane Koronarintervention	17
4.2 Additive antithrombozytäre Therapie	
4.2.1 Thienopyridine.....	17
4.2.2 Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten.....	18
5. Vergleich medikamentöser und mechanischer Reperfusionstherapie	20

II Zielsetzung der Arbeit.....	22
---------------------------------------	-----------

III Methodik

1. Studienpopulation	
1.1 Einschlusskriterien	23
1.2 Ausschlusskriterien	23
2. Studiendesign.....	24
3. Therapie	
3.1 Alle Patienten	24
3.2 Lyse-Gruppe.....	25
3.3 Stent-Gruppe.....	25
4. Studienendpunkte und Definitionen	25
5. Szintigraphische Untersuchungen.....	28
6. klinisches Monitoring	
6.1 Monitoring während des stationären Aufenthaltes	29
6.2 Monitoring nach dem stationären Aufenthalt.....	29
7. Statistische Analyse	30

IV Ergebnisse

1. Klinische Charakteristika	31
2. Primärer Endpunkt: Myokardialer Rettungsindex.....	33
3. Sekundärer Endpunkt: klinische Ereignisse	35

V Diskussion

1. Der Myokardiale Rettungsindex als primärer Endpunkt.....	38
2. Diskussion der Ergebnisse.....	41
3. Limitationen der Studie.....	43
4. Schlussfolgerungen.....	43

VI Zusammenfassung	44
---------------------------------	----

VII Literaturverzeichnis	45
---------------------------------------	----

VIII Danksagung	57
------------------------------	----

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematischer Ablauf der Fibrinolyse	8
Abbildung 2: Strukturformel t-PA.....	9
Abbildung 3: Vergleich zwischen t-PA und Streptokinase.....	11
Abbildung 4: Abhängigkeit der 30-Tage-Mortalität vom Zeitintervall zwischen Schmerzbeginn bis zum Beginn der Thrombolysetherapie	13
Abbildung 5: Wirkungsmechanismus von Abciximab	15
Abbildung 6: Klinischer Verlauf nach PCI oder Thrombolyse	20
Abbildung 7: Ablauf der Studie	24
Abbildung 8: Szintigraphische Auswertung	29
Abbildung 9: Kumulative Inzidenz von Tod, Reinfarkt oder Schlaganfall Innerhalb der ersten sechs Monate	37
Abbildung 10: Myokardialer Rettungsindex im Vergleich	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Baseline Charakteristika und Aufnahmemedikation	32
Tabelle 2: Szintigraphische Ergebnisse	34
Tabelle 3: Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage	36

Abkürzungen:

ACE-Hemmer	=	angiotensin-converting-enzyme-Inhibitoren
ADP	=	Adenosindiphosphat
ASS	=	Acetylsalicylsäure
FDP	=	fibrinogen degradation products
GP IIb/IIIa	=	Glykoprotein IIb/IIIa
IDDM	=	insulinabhängiger Diabetes mellitus
LAD	=	left anterior descendens artery
LV	=	Linker Ventrikel
PCI	=	perkutane Koronarintervention
PTCA	=	perkutane transluminale Koronarangioplastie
Sestamibi	=	Tc 99m-methoxyisobutylisonitrile
SD	=	Standardabweichung
SPECT	=	Single-Photon-Emissions- Computertomographie
TIMI	=	Thrombolysis in Myocardial Infarction
Tnf α	=	Tumornekrosefaktor α
t-PA	=	tissue Plasminogenaktivator

„Das Leben ist kurz, die Kunst ist lang, der rechte Augenblick knapp, der Versuch gefährlich, die Entscheidung schwierig“

Hippokrates, Aphorismen I.1

I Hintergrund

1. Epidemiologie

Herz-Kreislaufkrankungen haben in den USA eine Prävalenz von 20% und stellen mit einem Todesfall pro 33 Sekunden seit 1900 den Spitzenreiter der Todesursachenstatistik dar. In Deutschland sterben jedes Jahr ungefähr 400.000 Menschen an einer Herz-Kreislaufkrankung, darunter wiederum etwa ein Fünftel an einem akuten Myokardinfarkt. Dabei ist besonders anzumerken, dass sich die Krankenhausmortalität bei Herzinfarkt in den letzten 10 Jahren in Deutschland keineswegs verbessert hat, sondern nach wie vor bei etwa 30% liegt [Bundesamt für Statistik 2000].

2. Pathophysiologie

2.1. Thrombusbildung

Nahezu allen Myokardinfarkten liegt ein akuter Gefäßverschluss in atherosklerotisch veränderten Koronararterien zugrunde. Die fibröse Plaquedeckplatte („fibrous cap“), die zum Gefäßlumen hin antikoagulatorisch wirkt, kann instabil werden. Die Plaque kann dann sowohl passiv, durch erhöhte Scherkräfte oder körperliche Anstrengung [Gawaz 1999], als auch aktiv, durch inflammatorische Zytokine der Plaquemakrophagen wie $TNF\alpha$ und andere Verschiebungen im Gleichgewicht zwischen pro- und antiapoptotischen Faktoren, rupturieren. An der Stelle, an der die Plaque aufreißt, führt die Freilegung von subendothelialen Strukturen an die luminale Oberfläche zur Bildung eines plättchenreichen, sogenannten weißen Thrombus. Durch die Aktivierung ihres von-Willebrand-Faktors werden ruhende Plättchen mit hoher Affinität an die Gefäßwand gebunden (primäre Adhäsion).

Durch die Sekretion von Thromboxan A₂, ADP und anderer in Thrombozyten gespeicherter Substanzen wird einerseits der Aktivierungsvorgang verstärkt, andererseits werden noch ruhende Blutplättchen stimuliert und aus der Zirkulation rekrutiert [Gawaz 1999]. Die Aggregation dieser Thrombozyten mit den schon an der Gefäßwand adhärenen erfolgt über aktivierte GPIIb/IIIa-Rezeptoren, die die Bindungsregionen für Fibrinbrücken von einem Blutplättchen zum anderen darstellen. Es entsteht ein gemischter, das heißt weißer (plättchenreicher) und roter (erythrozyten- und fibrinreicher) Thrombus [Falk et al.1995].

2.2. Nekrosebildung

Wird der Blutfluss in der Koronararterie unterbrochen oder zu stark reduziert, kommt es konsekutiv in deren Versorgungsgebiet zur Ischämie des Myokards. Dabei breitet sich die Nekrosezone wie eine „Wellenfront“ vom Subendokard zum Subepikard aus [Reimer et al. 1979]. Das Ausmaß der Nekrose ist abhängig vom Restfluss in dieser Koronararterie, von vorbestehenden Kollateralgefäßen und von der Zeit, die der koronare Blutfluss insuffizient war [Reimer et al.1979]. Die Infarktgröße ist ein wesentlicher Faktor für das Auftreten von Komplikationen wie Pumpversagen, Ventrikulaneurysmen, Rhythmusstörungen oder einer Myokardruptur und damit natürlich auch für die gesamte kardiale Mortalität [Edwards et al.1996].

Das Ziel einer Reperfusionstherapie bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt besteht daher darin, den anterograden Blutfluss in der betroffenen Koronararterie schnell, komplett und auf Dauer wiederherzustellen [Braunwald et al.1989]. Verschiedene Reperfusionstherapien werden somit an ihrem Erfolg, dieses Ziel zu erreichen, gemessen und gegeneinander evaluiert.

3. Medikamentöse Reperusionsstrategien

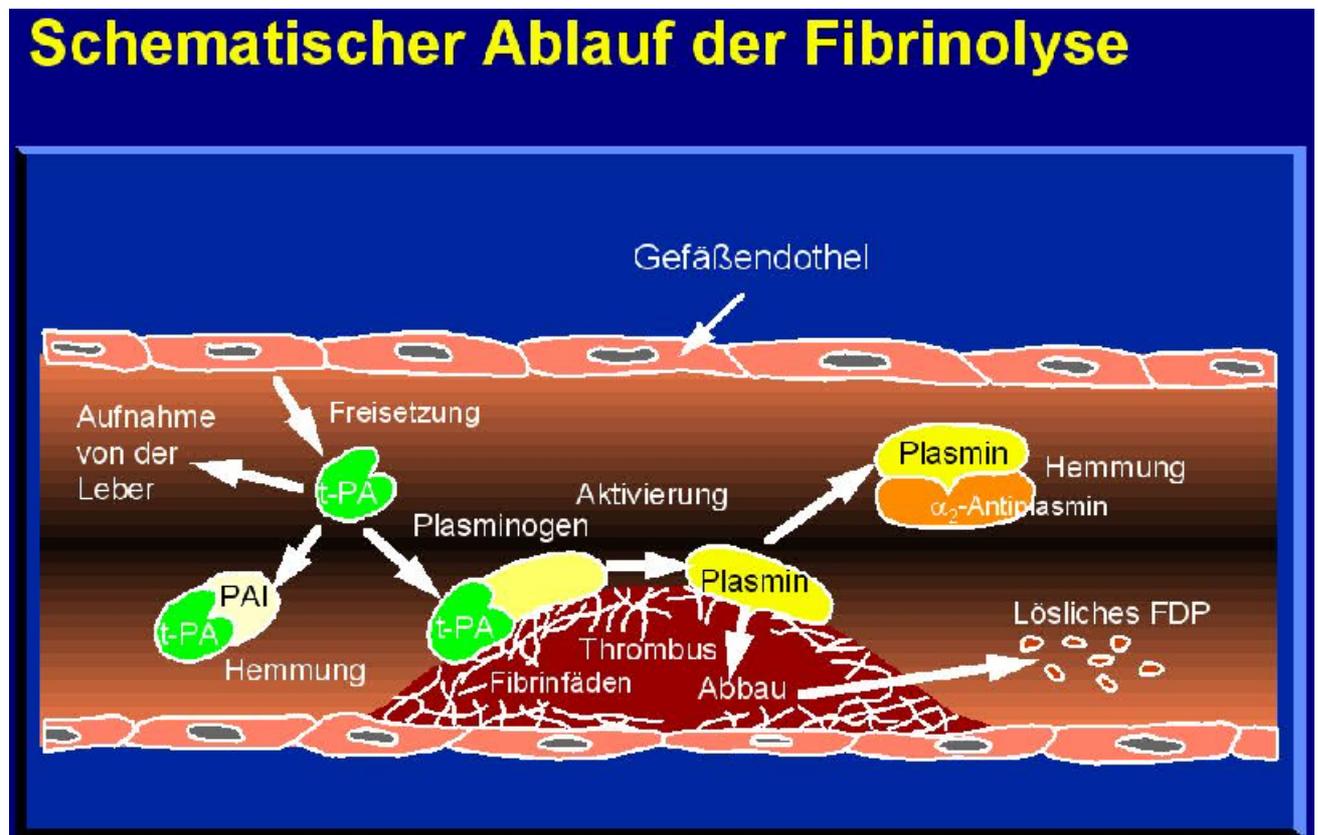
3.1 Fibrinolyse

Im Jahr 1933 wurde erstmals aus β -hämolisierenden Streptokokken der Lancefield-Gruppe C ein aus 414 Aminosäuren bestehendes, einkettiges Protein, die Streptokinase, isoliert [Johnson et al.1959].

3.1.1 Mechanismus der Fibrinolyse

Bei der Fibrinolyse handelt es sich um enzymatisch gesteuerte, spezifische proteolytische Reaktionen, die das unlösliche Fibrin in lösliche Fibrinospaltprodukte überführen [Forth et al. 2001, S.559]. Es bilden sich 1:1 Komplexe aus Streptokinase und gebundenem wie auch frei zirkulierendem Plasminogen, wodurch dieses zu Plasmin aktiviert wird [Castellino et al. 1979]. Die gemeinsame Endstrecke aller Fibrinolytika beruht auf der Umwandlung von Plasminogen, einem im Blutplasma enthaltenen inaktiven Proenzym, in Plasmin. Plasminogen weist eine hohe Affinität zum Fibrin auf und reichert sich selektiv im Thrombus an. Somit kann Plasmin nach seiner Aktivierung unmittelbar auf das Substrat Fibrin einwirken. Nach der Spaltung von Fibrin wird Plasmin freigesetzt und danach schnell und irreversibel durch α_2 -Antiplasmin inaktiviert (Abb. 1) [Forth et al. 2001, S.559].

Abbildung 1: SCHEMATISCHER ABLAUF DER FIBRINOLYSE



3.1.2 Weiterentwicklung der Fibrinolytika: Alteplase

Ein spezielles Problem der Streptokinase ist, dass Patienten aufgrund früherer Kontakte mit diesen Bakterien Antistreptolysin-Antikörper im Blut haben können. Um diese neutralisieren zu können, muss die Dosis entsprechend höher gewählt werden [Verstraete et al. 1966]. Bei ungefähr 15% der Patienten induzieren diese Interaktionen Plättchenaggregationen und mindern so die Effektivität der Therapie [Vaughn et al. 1991]. Darüber hinaus induziert dann die resultierende Antigen-Antikörper-Reaktion allergische Symptome wie Rigor, Rückenschmerzen oder häufig auch Hypotension. Sehr selten kann es durch Aktivierung des vasodepressorischen Kininsystems auch zu anaphylaktischen Reaktionen kommen [ISIS-2 Collaborative Group 1988].

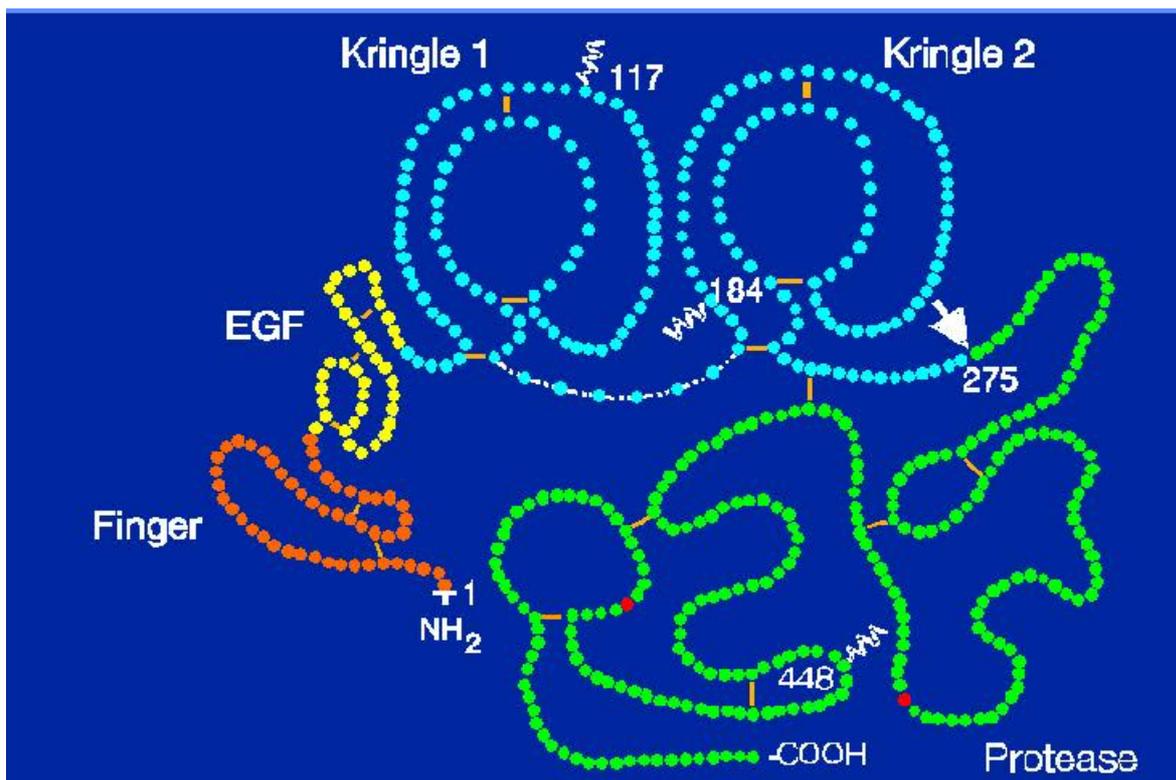
Fibrinolytika der ersten Generation induzieren, wenn sie in therapeutischen Dosen intravenös verabreicht werden, den sogenannten „systemischen Lysestatus“.

Dieser zeichnet sich durch die Aktivierung des zirkulierenden Plasminogens zu Plasmin, Spaltung von Fibrinogen, Entstehung hoher Konzentration von Fibrinogenspaltprodukten, Zerstörung prokoagulatorischer Proteine und Verringerung der Konzentration des Plasmingegenspielers α_2 -Antiplasmins aus [Sobel et al. 1992;

Collen et al. 1985]. Dieser Lysestatus ist also sowohl ein Indikator für ein erhöhtes Blutungsrisiko als auch für ein verringertes Risiko einer frühen Reokklusion für nicht ausreichend antikoagulierte Patienten, da die FDPs selbst antikoagulatorische Eigenschaften besitzen. Nach Erkenntnis dieser Nachteile des ersten Fibrinolytikums, der Streptokinase, konzentrierte sich die Forschung darauf, noch spezifischere und sicherere Substanzen zu finden.

Zur zweiten Generation, der clot-selektiven Fibrinolytika, gehört unter anderem t-PA (Alteplase). Clot-Selektivität bedeutet in diesem Zusammenhang, dass mit höherer Affinität in ein Blutgerinnsel gebundenes Plasminogen konvertiert wird, als frei in der Zirkulation vorkommendes Plasminogen. Rijkin und seine Mitarbeiter konnten 1979 erstmals den tissue-type Plasminogen Aktivator (t-PA) aus Uterusgewebe isolieren (Abb. 2) [Rijkin et al 1980]. Dieser Gewebeplasminogenaktivator (t-PA, Alteplase) ist eine Serinprotease aus 527 Aminosäuren, die in vielen menschlichen Organen und Geweben vorkommt. Vor allem aber Gefäßendothelzellen synthetisieren t-PA und geben ihn direkt an der Stelle von Fibrinablagerungen bzw. Thromben ab [Forth et al. 2001, S.579].

Abbildung 2: STRUKTURFORMEL T-PA



Die N-terminale Region enthält als charakteristische Strukturen eine fingerähnliche Domäne, die die hochaffine Fibrinbindungsstelle darstellt, und die sogenannte Kringel-2-Domäne, über die die niederaffine Interaktion mit Fibrin erfolgt. Bei Abwesenheit von Fibrin ist t-PA kaum wirksam. Dahingegen steigt die Aktivität von t-PA um zwei bis drei Zehnerpotenzen bei Anwesenheit von Fibrin. Das liegt daran, dass sich sowohl Plasminogen als auch t-PA unter Bildung eines thermostabilen Komplexes an Fibrin anlagern. Die hohe Affinität von t-PA zum fibrin gebundenen Plasminogen bewirkt eine effektive lokale Aktivierung der Fibrinolyse, wohingegen die systemische Plasminogenaktivierung gering ist (clot-selektiv) [Forth et al. 2001, S.580]. Dadurch induziert sie etwa um den Faktor 1000 seltener die Aktivierung des frei in der Zirkulation vorkommenden Plasminogens [Collen et al. 1985] und damit das Entstehen eines systemischen Lysestatus`. Heute wird t-PA als rekombinantes Protein vertrieben.

Die ersten Ergebnisse mit t-PA als Vertreter der clot-selektiven Fibrinolytika ließen vermuten, dass diese neuen Substanzen bezüglich schneller Rekanalisation des Infarktgefäßes effektiver als diejenigen der ersten Generation sein würden [van de Werf et al. 1984]. In Vergleichsstudien zur Offenheitsrate des Infarktgefäßes 90 Minuten nach Fibrinolyse mit entweder Streptokinase oder t-PA konnte diese Hypothese verifiziert werden. In der Patientengruppe, die mit t-PA behandelt wurde, konnte in 54 - 61% der Fälle die verschlossene Koronararterie nachweisbar rekanalisiert (TIMI 3-Fluss) werden. Im Gegensatz dazu gelang das in der Vergleichsgruppe mit Streptokinasebehandlung nur bei 31% der Patienten [TIMI Study Group, 1985; The GUSTO Investigators, 1993].

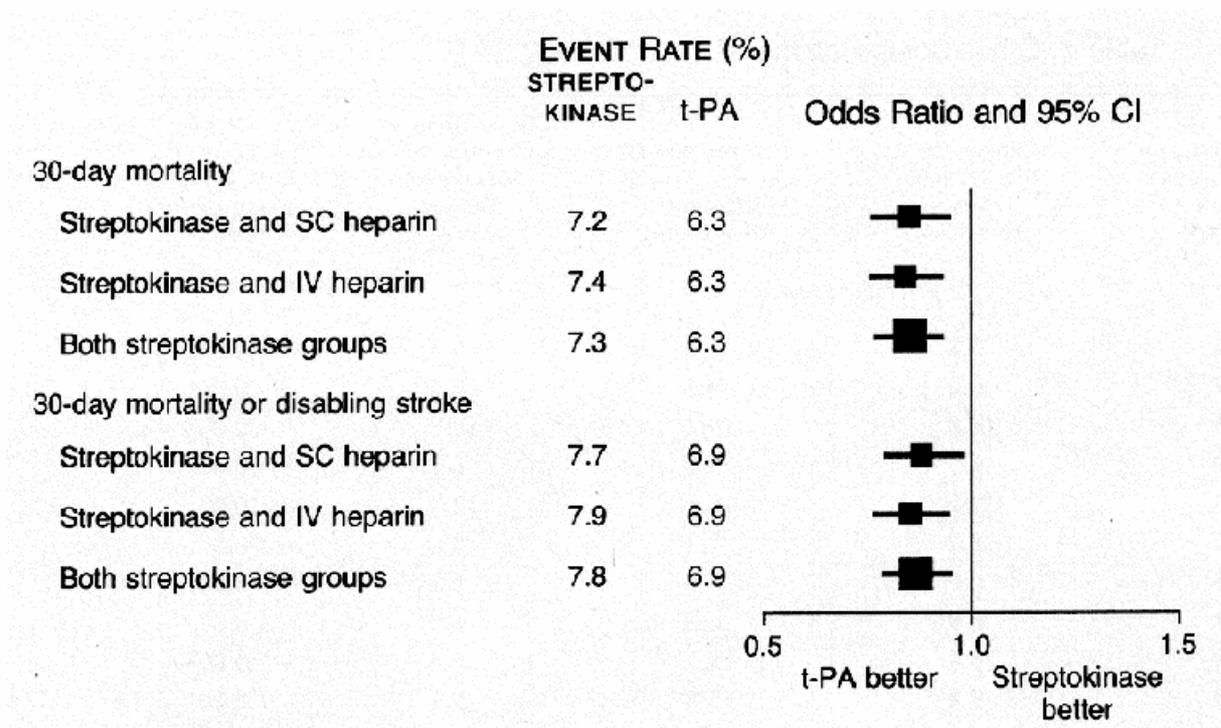
Die schnelle Wiederherstellung des vollständigen anterograden Blutflusses im Infarktgefäß erwies sich wiederum als kritischer Parameter für den kurzzeitigen und langzeitigen klinischen Verlauf und die Überlebensrate der Patienten. Dieser Unterschied zeigt sich unabhängig von Infarktlokalisierung, Alter der Patienten und dem klinischen Zustand der Patienten bei Aufnahme [The GUSTO Investigators, 1993; GUSTO Angiographic Investigators, 1996; Kleiman et al. 1994; Mark et al. 1995]. Der größte Vorteil der t-PA-Lyse im Gegensatz zu Streptokinase zeigt sich für Hochrisikopatienten [Mark et al. 1995].

Aber nicht nur in ihrer fibrinolytischen Potenz, sondern auch hinsichtlich der Blutungskomplikationen ist das Fibrinolytikum der zweiten Generation t-PA der Streptokinase überlegen. Wie bereits erläutert, kommt es aufgrund der selektiveren

Wirkung auf fibrin gebundenes Plasminogen zu einer effektiveren lokalen Aktivierung der Lyse und somit sehr viel seltener zur Induktion des systemischen Lysestatus, der natürlich ein bedeutender Risikofaktor für Blutungskomplikationen aller Organe ist [Collen et al.1985; Forth et al. 2001, S.577].

In der randomisierten GUSTO-Studie mit über 40.000 Patienten zeigten sich unter t-PA signifikant weniger Blutungskomplikationen als unter Streptokinasetherapie, wohingegen die Anzahl der Hirnblutungen und Schlaganfälle mit 0,7% in der t-PA-Gruppe gegenüber 0,5% in der Streptokinase-Gruppe erhöht, aber insgesamt immer noch sehr niedrig war. Die 30-Tages-Mortalitäten bewiesen dann aber mit 7,4% nach Streptokinase im Vergleich zu 6,3% nach t-PA statistisch hochsignifikant (P=0,001) die klinische Überlegenheit der Alteplasetherapie (Abb. 3) [The GUSTO Investigators, 1993; Forth et al. 2001, S.577].

Abbildung 3: VERGLEICH ZWISCHEN T-PA UND STREPTOKINASE



Odds Ratio und 95 Prozent-Konfidenzintervall für die Reduktion der Mortalität und den Benefit, definiert als Reduktion der Mortalität und Schlaganfälle, in der Accelerated t-PA-Gruppe verglichen mit den Streptokinase-Gruppen

Um das effektivste und zugleich möglichst sicherste Lyseschema zu finden, wurden dann auch noch die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik des t-PA untersucht. Dabei ergab sich bei Simulationen am Computer, dass die Dauer der Infusion und eine längere Anwesenheit von t-PA im Blut wichtige Determinanten der Clot-Selektivität und Sicherheit sein können [Tiefenbrunn et al. 1986]. Eine andauernde Exposition des abzubauenen Thrombus` mit t-PA ist notwendig, um sicherzustellen, dass t-PA an die durch die Thrombolyse neu aufgedeckten Bindungsstellen binden kann [Sakharov et al. 1995]. Außerdem wird durch pharmakologische Konzentrationen von t-PA im Blut α_2 -Antiplasmin, das Plasmin neutralisieren kann, verbraucht. Auf dieser Grundlage wurde die accelerated oder auch front-loaded Applikation der t-PA-Lyse entwickelt.

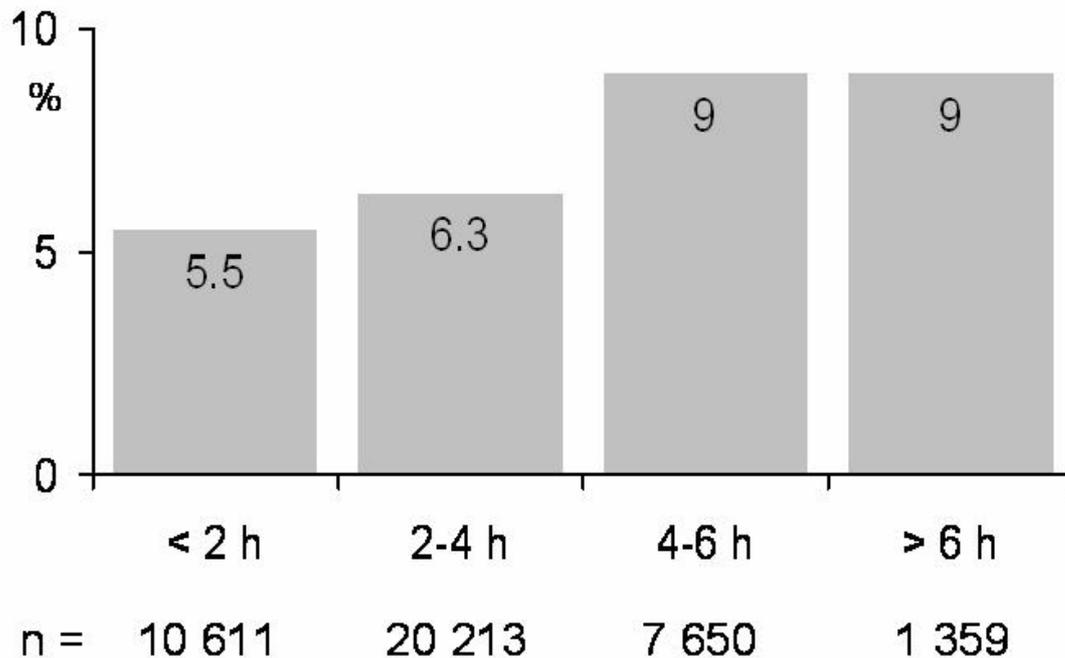
3.1.3 Klinischer Verlauf nach Fibrinolysetherapie

Datenanalysen von mehr als 60000 Patienten, die plazebokontrolliert mit unterschiedlichen Fibrinolytika behandelt wurden (Streptokinase, Urokinase, t-PA oder Anistreplase), registrierten einen hochsignifikanten Rückgang der Mortalität um 18% (von 11,5% auf 9,6%) [AIMS Trial Study Group, 1988; Wilcox et al. 1988; The ISAM Study Group, 1986; Rossi et al. 1991].

Obwohl die Gefahr, einen Schlaganfall zu erleiden, in vergleichbaren Studien durch die Behandlung gegenüber Plazebo nicht signifikant erhöht war, wurde für intrakranielle Blutungen eine Inzidenz von 1-2/1000 Patienten und für andere transfusionspflichtige Blutungen eine Inzidenz von 3/1000 Patienten beobachtet [Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochiasi nell'Infarto Miocardico, 1986]. Im Vergleich zum erreichten Vorteil bezüglich des apoplex-freien Überlebens erscheinen diese Risiken eher gering. Ein nicht unerhebliches Problem der Fibrinolyse ist ihre zeitlich begrenzte Einsetzbarkeit. Zwei große Studien kamen zu dem Ergebnis, dass der Nutzen einer solchen Behandlung, gemessen am TIMI 3 Fluss [Bode et al. 1996] und an klinischen Ereignissen auf die ersten 12 Stunden nach Beginn der Symptome beschränkt ist (Abb. 4). Auch innerhalb dieses Zeitintervalls ist eine Abnahme der Lyseeffektivität mit der Zeit nachgewiesen [Newby et al. 1996; Estudio Multicentrico Estreptoquinasia Republicas de Americas del Sur, 1993; LATE Study Group, 1993]. Das Zeitfenster für die Lysetherapie von 12 Stunden ab Schmerzbeginn entspricht auch den aktuellen ACC/AHA-Richtlinien.

Abbildung 4: ABHÄNGIGKEIT DER 30-TAGE-MORTALITÄT VOM ZEITINTERVALL ZWISCHEN SCHMERZBEGINN BIS ZUM BEGINN DER THROMBOLYSE THERAPIE

30-Tage Mortalität



Für den hohen Anteil uneffektiver Lysetherapien, die die komplette Durchblutung und damit adäquate metabolische Versorgung des ischämischen Myokardareals nicht wiederherstellen, gibt es verschiedene Erklärungsmodelle. Erstens könnten plättchenreiche Thromben gegen Fibrinolytika resistent sein, da diese nur gegen den Fibrinanteil im Thrombus wirken [Topol et al. 2000]. Zweitens wird während einer solchen Behandlung durch Auflösung der Fibrinquervernetzungen des Koronarthrombus` Thrombin freigesetzt, das ein hochpotenter Thrombozytenaktivator ist, und somit das Wachstum des Thrombus anregt [Coller et al. 1990]. Fibrinolytika führen auch per se zur Aktivierung von Blutplättchen [Bertolino et al. 1992]. Die aktivierten Plättchen ihrerseits sezernieren Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1, der die Fibrinolytika antagonisiert [Coller et al. 1997]. Und selbst bei offenem Infarktgefäß kann es durch gesteigerte Adhäsion von Blutplättchen an das Endothel kleinerer Koronararterien oder durch Mikroembolisationen von Thrombozytenaggregaten zur Perfusionsstörung im Infarktgebiet kommen [Gawaz et al. 1997]. Eine dritte Limitation der Effektivität der Thrombolyse besteht darin, dass es bei bis zu 15% der Patienten zur Reokklusion des betroffenen Gefäßes kommt,

was mit einer sehr hohen Mortalitätsrate verbunden ist [Califf et al. 1999]. Eine erhöhte Plättchenaktivierung scheint also das Resultat der Reperfusion mittels Fibrinolyse und das Auftreten von Wiederverschlüssen nicht unerheblich zu beeinflussen [Topol et al. 1998]. Dies legt die Vermutung nahe, dass eine adjuvante antithrombozytäre Therapie den Erfolg der Fibrinolyse verbessern könnte.

3.2 Antithrombozytäre Therapie

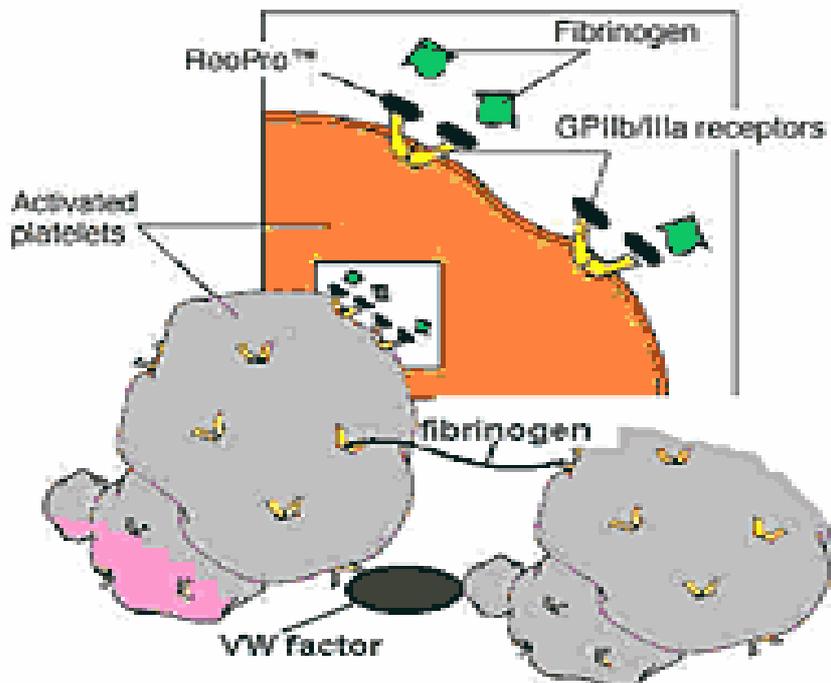
3.2.1 Acetylsalicylsäure

Die Wirkung der Acetylsalicylsäure auf die Thrombozyten ist schon seit 1954 bekannt und 1971 wurde auch der inhibitorische Effekt auf die Thromboxan-Synthese beschrieben. Seitdem belegten viele klinische Studien mit insgesamt mehr als 30.000 Patienten die antithrombozytäre Wirksamkeit dieser Substanz. Seit einer bahnbrechenden Untersuchung 1988, die die lebensrettende Potenz der Acetylsalicylsäure bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt bewies, gehört der Einsatz von ASS zum „Goldstandard“. Damals ließ sich gegenüber Placebo bei Therapie mit ASS eine Reduktion der Mortalitätsrate 35 Tage nach akutem Myokardinfarkt um 23% und bei der Kombination von Fibrinolytikum und ASS sogar um 42% nachweisen [ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group, 1998]. Dieses Ergebnis weist also auch eindeutig auf einen additiven Effekt beider Substanzen hin.

3.2.2 Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten

Das Glykoprotein IIb/IIIa ist ein Fibrinogenrezeptor der Thrombozyten. 70% dieser Rezeptoren liegen immer auf der Oberfläche exprimiert vor, die restlichen 30% werden erst bei Aktivierung der Blutplättchen aus den intrazellulären Speichern an die Oberfläche freigesetzt. An dieses Glykoprotein kann auf der aktivierten Thrombozytenoberfläche lösliches Fibrinogen gebunden werden, was den Beginn der Thrombozytenaggregation darstellt. Die Blockade von mindestens 80% der Fibrinogenbindungsstellen auf den Thrombozyten durch die GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten führt zur selektiven Inhibierung der Thrombozytenaggregation und damit der Bildung plättchenreicher Thromben. Außerdem kann durch Antagonisierung des GPIIb/IIIa-Rezeptors auch die Adhäsion der aktivierten Thrombozyten an das Endothel kleiner Gefäße während der Reperfusionsphase gehemmt und damit eine Verbesserung der Mikrozirkulation erreicht werden [Gawaz 1999, S.103].

Abbildung 5: Wirkungsmechanismus von Abciximab (= REOPRO®)



Schon vor einigen Jahren konnte am Tiermodell nachgewiesen werden, dass durch Blockade der GPIIb/IIIa-Rezeptoren das Auftreten akuter Thrombosen bei Gefäßverletzungen reduziert werden kann, ein bestehender Thrombus in Kombination mit Fibrinolytika (auch in niedrigerer Dosierung) schneller aufgelöst werden kann und auch plättchenreiche Thromben, die vorher resistent gegenüber der Fibrinolyse waren, leichter angegangen werden können. Im Verlauf zeigte sich darüber hinaus, dass in Blutgefäßen, die auf diese Weise wiedereröffnet wurden, seltener ein Wiederverschluss stattfand [Coller et al. 1992].

Die Blockierung der GPIIb/IIIa-Rezeptoren durch Abciximab ist dosisabhängig und nur sehr langsam reversibel (>12 Stunden). Nach einer Bolusinjektion von 0,125mg/kg wird nach etwa 30 Minuten die maximale Blockade erzielt und durch eine folgende Infusion aufrechterhalten. Innerhalb weniger Minuten erfolgt so eine Antagonisierung von >80% dieser Rezeptoren auf den zirkulierenden Thrombozyten. Plättchengebunden kann Abciximab mehrere Tage in der Zirkulation verweilen und sich von einem Blutplättchen auf ein anderes weiterbewegen. So können auch neu in die Zirkulation eintretende Thrombozyten erreicht werden [Coller et al. 1997].

Neben der Aggregation wird durch GPIIb/IIIa-Blockade auch die Bildung prokoagulatorischer Mikropartikel in den Blutplättchen und die plättchenabhängige Thrombinbildung antagonisiert und somit eine antikoagulatorische Wirkung erzielt.

Speziell Abciximab zeigt eine Kreuzreaktion mit dem Vitronektinrezeptor, der vor allem auf Endothelzellen und glatten Muskelzellen vorkommt und eine zentrale Rolle bei der Migration und Proliferation glatter Muskelzellen sowie bei der Neointimabildung nach Gefäßwandverletzungen spielt, und wirkt somit auch antiproliferativ. Ferner kann Abciximab durch Blockade des MAC-1-Rezeptors auch die Adhäsion von Monozyten an verletzte Gefäßwand verhindern und wirkt damit antiinflammatorisch. Dadurch wird konsekutiv die Adhäsion der Thrombozyten an inflammatorisch gereiztes Endothel verringert, was wiederum einen günstigen Effekt auf die Mikrozirkulation beispielsweise im akuten Myokardinfarkt hat [Gawaz 1999, S.75].

In zwei randomisierten Studien konnte bei Patienten, die zu einer Fibrinolyse zusätzlich Abciximab erhielten, 90 Minuten nach Beginn der Infusion statistisch signifikant häufiger im Infarktgefäß wieder ein TIMI 3-Fluss nachgewiesen werden, als bei der Gruppe ohne Abciximab (61 bzw. 77% versus 43 bzw. 62%,) [Antman et al. 1999; Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group 2000]. Abciximab führte nicht nur häufiger zur vollständigen und auch schnelleren Reperfusion sondern verbesserte auch den klinischen Verlauf mit Reduktion der Inzidenz um bis zu 16% für Tod oder Myokardreinfarkt [Topol et al. 2001].

Die Hauptnebenwirkung der GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten ist die erhöhte Blutungsgefahr, die deutlich ansteigt, wenn mehr als 90% der GPIIb/IIIa-Rezeptoren blockiert sind, und natürlich bei Kombination mit anderen Antithrombotika. Während eine ältere Untersuchung bei Patienten, die mit Abciximab und (nicht gewichtsadaptiert) mit Heparin vorbehandelt einer Koronarintervention unterzogen wurden, noch ein deutlich erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen gegenüber Placebo feststellte (14% vs 7%), zeigte sich später, dass durch körperrgewichtsadaptierte Heparinisierung diese Gefahr deutlich minimiert werden kann [Coller et al. 1997; Topol et al. 2001].

Bei Kombination aus Thrombolyse und Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren ereigneten sich zwar mehr nicht-intrakranielle Blutungskomplikationen. Dennoch ist aufgrund der Reduktion der kardialen Ereignisse insgesamt davon auszugehen, dass die Kombination von Fibrinolytikum und GPIIb/IIIa-Inhibitor der herkömmlichen Lyse überlegen ist. In den ACC/AHA-guidelines zur Behandlung des akuten Myokardinfarktes wird eben auch diese Kombination empfohlen [Ryan et al. 1999].

Ein bedeutender Vorzug der erläuterten pharmakologischen Reperfusionstrategie besteht darin, dass ihre Anwendbarkeit nicht an große technische Voraussetzungen gebunden ist und der Erfolg nicht von der Erfahrung der behandelnden Ärzte abhängig ist [NIRMI Registry 2000]. Unbestritten der wichtigste Vorteil der Fibrinolyse ist der geringe Zeitverlust von nur etwa einer halben Stunde, der von Klinikankunft des Patienten bis zum Behandlungsbeginn (door-to-needle-time), durchschnittlich passiert.

4. Mechanische Reperfusionstrategien

4.1 Perkutane Koronarintervention

Seit ungefähr 20 Jahren gibt es auch die Möglichkeit, verschlossene Koronararterien mittels perkutaner Koronarintervention mechanisch zu rekanalisieren. In den letzten Jahren setzte sich die Stentimplantation im Rahmen der mechanischen Rekanalisation bei akutem Myokardinfarkt immer mehr durch. Damit konnte man effektiv den Problemen der alleinigen Ballondilatation begegnen. Dabei kam es bei ungefähr 5% der Patienten zur Dissektion der Gefäßwand [Black et al. 1998] und das Potential zur Bildung einer Restenose oder zum Wiederverschluss innerhalb der ersten sechs Monate war bei fast der Hälfte der Patienten von entscheidender Bedeutung [Nakagawa et al. 1996; Michels et al. 1995]. Zwar konnte die Zahl notfallmäßiger Bypass-Operationen bei akut drohendem Gefäßverschluss nach PTCA durch Stentimplantationen deutlich reduziert werden [Pepine et al. 1996], dennoch waren die frühen Resultate mit einer hohen Einjahresmortalität nach Stentimplantation auf Grund subakuter Stentverschlüsse als auch auf Grund hämorrhagischer und peripher vaskulärer Komplikationen, bedingt durch die strenge Antikoagulation, ernüchternd [Serruys et al. 1991; Schömig et al. 1996; Gawaz et al. 1996; Ott et al. 1998].

Auch bei der mechanischen Reperfusionstrategie war nun die Optimierung der additiven Therapie von entscheidender Bedeutung.

4.2 Additive antithrombozytäre Therapie

4.2.1 Thienopyridine

Die Thienopyridine, wie Ticlopidin oder Clopidogrel, die die ADP-induzierte Thrombozytenaktivierung hemmen, haben sich durch ihre Potenz, arterielle Thrombosen zu unterdrücken, bereits vor einigen Jahren als adjuvante Therapie

etabliert [Coukell et al. 1997]. Die Einführung der kombinierten antithrombozytären Therapie mit Acetylsalicylsäure und Thienopyridinen anstelle des konventionellen Antikoagulationsregimes brachte dann, wie erwartet, einen wesentlichen Beitrag zur Reduktion der Rate subakuter Stentokklusionen sowie vaskulärer und hämorrhagischer Komplikationen.

In einem prospektiven, randomisierten Vergleich zwischen einer antithrombozytären Therapie, bestehend aus Ticlopidin plus Aspirin mit der bis dahin üblichen Antikoagulation mit intravenösem Heparin, Phenprocoumon und Aspirin nach erfolgreicher Stentimplantation, ließ sich eine Reduktion der Okklusionen im Stentgefäß von 5,4% auf 0,8% und der hämorrhagischen Komplikationen von 6,5% auf 0% mit der antithrombozytären Therapie dokumentieren [Schömig et al. 1996].

Auf der Grundlage dieser verbesserten antithrombozytären Begleittherapie wurde die Stentimplantation auch bei akutem Myokardinfarkt durchgesetzt. Bisher war das Einbringen des Fremdkörpers in das thrombotische Milieu eines akut verschlossenen Koronargefäßes wegen der hohen Verschlussrate kontraindiziert.

Es zeigte sich, dass das Ergebnis einer Stentimplantation mit additiver Therapie mit Thienopyridinen im akuten Herzinfarkt nach 30 Tagen und nach 6 Monaten bezüglich ereignisfreier Überlebenszahlen wie auch bezüglich angiographischer Restenoserraten verglichen mit dem der primären Ballondilatation alleine vorteilhaft war [Stone et al. 1999].

4.2.2 Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten

Aufgrund der langen Latenzzeit von 48 Stunden bis zur Wirksamkeit der Thienopyridine war eine Weiterentwicklung der additiven Therapie zur PCI nötig. Sofort potente antithrombozytäre Wirkstoffe sind die monoklonalen GPIIb/IIIa-Inhibitoren, deren Einsatz nicht nur die Ergebnisse der pharmakologischen Reperfusion, sondern, wie in verschiedenen Studien belegt, auch die Ergebnisse nach Stentimplantation sowohl bei Angina Pectoris [Lincoff et al. 1999; O`Shea et al. 2001] als auch im akuten Myokardinfarkt [Neumann et al. 1998] verbessern konnten. Neumann et al. zeigten, dass sich durch Gabe des GPIIb/IIIa-Inhibitors Abciximab zwar die Koronarflussreserve im Infarktgebiet vergrößerte, der epikardiale Blutfluss aber nicht. Somit wurde eine Erhöhung der mikrovaskulären Durchblutung durch Abciximab postuliert. Diese spiegelte sich dann ebenfalls in einer Verbesserung der regionalen und globalen linksventrikulären Funktion zwei Wochen nach der Stentimplantation wider [Neumann et al. 1998]. Auch in bezug auf den Nachweis

eines TIMI 3-Flusses in Angiographien direkt nach Medikamentengabe, nach der Intervention und nach 6 Monaten zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung unter Abciximab-Therapie [Montalescot et al. 2001].

In einer weiteren Studie mit 2399 Patienten zeigte sich hinsichtlich der Kombination aus Tod, Reinfarkt oder dringlicher Bypass-Operation die Behandlung mit Stentimplantation plus GPIIb/IIIa-Inhibitor der Stentimplantation alleine mit 5,3% gegenüber 10,8% in der Stent plus Placebo Gruppe statistisch hochsignifikant überlegen [The EPISTENT Investigators 1998].

5. Vergleich medikamentöser und mechanischer Reperfusionstherapie

Große plazebokontrollierte Studien, die die Effizienz der Thrombolysetherapie im akuten Myokardinfarkt testeten, belegten eine Reduktion der Mortalität um 20%. Registerstudien konnten daraufhin zeigen, dass die mechanische Reperfusionstherapie im Vergleich zur Fibrinolyse die Mortalität zusätzlich um weitere 30% senken konnte. Einige in letzter Zeit veröffentlichte randomisierte Studien konnten dieses Ergebnis bestätigen (Abb. 6) [Keeley et al. 2003].

Abbildung 6: KLINISCHER VERLAUF NACH PCI ODER THROMBOLYSE BEI INFARKTPATIENTEN. METAANALYSE VON 23 RANDOMISIERTEN STUDIEN MIT INSGESAMT 7739 LYSEFÄHIGEN PATIENTEN

TOD	NICHT TÖDLICHER REINFARKT	TOD/REINFARKT/ SCHLAGANFALL
-----	------------------------------	--------------------------------

Odds ratios (95% CI) für Tod, nicht-tödlichen Reinfarkt und den kombinierten Endpunkt aus Tod, nicht-tödlichem Reinfarkt und Schlaganfall innerhalb 30 Tage für Patienten, die mit Primär-PCI oder Thrombolyse behandelt wurden.

Hintergrund für diese Verbesserung ist eine TIMI-3-Fluss-Rate im Infarktgefäß von 80% bei mechanischer Intervention, was einen Anstieg um etwa 50% gegenüber der Thrombolyse repräsentiert. Hinzu kommt, dass die Möglichkeit der vollständigen Wiederherstellung des epikardialen Koronarflusses durch PCI im Gegensatz zur Fibrinolysetherapie keine Zeitabhängigkeit zeigt [Angioplasty substudy investigators. GUSTO IIb 1997; Bode 1996; Stone 1998].

Durch den höheren Anteil an TIMI-3-Fluss in den Infarktgefäßen konnte auch mehr gefährdetes Myokardgewebe gerettet werden als mit der Fibrinolysetherapie. Die STOPAMI-Studie, ein direkter randomisierter Vergleich zwischen der medikamentösen Reperfusionstrategie mit t-PA und Stentimplantation plus Abciximab, konnte sowohl hinsichtlich des primären Endpunktes, des szintigraphisch bestimmten myokardialen Rettungsindex ($P < 0,001$), als auch hinsichtlich klinischer Ereignisse wie Tod, Reinfarkt oder Apoplex nach 6 Monaten ($P = 0,02$) statistisch signifikante Verbesserungen nachweisen [Schömig et al. 2000].

Bis heute wurden nur Vergleiche zwischen dem optimierten mechanischen Reperusionsregime (Stent plus Abciximab) mit der herkömmlichen Fibrinolyse publiziert. Angesichts der nachgewiesenen Überlegenheit der neuen kombinierten Fibrinolyse mit t-PA und dem GPIIb/IIIa-Inhibitor Abciximab gegenüber der bis dahin wirksamsten Fibrinolyse mit t-PA alleine [de Lemos 2000; Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group 2000; Topol et al. 2001] muss nun neu evaluiert werden, ob der Vorteil der mechanischen Reperfusion mit Stentimplantation plus Abciximab im Vergleich zur medikamentösen Reperfusion [Schömig et al. 2000] durch t-PA gegenüber dem neuen Fibrinolyseregime weiterhin besteht.

II Zielsetzung der Arbeit

Daher lautet die Kernfrage dieser Studie:

Kann durch die Kombination des GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab mit dem Fibrinolytikum t-PA ischämisches Myokard in vergleichbarem Ausmaß gerettet werden wie durch die derzeit effektivste Reperfusionstrategie, bestehend aus Stentimplantation und adjuvanter Therapie mit Abciximab?

III Methodik

1. Studienpopulation

Wir randomisierten Patienten, die sich im Zeitraum von September 1999 bis Februar 2001 im Deutschen Herzzentrum oder in der 1. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar mit einem akuten Myokardinfarkt vorstellten.

1.1 Einschlusskriterien

Ein akuter Myokardinfarkt wurde diagnostiziert, wenn folgende Kriterien erfüllt wurden:

- Zeitintervall seit Schmerzbeginn \leq 12 Stunden
- mindestens 20 Minuten andauernde Episode klinischen Thoraxschmerzes
- im EKG : in \geq 2 Extremitätenableitungen ST-Hebungen von \geq 0,1mV oder in \geq 2 aufeinander folgenden Brustwandableitungen ST-Hebungen von \geq 0,2mV oder ein neu aufgetretener kompletter Linksschenkelblock.

1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden alle nicht lysefähigen Patienten. Gemäß den GUSTO-Kriterien waren unsere Ausschlussgründe:

- Schlaganfall innerhalb der letzten Monate
- kürzlich erlittenes Trauma oder großer chirurgischer Eingriff innerhalb des letzten Monats
- aktive Blutung
- nicht komprimierbare Punktionsstelle,
- dissezierendes Aortenaneurysma
- vorbestehende orale Antikoagulation mit Phenprocoumon
- Erkrankung mit erhöhter Blutungsneigung oder sonstige Kontraindikation gegen Heparin
- schwerer unkontrollierter Hypertonus (systolischer Druck $>$ 180 mmHg, der auf Therapie nicht anspricht)
- Schwangerschaft

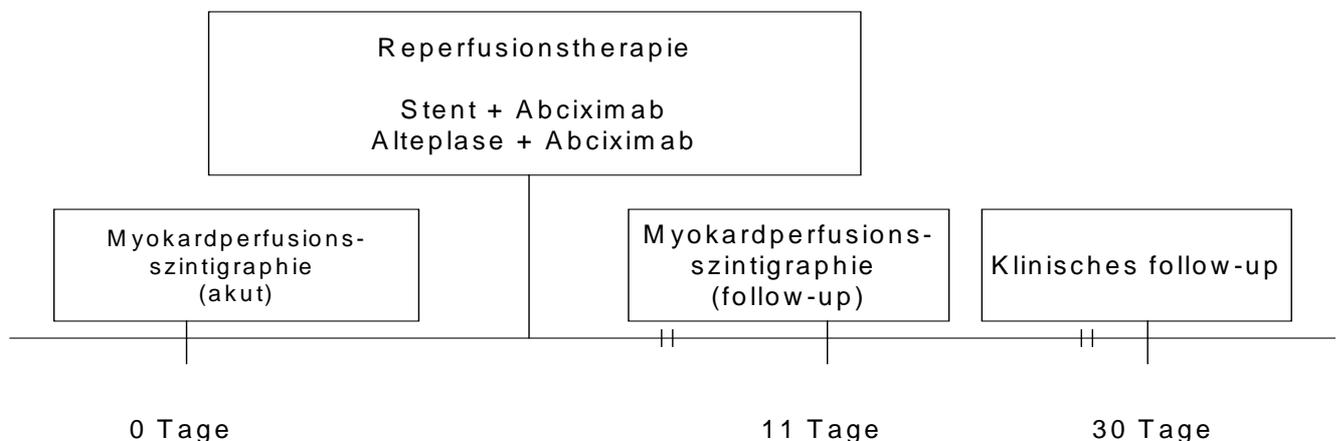
Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigt. Jeder Patient hat nach der Aufklärung die Einverständniserklärung für die Studie unterschrieben und wurde dann per Zufall mit Hilfe eines geschlossenen Umschlags einer der beiden Behandlungsgruppen zugeordnet.

2. Studiendesign

Die Patienten wurden nach einem computergesteuerten Randomisierungsschema einer der beiden Behandlungsmethoden, intravenöse Fibrinolyse plus Abciximab oder koronare Stentimplantation plus Abciximab, zugeteilt.

Zum Ablauf der Studie siehe Abbildung 7.

Abbildung 7: ABLAUF DER STUDIE



3. Therapie

3.1 Alle Patienten

Alle Patienten erhielten eine intravenöse Injektion Tc 99m-Sestamibi, 500mg Aspirin und 60U/kg Heparin (bis zu einer Höchstdosis von 5000U), sowie Abciximab als

Bolus von 0,25mg/kg Körpergewicht und anschließend kontinuierlich als Infusion von 0,125µg/kg/min (bis zu einer Höchstdosis von 10µg/min) für 12 Stunden.

Im Verlauf wurden 75mg/Tag Clopidogrel für vier Wochen und zweimal täglich 100mg Aspirin auf Dauer verordnet. Weitere Medikamente wie Beta-Blocker, Nitrate, ACE-Hemmer oder Diuretika wurden nach klinischer Indikation verabreicht.

3.2 Lyse-Gruppe:

Die systemische Thrombolyse wurde nach dem Schema der TIMI 14 Studie [Antmann 1999] durchgeführt.

Die Patienten erhielten eine Bolusinjektion von 15mg Alteplase und anschließend eine Infusion mit 35mg über 60 Minuten (entsprechend dem accelerated t-PA Lyseregime). Zusätzlich bekamen sie eine Infusion mit Heparin, 7U/kg/Stunde, über mindestens 24 Stunden.

3.3 Stent-Gruppe:

Die Stentimplantation erfolgte nach dem lokalen Standard, das heißt nach Vordehnung mittels Ballonangioplastie. Vom Studienprotokoll war aufgrund seiner bereits beschriebenen Vorteile [Kastrati et al. 2001] der MULTI-LINK Stent vorgesehen. Während der Intervention erhielten die Patienten dieser Gruppe zusätzlich 2500U Heparin intraarteriell.

Die arterielle Schleuse wurde gezogen, sobald die Partielle Thromboplastinzeit auf unter 60 Sekunden gefallen war. Die Punktionsstelle wurde manuell bis zur lokalen Hämostase komprimiert und anschließend ein Druckverband angelegt.

4. Studienendpunkte und Definitionen:

Der primäre Endpunkt dieser Studie war der myokardiale Rettungsindex (definiert als der Anteil des initialen Perfusionsdefekt, der durch die Reperfusionstherapie gerettet wurde).

Weitere Endpunkte beinhalteten klinische Ereignisse wie Tod (aller Ursachen), Reinfarkt, Schlaganfall und notfallmäßige Bypass-Operation.

Die Diagnose eines Reinfarktes wurde bei einer klinischen Episode des typischen Thoraxschmerzes verbunden mit neuen ST-Strecken-Hebungen im EKG oder einer Erhöhung der Kreatinkinase um mindestens die Hälfte des Vorwertes gestellt, wobei bei mindestens zwei Blutabnahmen Werte ≥ 240 U/l erreicht werden mussten.

Ein Schlaganfall, definiert als akutes neurologisches Ereignis von mindestens 24 Stunden Dauer mit fokalen Zeichen und Symptomen, die nicht anders zu erklären sind, wurde mittels einer computertomographischen oder magnetresonanztomographischen Aufnahme des Kopfes gesichert. Nach den GUSTO-Kriterien [The GUSTO Investigators 1993] umfasste diese Diagnose primär hämorrhagische Schlaganfälle (eingeschlossen zerebrale Blutungen und subdurale Hämatome), sowie sekundär einblutende, rein ischämische, und auch Schlaganfälle unklarer Genese. Auch bedrohliche und moderate Blutungen wurden als ungünstige klinische Ereignisse in die Studie aufgenommen. Dabei wurde in Anlehnung an die GUSTO-Studie [The GUSTO Investigators 1993] die bedrohliche Blutung definiert als intrakranielle, retroperitoneale oder hämodynamisch wirksame Blutung. Als moderate Blutungen wurden entsprechend nicht bedrohliche Blutungen bezeichnet, die aber eine Bluttransfusion nötig machten.

Thrombozytopenie bedeutete einen Abfall der Thrombozyten um mindestens 25% des Ausgangswertes auf weniger als 100.000/ml, wobei eine Pseudothrombozytopenie ausgeschlossen sein musste. Eine bedrohliche Thrombozytopenie definierten wir ab einer Thrombozytenzahl von weniger als 20.000/ml.

Zur Charakterisierung unserer Studienpopulation verwendeten wir folgende Definitionen:

Raucher: Nach den WHO-Kriterien gilt als Nichtraucher, wer seit mindestens zehn Jahren nicht (mehr) regelmäßig Zigaretten geraucht hat; als Ex-Raucher, wer mindestens sechs Monate vor Studieneinschluss aufgehört hat zu rauchen, und als Raucher, wer innerhalb der letzten sechs Monate noch Zigaretten geraucht hat.

Hypercholesterinämie: Eine Hypercholesterinämie wurde bei einem Plasmacholesterinwert über 240 mg/dl festgestellt.

Diabetes mellitus: Die Risikogruppe der Diabetiker umfasste bei uns alle Patienten, bei denen ein Diabetes mellitus vordiagnostiziert war, wenn sie unter Insulintherapie oder Therapie mit oralen Antidiabetika standen, oder Patienten, deren Nüchtern-Blutzuckerwerte mindestens zweimal während des Krankenhausaufenthaltes über 140mg/dl erhöht waren.

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

Stadium I : keine pulmonale Stauung

Stadium II: Rasselgeräusche <50% der Lunge, 3.Herzton, erhöhter zentraler Venendruck

Stadium III: Lungenödem, Rasselgeräusche >50% der Lunge

Stadium IV: kardiogener Schock

TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)-Fluss-Klassifikation: Um den Erfolg einer Reperfusionstherapie quantifizieren zu können, wurde während einer Koronarangiographie der Fluss in dem entsprechenden Koronargefäß mittels Kontrastmittelinjektion gemessen und nach der TIMI-Fluss-Klassifikation eingeordnet:

Grad 0: Keine Perfusion

Kein antegrader Kontrastmittelfluss distal der Stenose.

Grad 1: Penetration des Kontrastmittels ohne Perfusion

Das Kontrastmittel penetriert die Stenose, wird aber dahinter nicht weiterverteilt und füllt das Koronargefäß nicht aus.

Grad 2: Partielle Perfusion

Das Kontrastmittel passiert die Stenose und füllt das dahinter liegende Koronargefäß aus, wird aber langsamer verteilt bzw. ausgewaschen, als proximal der Stenose und in den anderen Koronararterien.

Grad 3: Komplette Perfusion

Der antegrade Fluss und die Clearance des Kontrastmittels sind im betroffenen Gefäß gleich schnell wie proximal der Stenose und in nicht betroffenen Koronararterien.

5. Szintigraphische Untersuchungen:

Für unsere Myokardperfusionsszintigraphien verwendeten wir Multihead Kameras mit low-energy-, high-resolution –Kollimatoren. Die Bilder wurden damit in einer 64-zu-64 Matrix mit einer Akquisitionszeit von 40 Sekunden pro Bild hergestellt. Wir benutzten dann eine spezielle Software für transversale Schnitte.

Mit Hilfe besonderer Messverfahren konnten wir die relative Verteilung der radioaktiven Aktivität zuvor injizierten Tc 99m-Sestamibi, und damit indirekt die Perfusion, über den ganzen linken Ventrikel wie auf einer Landkarte darstellen [Nekolla 1998]. Jede dieser „polar maps“ wurde auf ihren eigenen Maximalwert geeicht. Die Ausdehnung des Perfusionsdefektes wurde so unter Benutzung eines Grenzwertes von 50% bestimmt, der aus früheren Studien abgeleitet wurde [Gibbons 1989; O`Connor 1995].

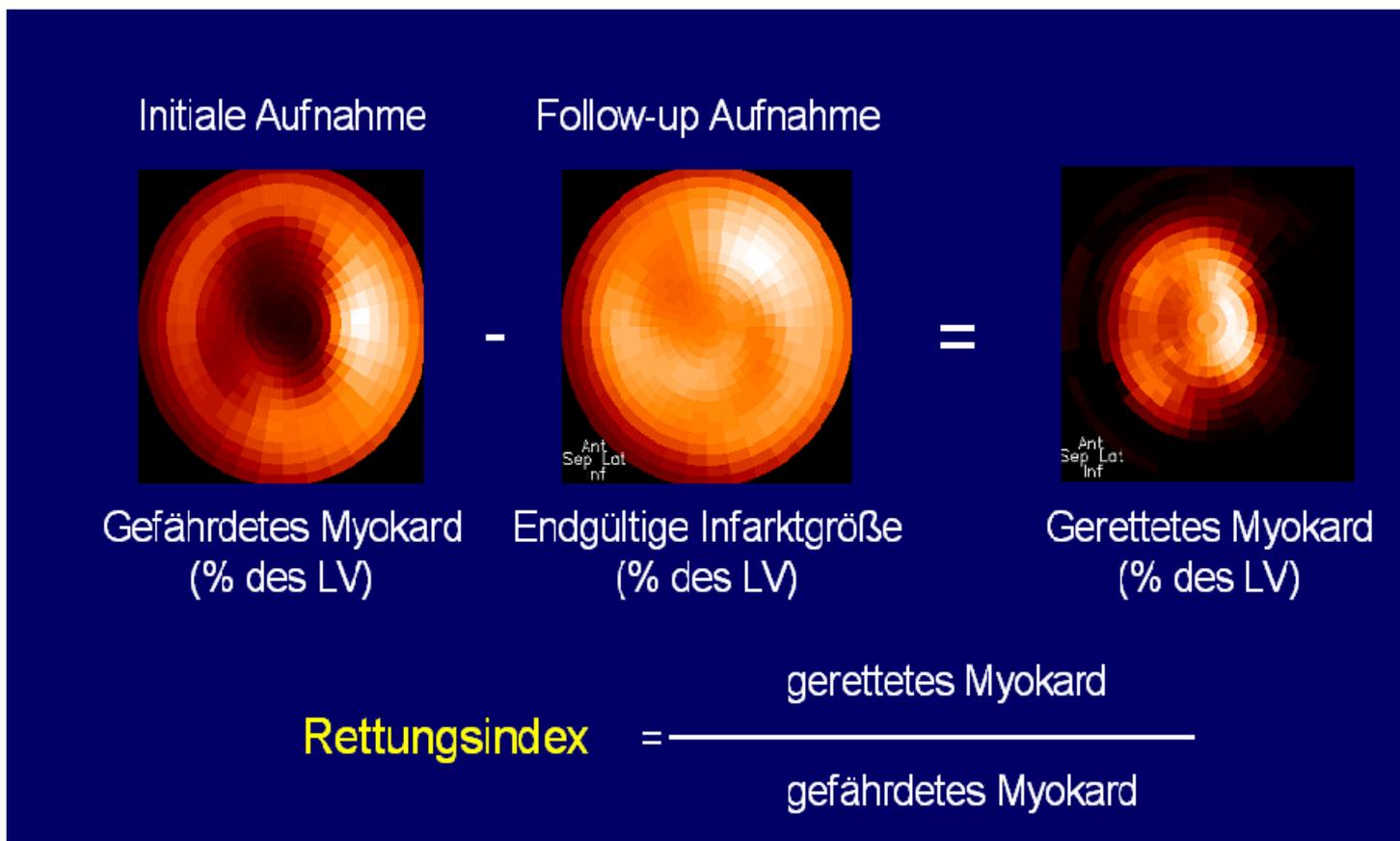
Jeder Patient erhielt nach dem Protokoll zwei Aufnahmen: eine akut bei Aufnahme in die Klinik und eine weitere zehn Tage nach der Reperfusionstherapie.

So bestimmten wir die folgenden szintigraphischen Parameter:

den initialen Perfusionsdefekt, angegeben in Prozent des linken Ventrikels, in der Akutaufnahme, später dann die endgültige Infarktgröße (in Prozent des linken Ventrikels) bei der follow-up-Aufnahme.

Aus der Differenz des initialen Perfusionsdefektes und der endgültigen Infarktgröße ergab sich das Ausmaß des geretteten Myokards (ebenfalls angegeben in Prozent des linken Ventrikels). Der Rettungsindex wurde schließlich berechnet als das Verhältnis des geretteten Myokards (in % des LV) zu dem initialen Perfusionsdefekt (in % des LV) (Abb.8). All diese Auswertungen wurden von Mitarbeitern der nuklearmedizinischen Klinik in Unkenntnis der Therapie, die der Patient erhalten hatte, angefertigt.

Abbildung 8: SZINTIGRAPHISCHE AUSWERTUNG



6. Klinisches Monitoring

6.1 Monitoring während des stationären Aufenthaltes:

Während des Krankenhausaufenthaltes wurden die Kreatinkinase, ihr myokardspezifisches Isoenzym MB, das Hämoglobin und die Thrombozytenzahl vor und 8, 16 und 24 Stunden nach der Akutbehandlung und anschließend täglich bestimmt.

Jeden Tag wurde außerdem ein Elektrokardiogramm gemacht. Die Punktionsstelle in der Leiste wurde am Tag nach der Koronarangiographie zum Ausschluß vaskulärer Komplikationen routinemäßig mittels Duplexsonographie untersucht. Eine Angiographie erfolgte in der Lyse-Gruppe innerhalb der ersten 14 Tagen nur bei refraktärer Ischämie oder hämodynamischer Verschlechterung.

6.2 Monitoring nach dem stationären Aufenthalt:

Nach der Entlassung sah das Protokoll einen Aufenthalt in der Rehabilitationsklinik oder die Weiterbetreuung durch den Hausarzt vor.

Wir hatten 30 Tage nach der Randomisierung erneuten telefonischen Kontakt mit den Patienten oder ihren Hausärzten. Sechs Monate später wurden die Patienten erneut in die Klinik einbestellt und untersucht. Patienten, die nicht kamen, wurden telefonisch kontaktiert. Falls klinische Beschwerden auftraten, wurde den Patienten angeraten, sich zumindest zu einer klinischen Untersuchung und zur Anfertigung eines Elektrokardiogramms in der Klinik oder beim Hausarzt vorzustellen.

Während der gesamten Follow-up-Periode wurden alle Informationen über die Patienten, die wir von ihnen erhielten oder beim Hausarzt oder beim behandelnden Arzt in einer anderen Klinik anforderten, in die Datenbank eingegeben.

7. Statistische Analyse:

Die benötigte Patientenzahl für diese Studie orientierte sich an einer Schätzung der Größe der Stichprobengruppen für unseren primären Endpunkt, den durch die Reperfusion erreichten Rettungsindex.

In einer früheren Studie, die Patienten mit akutem Myokardinfarkt einschloss, ergab sich ein salvage index von 0,57 nach primärer Stentimplantation plus Abciximab [Schömig 2000] und wir erwarteten, dass dieser Wert mindestens um 13% höher sein würde als mit einem Lyseregime aus Alteplase plus Abciximab erreichbar.

Wir konzipierten die Studie so, dass sie mit einer Wahrscheinlichkeit von 80% einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Therapieformen unter Berücksichtigung der oben genannten Annahmen aufzeigt. Den α -Wert legten wir auf 0,05 fest und berechneten so die benötigte Anzahl von 64 Patienten pro Gruppe [Elashof 1999].

Insgesamt schlossen wir dann 162 Patienten in unsere Studie ein, um möglicherweise fehlende szinigraphische Aufnahmen ausgleichen zu können.

Die Analysen wurden auf einer Intention-to-treat Basis angefertigt. Wir präsentierten alle Daten als Median [25te, 75te Perzentile], als absolute Zahl oder als Anteil in Prozent. Differenzen zwischen den Gruppen wurden mit dem CHI-Square -Test oder dem exakten Fisher-Test für kategorische Zahlen und dem Wilcoxon-Test für kontinuierliche Zahlen festgestellt. Überlebenskurven fertigten wir nach der Kaplan-Meier-Methode an. Unterschiede bezüglich der Überlebensparameter wurden mit Hilfe des Log-Rank Tests für den Vergleich multipler Gruppen auf Signifikanz geprüft. Als statistisch signifikant erachteten wir Differenzen mit einem P-Wert unter 0,05.

IV Ergebnisse

1. Klinische Charakteristika

Wie in Tabelle 1 gezeigt, ergab sich bei der Analyse der Baseline-Charakteristika der Patienten hinsichtlich Alter, Frauenanteil, kardiovaskulärer Risikofaktoren, anamnestischer Infarkte oder Bypass-Operationen, Infarktlokalisierung, Killip-Klasse, Blutdruck und Herzfrequenz sowie der Zeit von Schmerzbeginn bis zur Krankenhausaufnahme zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied.

Allerdings war, wie erwartet, die Zeit ab Krankenhausankunft bis Katheterbeginn (door-to-balloon-time) im Median mit einem P-Wert $<0,001$ signifikant länger als die Zeit, die zwischen Ankunft und Lysebeginn lag.

Randomisierungsverletzungen:

Drei Patienten aus der Stent-Gruppe erhielten keine Intervention, da bei der diagnostischen Koronarangiographie bereits ein TIMI-Fluss Grad 3 bestand und sich keine zugrundeliegenden signifikanten Stenosen in den Koronararterien zeigten.

Bei einem weiteren Patienten dieser Gruppe war es dem behandelnden Arzt nicht möglich, einen Stent zu platzieren.

Angiographische Ergebnisse in der Stent-Gruppe:

Bei Patienten in der Stent-Gruppe war das Infarktgefäß in 48% der Fälle der Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie und der Durchmesser des betroffenen Gefäßes betrug im Median 3,1 mm.

Nach der Intervention bestand bei 93% der Patienten wieder ein TIMI-Fluss Grad 3.

Entlassungsmedikation:

Auch in bezug auf die Medikamente, die den Patienten beider Gruppen bei ihrer Entlassung verordnet wurden, bestand kein statistisch verwertbarer Unterschied.

Es erhielten 99% der Patienten Aspirin, 97% β -Rezeptorenblocker, 93% ACE-Hemmer und 90% Statine. Der Anteil derer, die unter Therapie mit Nitraten (3%) oder Calciumkanal-Blockern (2%) entlassen wurden, war sehr gering.

TABELLE 1: BASELINE CHARACTERISTIKA UND AUFNAHMEMEDIKATION

	Stent-Gruppe (n=81)	Alteplase- Gruppe (n=81)	P Wert
Alter, Jahre	61.4 [51.4, 73.1]	61.1 [53.8, 68.5]	0.98
Frauen, %	21 (25.9)	21 (25.9)	1.0
Diabetes, %	13 (16.0)	17 (21.0)	0.42
- unter Insulintherapie, %	3 (3.7)	6 (7.4)	0.50
Aktive Raucher, %	46 (56.8)	36 (44.4)	0.12
Cholesterin, mg/dL	205 [175, 232]	206 [175, 244]	0.43
Vorausgegangener Myokardinfarkt, %	8 (9.9)	13 (16.0)	0.24
Vorausgegangene Bypassoperation, %	3 (3.7)	6 (7.4)	0.50
Infarktlokalisierung, %			0.71
- anterior	40 (49.4)	35 (43.2)	
- inferior	32 (39.5)	37 (45.7)	
- lateral	9 (11.1)	9 (11.1)	
Killip-Klasse, %			0.54
- I	54 (66.7)	60 (74.1)	
- II	22 (27.2)	17 (21.0)	
- III	2 (2.4)	3 (3.7)	
- IV	3 (3.7)	1 (1.2)	
Systolischer Blutdruck, mm Hg	131 [125, 150]	145 [120, 160]	0.20
Diastolischer Blutdruck, mm Hg	80 [70, 85]	80 [75, 90]	0.30
Herzfrequenz, Schläge/min	76 [65, 83]	72 [65, 85]	0.75
Zeit bis zur Aufnahme, min	150 [105, 225]	130 [80, 240]	0.40
Door-to-balloon/needle time, min	75 [65, 105]	35 [27, 45]	<0.001

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

Door-to-balloon-time = Zeitintervall bis zur Inflation des ersten Ballons(Stent-Gruppe)

Door-to-needle-time = Zeitintervall bis zum Beginn der Lysetherapie (rt-PA-Gruppe)

2. Primärer Endpunkt: Myokardialer Rettungsindex:

Es war uns bei 74 Patienten der Stent-Gruppe (91,4%) und bei 72 Patienten der Alteplase-Gruppe möglich, die initiale szintigraphische Aufnahme anzufertigen. Die follow-up Aufnahme erhielten wir von 71 Patienten der Stent-Gruppe (87,7%) und 76 Patienten der Alteplase-Gruppe (93,8%). Von 11 Patienten der Stent-Gruppe (13,6%) und 10 Patienten der Alteplase-Gruppe [(12,3%) $P=0,83$] hatten wir nicht beide Aufnahmen, die aber nötig sind, um den myocardial salvage zu bestimmen.

Wenn wir die Patienten, bei denen uns der primäre Endpunkt fehlt, genauer betrachten, sehen wir allerdings, dass 2 der 11 Patienten der Stentgruppe (18,2%) und 4 der 10 Patienten der Alteplase-Gruppe (40%) während des Krankenhausaufenthaltes verstorben sind.

Tabelle 2 zeigt eine Übersicht der szintigraphischen Ergebnisse. Daraus kann man entnehmen, dass sich die Patienten der Stent-Gruppe von denen der Alteplase weder hinsichtlich des initialen Perfusionsdefektes noch hinsichtlich des Zeitintervalls zwischen den beiden szintigraphischen Aufnahmen unterschieden. Trotzdem bestehen signifikante Differenzen bezüglich des geretteten Myokardgewebes oder der endgültigen Infarktgröße.

TABELLE 2: SZINTIGRAPHISCHE ERGEBNISSE

	Stent-Gruppe (n=70)	Alteplase-Gruppe (n=71)	P-Wert
Größe des initialen Perfusionsdefektes, % des LV	26.9 [15.2, 40.8]	25.2 [15.0, 49.1]	0.84
Zeitintervall zwischen Randomisierung und szintigraphischer follow-up-Aufnahme, Tage	11 [8, 12]	11 [9, 12]	0.84
Endgültige Infarktgröße, % des LV	8.0 [4.0, 18.4]	16.0 [4.0, 31.0]	0.01
Ausmaß des geretteten Myokards, % des LV	13.6 [5.9, 23.9]	8.0 [2.5, 16.0]	0.007
Rettungsindex	0.60 [0.37, 0.82]	0.41 [0.13, 0.58]	0.001

Die Zahlen stellen Medianwerte [25te ; 75te Perzentile] dar .

LV=linker Ventrikel

Das Ausmaß des geretteten Myokardgewebes wurde durch die Therapie mit Stent plus Abciximab mit 13,6% des linken Ventrikels gegenüber 8,0% bei der Behandlung mit Alteplase signifikant erhöht ($P=0,007$). Das führte dann auch mit 8,0% des linken Ventrikels gegenüber 16,0% zu einem signifikant kleineren endgültigen Infarktareal bei den Patienten, die für eine koronare Stentimplantation plus Abciximab randomisiert wurden, als bei denen, die die Fibrinolyse erhielten.

Der primäre Endpunkt dieser Studie, der myokardiale Rettungsindex, war nach der Therapie mit Stentimplantation plus Abciximab ebenfalls signifikant höher, als nach der intravenösen Fibrinolyse mit Alteplase plus Abicximab, 0,60 versus 0,41 ($P=0,001$).

3. Sekundärer Endpunkt: Klinische Ereignisse:

2 Patienten der Stent-Gruppe (2,5%) und 5 Patienten der Alteplase-Gruppe (6,2%) starben innerhalb des 30-Tage follow-up-Intervalls. Ein nicht fataler Reinfarkt wurde bei 4 Patienten der Alteplase-Gruppe (4,9%) beobachtet, in der Stent-Gruppe passierte hingegen keiner.

Die kombinierte Inzidenz des Todes oder eines Reinfarktes betrug 2,5% in der Stent-Gruppe und 11,1% in der Alteplase-Gruppe, was einem Relativen Risiko von 0,22 [95% Konfidenzintervall (KI), 0,05-0,87] entspricht. In beiden Gruppen ereignete sich jeweils ein nicht-tödlicher Apoplex, beide waren ischämischer Genese. Somit ergab sich, wie in Fig.1 ersichtlich, für die zusammengefasste Inzidenz des Todes oder eines erneuten Myokardinfarkt oder eines Schlaganfalls in der Stent-Gruppe ein Wert von 3,7% und in der Vergleichsgruppe, die mit Alteplase behandelt wurde, ein Wert von 12,3%. Dies kommt einem Relativen Risiko von 0,29 [95% KI, 0,09-0,97] gleich. Einer notfallmäßigen aortokoronaren Bypass-Operation mussten sich ausschließlich 3,7% der Patienten der Lyse-Gruppe unterziehen. In der Interventionsgruppe trat diese Komplikation nicht auf. Die Inzidenz bedrohlicher Blutungen betrug in beiden Gruppen 1,2%. Moderate Blutungskomplikationen wurden mit 1,2% in der Stent-Gruppe gegenüber 3,7% der Vergleichspatienten in vergleichbarem Ausmaß beobachtet ($P=0,62$). Für die Dokumentation schwerer Thrombozytopenien waren die Ergebnisse ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich (1,2% versus 3,7%; $P=0,62$).

Die klinischen Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt

TABELLE 3: KOMPLIKATIONEN INNERHALB DER ERSTEN 30 TAGE

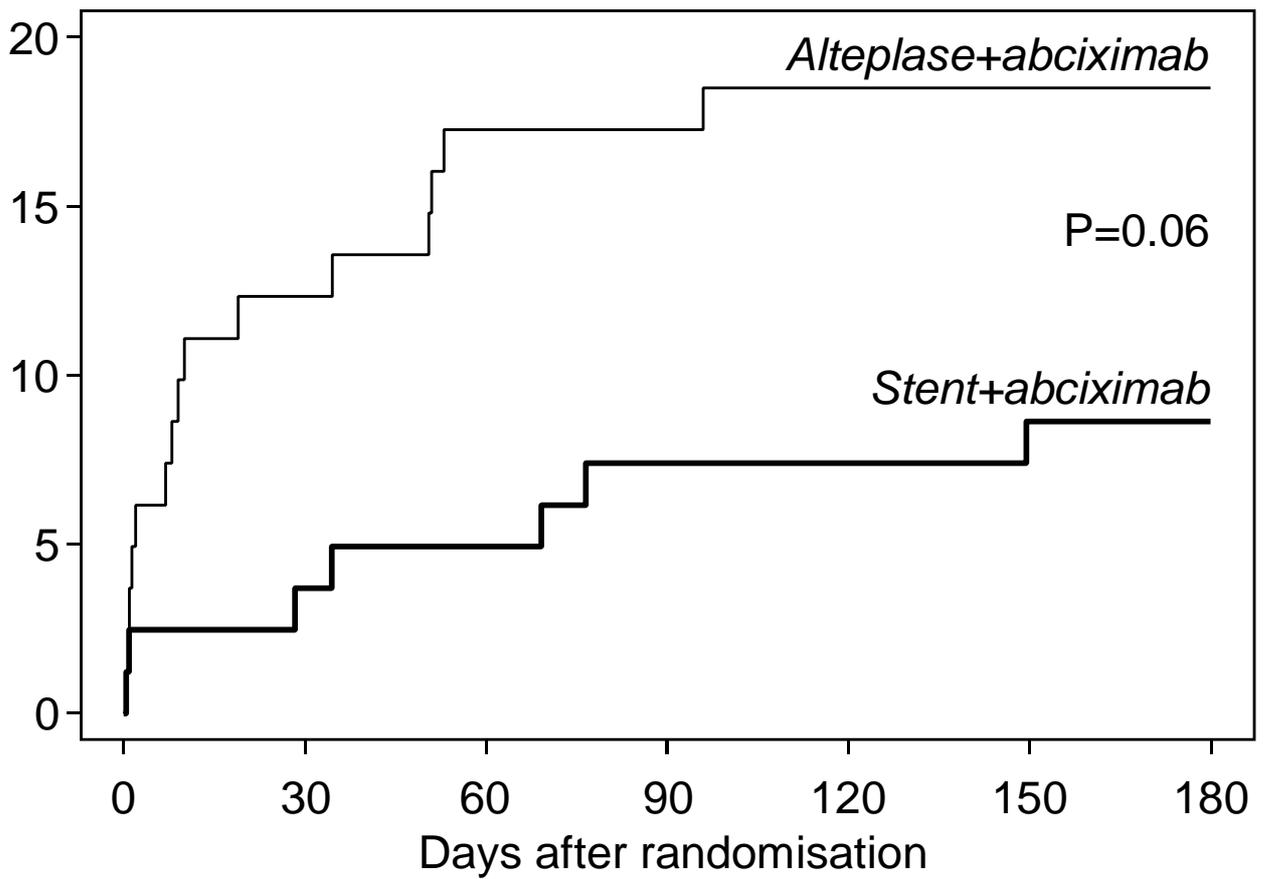
	Stent-Gruppe (n=81)	Alteplase-Gruppe (n=81)	P-Wert
Tod, %	2 (2.5)	5 (6.2)	0.44
Nicht tödlicher Reinfarkt, %	0	4 (4.9)	0.12
Nicht tödlicher Schlaganfall, %	1 (1.2)	1 (1.2)	0.67
Schwere Blutung, %	1 (1.2)	1 (1.2)	0.67
Moderate Blutung, %	1 (1.2)	3 (3.7)	0.62
Schwere Thrombozytopenie, %	3 (3.7)	1 (1.2)	0.62

Die Zahlen stellen Prozentwerte dar

Nach sechs Monaten waren vier Patienten (5%) der Stent-Gruppe und sieben der Fibrinolyse-Gruppe (9%) verstorben. Das entspricht einem relativen Risiko von 0,56 [95% KI 0,17-1,88, P=0,35]. Kombiniert für Tod und Reinfarkt ergab sich in der Stent-Gruppe eine Häufigkeit von 7,4% (sechs Patienten) und 17,3% (14 Patienten) in der Lyse-Gruppe (relatives Risiko 0,40 [95%KI 0,16-1,01], P=0,053). Insgesamt waren sechs Monate nach der Randomisierung 8,6% (sieben Patienten) in der Stent-Gruppe verstorben oder hatten schwere klinische Komplikationen wie einen erneuten Herzinfarkt oder einen Schlaganfall erlitten. In der Fibrinolyse-Gruppe waren es 18,5% (15 Patienten) (relatives Risiko 0,44 [95%KI 0,18-1,04], P=0,06).

Abbildung 9: KUMULATIVE INZIDENZ VON TOD, REINFARKT ODER SCHLAGANFALL INNERHALB DER ERSTEN SECHS MONATE NACH DER RANDOMISIERUNG IN BEIDEN GRUPPEN.

Death, reinfarction or stroke (%)



V Diskussion

Diese Studie zeigte als erste einen direkten prospektiven Vergleich zwischen der mechanischen Reperfusionstrategie, bestehend aus koronarer Stentimplantation und adjuvanter antithrombozytärer Therapie mit dem GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonist Abciximab, und der derzeit effektivsten Lysestrategie mit t-PA plus Abciximab.

Unsere Ergebnisse wiesen hinsichtlich des primären Endpunktes des myokardialen Rettungsindex einen statistisch signifikanten Vorteil der Stentimplantation gegenüber der Fibrinolysetherapie nach.

Obwohl es keine Unterschiede bezüglich der Baseline-Charakteristika gab, hatten die Patienten, denen ein Stent implantiert wurde, eine signifikant geringere endgültige Infarktgröße ($P=0,01$) und somit ein niedrigeres Risiko innerhalb der ersten 6 Monate nach der Behandlung klinische Komplikationen zu erleiden [Schömig et al. 2000].

1. Der myokardiale Rettungsindex als primärer Endpunkt

Der traditionsreichste und am besten fassbare primäre Endpunkt für eine Reperfusionstudie bei akuten Infarkten wäre sicherlich die Mortalität. Allerdings sind sowohl das pharmakologische als auch das mechanische Regime bereits so gut weiterentwickelt, dass sie sich bezüglich des harten Endpunktes Mortalität schon zu ähnlich sind. Um statistisch signifikante Unterschiede zu belegen, müsste also entweder die Patientenzahl sehr groß oder das follow-up-Intervall sehr lang werden. Daher haben sich in letzter Zeit immer mehr deutlich empfindlichere Messgrößen, wie szintigraphisch bestimmte Infarktgröße [Schömig et al. 2000], die globale linksventrikuläre Funktion, endsystolisches Volumen, regionale Wandbewegungsstörungen oder Laborwerte wie der Verlauf der Kreatinkinase, als Endpunkte etabliert [Gibbons et al. 2000; Chareonthaitawee et al. 1995; Christian et al. 1990; Christian et al. 1991; Behrenbeck et al. 1991].

Wir wählten den myokardialen Rettungsindex als primären Endpunkt, der die durch die Reperfusionstherapie erreichte Reduzierung der Infarktgröße angibt.

Den Patienten wird vor Beginn der Lyse beziehungsweise der Herzkatheteruntersuchung intravenös Tc 99m-Sestamibi (=Tc 99m-methoxyisobutylisonitrile) injiziert, das sich entsprechend der Perfusion im

Herzmuskelgewebe anreichert [Okada et al. 1988; Canby et al. 1990]. Weil sich Tc 99m-Sestamibi nach Injektion und Aufnahme in die Zellen im Myokard nicht rückverteilt, kann die vorherige Perfusion auch erst nach einer Koronarintervention oder entsprechender Fibrinolysetherapie durch die Szintigraphie dokumentiert werden [Gibbons et al. 1989].

Die günstigen physikalischen Daten des 99mTc-Sestamibi, nämlich eine hohe Energie von 140 keV und kurze Halbwertszeit von Stunden, erlauben besonders im Vergleich zum früher verwendeten Tl-201 eine höhere Dosierung und damit bessere Qualität der Abbildungen und damit natürlich auch eine bessere und genauere Bestimmung der Perfusionsdefekte. Das Ausmaß und der Schweregrad der Hypoperfusion im Infarktareal lässt sich so anhand des Perfusionsszintigrammes als „gefährdetes Myokard“ quantifizieren [Verani et al. 1988; Sinusas et al. 1990]. Der Effekt der Therapie kann dann nach erneuter Tc 99m-Sestamibi-Injektion und Wiederholung der Messung einige Tage später als die Differenz der jeweils hypoperfundierten Gebiete (gefährdetes Myokard – endgültige Infarktgröße) gewertet werden, was dem geretteten Myokard entspricht.

Es besteht eine enge Assoziation der Ergebnisse dieser Methode mit bisher zur Abschätzung der Infarktgröße benutzten Parametern wie der globalen linksventrikulären Funktion [Gibbons et al. 2000; Christian et al. 1990 und 1991], dem endsystolischen Volumen [Christian et al. 1990], regionalen Wandbewegungsstörungen [Gibbons et al. 2000; Christian et al. 1990) oder der Kreatinkinase [Behrenbeck et al. 1991].

Im Vergleich zu Messungen der Funktion des linken Ventrikels bietet die Darstellung der Perfusion mehrere Vorteile. So werden erstens die Bilder bei der Perfusionsmessung nicht durch andere Einflüsse wie Arrhythmien, Kardiomyopathien, auf Klappenfehlern beruhenden Herzveränderungen oder durch die Ventrikelfüllung verfälscht [Gibbons et al. 2000]. Zweitens ist die Perfusionsszintigraphie auch gegenüber den Phänomenen „myocardial stunning“ oder „hibernation“, die trotz postischämischer (beim Stunning sogar kompletter) Reperfusion anhaltende Phasen kontraktiler Dysfunktion des Herzmuskelgewebes bezeichnen, unempfindlicher [Christian et al. 1990 und 1997]. Aufgrund der Möglichkeit des „myocardial stunning“ nach der Reperfusion reflektiert die mechanische Funktion des linken Ventrikels die Lebensfähigkeit des Myokards nicht verlässlich genug [Christian et al. 1990].

Der größte Vorteil der Definierung der Infarktgröße via Perfusionsdarstellung ist aber das Fehlen jeglicher Variabilität. So kann zum Beispiel ein Perfusionsdefekt von 0% einen Infarkt ausschließen, wobei im Gegensatz dazu die Normalwerte der Ejektionsfraktion als Maß der linksventrikulären Funktion zwischen 50% und 75% liegen können [Gibbons et al. 2000].

Weiterhin zeigte sich in mehreren Arbeiten bezüglich der im Rahmen von Infarktfolgen entstandenen fibrösen Veränderungen im Myokard eine sehr gute Korrelation zwischen der szintigraphischen Darstellung und der histologischen Aufarbeitung des Myokardgewebes [Medrano et al. 1996; Maes et al. 1997; Dakik et al. 1997]. Fibröse Strukturen im Herzmuskel zu erkennen, ist so besser möglich als über die Bestimmung regionaler Wandbewegungsstörungen mittels Ventrikulographie oder Echokardiographie. Selbst bei Untersuchungen, die sich die zweidimensionale Echokardiographie zu Nutze machten, die aufgrund ihrer Fähigkeit zur tomographischen Abbildung die erfolgversprechendste Technik sein sollte, konnte lediglich ein Korrelationskoeffizient von 0,53 zwischen regionalen Wandbewegungsstörungen und Fibrose erreicht werden [Shen et al. 1991]. Es konnte inzwischen sogar die Assoziation zwischen der mit SPECT und Sestamibi gemessenen Infarktgröße und dem wichtigsten aller klinischen Endpunkte, der Mortalitätsrate, belegt werden.

Miller et al verfolgten Patienten nach, bei denen vor ihrer Entlassung aus der Klinik die endgültige Infarktgröße durch Bildgebung mit SPECT und Sestamibi dokumentiert wurde. Bei einem follow-up der 274 Patienten nach zwei Jahren resultierte aus dieser Untersuchung eine signifikante Abhängigkeit nicht nur der Gesamtmortalitätsrate von der gemessenen Größe des geschädigten Myokardareals ($P=0,0003$), sondern in besonderem Maße natürlich auch die der kardialen Todesursachen ($P<0,001$) [Miller et al. 1995]. Zwei weitere Arbeiten bestätigten diesen Zusammenhang jeweils für die Mortalitätsrate nach sechs Monaten und nach einem Jahr [Miller et al. 1998].

Daher suchten wir für unsere Studie einen primären Endpunkt aus, der den bedeutenden Risikoparameter Infarktgröße beschreibt.

Die Potenz einer Reperfusionstrategie, gefährdetes Myokard („area at risk“) zu retten (myocardial salvage), verringert die endgültige Infarktgröße und ist somit direkt verbunden mit der Reduktion des Risikos klinischer Komplikationen für die Patienten. Daher wählten wir für diese Evaluierung verschiedener Behandlungsmöglichkeiten

im akuten Myokardinfarkt den durch Bildgebung mit SPECT und Tc 99m-Sestamibi Injektion bestimmten myokardialen Rettungsindex als aussagekräftigen primären Endpunkt.

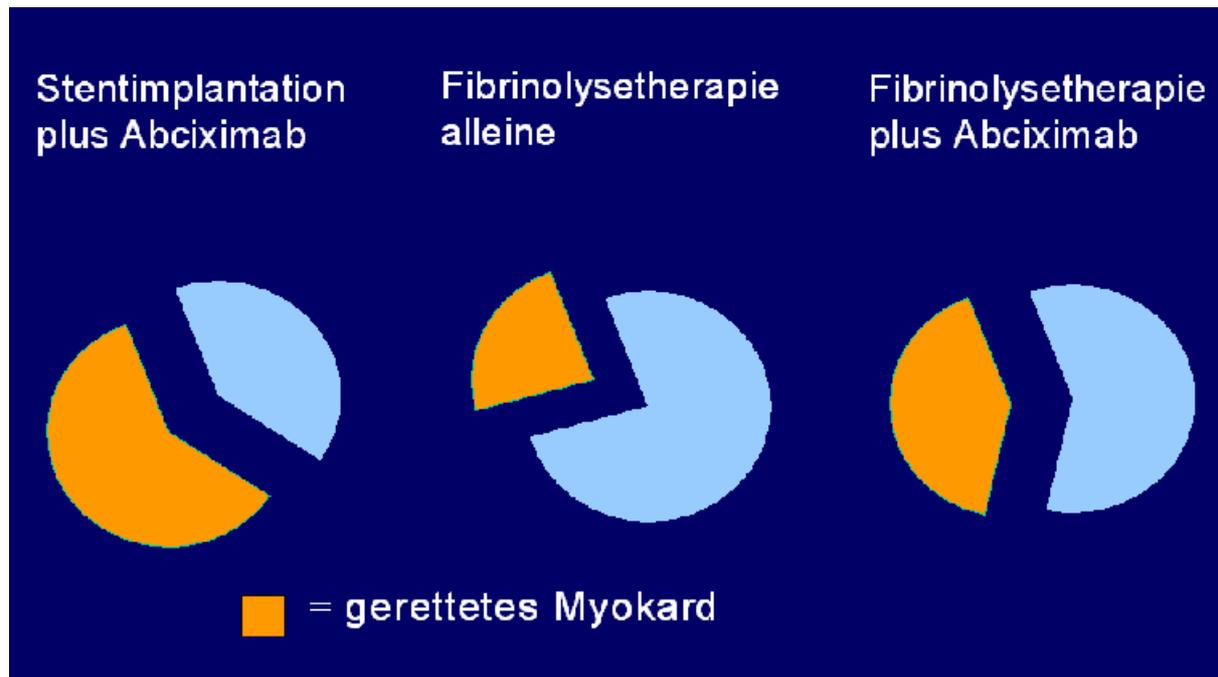
Um den geretteten Myokardanteil (myocardial salvage), der in % des linken Ventrikels angegeben wird, aus seiner Abhängigkeit des ursprünglich hypoperfundierten Areals („area at risk“), ebenfalls gemessen in % des linken Ventrikels, zu lösen, bildeten wir durch Division den myokardialen Rettungsindex („myocardial salvage index“). Denn das Ausmaß des von der Therapie natürlich unabhängigen primär hypoperfundierten Areals ist ein eigenständiger Risikofaktor für eine schlechtere klinische Entwicklung der Patienten [Feiring et al. 1987].

2. Diskussion der Ergebnisse

Unser Patientenkollektiv war hinsichtlich der Baseline-Charakteristika vergleichbar mit dem früherer Reperfusionstudien, insbesondere mit unserer eigenen Vorläuferstudie, die einen Vergleich zwischen einer pharmakologischen Reperfusion mit tPA alleine und dem in der aktuellen Studie ebenfalls verwendeten mechanischen Reperusionsregime, bestehend aus Stentimplantation und Abciximab, darstellte. Damals zeigte sich bezüglich des myokardialen Rettungsindex` eine deutliche Überlegenheit der Stentimplantation plus Abciximab gegenüber der Fibrinolyse mit Alteplase (Median 0,57 versus 0,26) [Schömig et al. 2000]. In der hier vorliegenden Studie war der myokardiale Rettungsindex, der durch die Stentimplantation plus Abciximab erreicht wurde, mit 0.60 erwartungsgemäß in derselben Größenordnung. Ferner waren auch klinische Ereignisse innerhalb der ersten sechs Monate nach der Intervention in beiden Studien vergleichbar häufig. Da allerdings jedem interventionell randomisierten Patienten ein Stent implantiert wurde, bleibt weiterhin zu prüfen, ob sich der Gewinn an gerettetem Myokard auch durch alleinige Ballonangioplastie ohne Stentimplantation erreichen ließe. Es gibt allerdings Ergebnisse, dass bezüglich des klinischen Verlaufs während der ersten sechs Monate nach der Intervention im akuten Infarkt die Ballonangioplastie schlechter abschneidet als eine Stentimplantation [Stone et al. 2000]. Obwohl wir einen signifikant höheren myokardialen Rettungsindex nach Stentimplantation mit Abciximabtherapie als nach Alteplase-Lyse plus Abciximab nachweisen konnten, spricht diese Studie einer Verbesserung der Fibrinolyse durch Kombination mit

GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten nicht ihre Vorteile ab. Der hier mit diesem Lyseregime erreichte Rettungsindex von 0,41 ist höher als der in der früher mit t-PA-Lyse ohne zusätzliche antithrombozytäre Therapie durchgeführten Studie erzielte Rettungsindex von 0,26 [Schömig et al. 2000](Abb.10).

Abbildung 10: MYOKARDIALER RETTUNGSINDEX IM VERGLEICH



Es bleibt allerdings unklar, ob sich der vermutete Vorteil bezüglich des geretteten Myokards konsekutiv auch in einer statistisch signifikanten Reduktion der klinischen Komplikationen widerspiegelt. Dafür war unsere Studie nicht konzipiert und die eingeschlossene Patientenzahl zu gering. Bislang konnte lediglich ein signifikant niedrigeres Risiko, einen Reinfarkt zu erleiden, demonstriert werden [Topol et al. 2001].

Würde sich ein verbesserter klinischer Verlauf bestätigen, könnten die Vorteile der Addition eines GPIIb/IIIa-Inhibitors zur Alteplase entscheidende Veränderungen nach sich ziehen, besonders in Anbetracht des weitverbreitenden Einsatzes der Fibrinolyse als logistisch nicht so anspruchsvolle und überall verfügbare Reperfusionstherapie bei Patienten mit akuten Myokardinfarkt.

3. Limitationen der Studie

Bezüglich des Studiendesigns ist anzumerken, dass anhand der szintigraphischen Bilder nicht zwischen vorbestehenden und neu aufgetretenen Infarktfolgen unterschieden werden kann. So ist eine eindeutige Quantifizierungsmöglichkeit des geretteten Myokardgewebes natürlich nur beim Erstinfarkt jedes Patienten gegeben. Außerdem erfordert die von uns evaluierte mechanische Reperfusionstherapie einen beträchtlichen logistischen Aufwand mit 24-Stunden-Bereitschaft und auch die entsprechende technische Ausstattung. Dadurch bleibt diese Behandlungsmethode größeren Zentren vorbehalten.

4. Schlussfolgerungen

Die Daten der vorliegenden Studie demonstrieren ganz klar, dass in interventionell erfahrenen Zentren Stentimplantation plus Abciximab eine Reperfusionstherapie mit größerem Potential Myokardgewebe zu retten darstellt als die kombinierte Lysetherapie aus Alteplase und Abciximab.

VI Zusammenfassung

Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt können von einer zusätzlichen antithrombozytären Therapie mit einem GPIIb/IIIa-Inhibitor zu einer fibrinolytischen oder mechanischen Reperfusionstrategie profitieren. Daher wurden in dieser Studie die zwei Behandlungsmöglichkeiten Stentimplantation und Fibrinolyse mit Alteplase, beide kombiniert mit Abciximab, hinsichtlich ihrer Möglichkeit, Myokardgewebe zu retten, miteinander verglichen.

Es wurden in diese Untersuchung insgesamt 162 Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt innerhalb der ersten 12 Stunden nach Beginn der Symptome aufgenommen, davon wurden 81 für die Behandlung mit Stentimplantation plus Abciximab randomisiert und 81 für die Fibrinolyse mit Alteplase plus Abciximab. Bei Aufnahme und nach 11 Tagen (im Median) wurde seine Tc 99m-Sestamibi Szintigraphie angefertigt, um den initialen Perfusionsdefekt, die endgültige Infarktgröße und das Ausmaß des geretteten Myokardgewebes bestimmen zu können. Den primären Endpunkt stellte der myokardiale Rettungsindex dar, definiert als das Verhältnis des geretteten Myokards zum initialen Perfusionsdefekt (beide gemessen in Prozent des linken Ventrikels). Außerdem wurde das Auftreten ungünstiger klinischer Ereignisse innerhalb von 30 Tagen nach der Randomisierung in beiden Gruppen verglichen.

Die Stentimplantation war in Bezug auf mehr myocardial salvage mit einem Median von 13,6% des linken Ventrikels [25te; 75te Perzentile: 5,9%;23,9%] der Alteplase-Lyse mit 8,0% des linken Ventrikels [2,5%;16,0%] überlegen ($P=0,005$).

Auch der salvage index lag in der Stent-Gruppe signifikant höher (Median 0,60, [0,37;0,82]) als in der Alteplase-Gruppe (Median 0,41, [0,13;0,58]), ($P=0,001$).

Die Mortalitätsrate in den ersten 30 Tagen betrug in der Stent-Gruppe 2,5% und in der Alteplase-Gruppe 6,2% ($P=0,44$).

Somit konnte festgestellt werden, dass eine auf Stentimplantation plus Abciximab basierende Reperfusionstherapie bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt mehr myocardial salvage erreichen kann, als die Kombination aus Fibrinolyse und Abciximab.

VII Literaturverzeichnis

AIMS Trial Study Group. Effect of intravenous APSAC on mortality after acute Myocardial infarction: Preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. Lancet 1988; 1:545-549

Angioplasty substudy investigators. The global use of strategies to open occluded coronary arteries in acute coronary syndromes (GUSTO IIb). A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1997; 336:1621-1628

Antman E, Giugliano P, Gibson CM, McCabe C, Coussement P, Kleiman N, Vahanian A, Adgey A, Menown I, Rupprecht HJ, Van der Wieken R, Van de Werf F, Braunwald E. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators. Circulation 1999; 99:2720-2732

Behrenbeck T, Pellikka PA, Huber KC, Bresnahan JF, Gersh BJ, Gibbons RJ. Primary angioplasty in myocardial infarction: assessment of improved myocardial perfusion with technetium-99m-isonitrite. J Am Coll Cardiol 1991; 17:365-372

Bertolino G, Noris P, Previtali M, Gamba G, Ferrario M, Montani M, Balduini CL. Platelet function after in vivo and in vitro treatment with thrombolytic agents. Am J Cardiol. 1992; 69:457-461

Black AJ, Namay DL, Niederman AL, Lembo NJ, Roubin GS, Douglas JS, King SB. Tear or dissection after coronary angioplasty: morphologic correlates of an ischemic complication. Circulation 1998; 79:103

Bode C, Smalling RW, Berg G, Burnett C, Lorch G, Kalbfleisch JM, Chernoff R, Christie LG, Feldman RL, Seals AA, Weaver WD. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. The RAPID II Investigators. Circulation. 1996 Sep 1;94(5):891-8.

Braunwald E. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival. Should the paradigm be expanded? Circulation 1989; 79:441-444

Bundesamt für Statistik. Online-Report vom 07.09.2000: Todesursachenstatistik 1995 bis 1998 der Bundesrepublik Deutschland.
<http://www.statistik-bund.de/basis/d/gesu/gesutab3.htm>

Burns RJ, Gibbons RJ, Roberts RS, Tadros SS, Miller TD, Foster G, Yusuf S. LV function and infarct size predict six-month mortality post MI treated with by thrombolysis. Circulation 1996; 94(suool.I): I-655. Abstract.

Califf RM, White HD, Van de Werf F, Sadowski Z, Armstrong PW, Vahanian A, Simoons ML, Simes RJ, Lee KL, Topol EJ. One-year results from the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) Trial.

Circulation 1996; 94:1233-1238

Califf RM, Fortin DF, Tenaglia AN, Sane DC. Clinical risks of thrombolytic therapy. J Am Coll Cardiol. 1992; 69:12A-20A

Califf RM. Glycoprotein IIb/IIIa blockade and thrombolytics: early lessons from the SPEED and GUSTO IV trials.

Am Heart J 1999; 138:S12-25

Canby RC, Silber S, Pohost GM. Relations of the myocardial imaging agents ^{99m}Tc-MIBI and ²⁰¹Tl to myocardial blood flow in a canine model of myocardial ischemic insult.

Circulation 1990; 81:289-296

Castellino FJ. A unique enzyme-protein substrate modifier reaction: plasmin/streptokinase interaction.

Trends in Biochemical Science 4; 1979 :1-5

Chareonthaitawee P, Christian TF, Hirose K, Gibbons RJ, Rumberger JA. The relationship of infarct size with the extent of left ventricular remodeling following myocardial infarction.

J Am Coll Cardiol 1995; 25:567-573

Christian TF, Behrenbeck T, Pellikka PA, Huber KC, Chesebro JH, Gibbons RJ. Mismatch of left ventricular function and perfusion with Tc-99m-isonitrile following reperfusion therapy for acute myocardial infarctions: identification of myocardial stunning and hyperkinesia.

J Am Coll Cardiol 1990; 16:1632-1638

Christian TG, Behrenbeck t, Gersh BJ, Gibbons RJ. Relation of left ventricular volume and function over one year after acute myocardial infarction to infarct size determined by technetium-99m-sestamibi.

J Am Coll Cardiol 1991; 68:21-26

Christian TF, Gitter MJ, Miller TD, Gibbons RJ. Prospective identification of myocardial stunning using technetium-99m sestamibi-based measurements of infarct size.

J Am Coll Cardiol 1997; 30:1633-1640

Collen D, Lijnen HR: The fibrinolytic system in man: an overview. In Collen D, Lijnen HR, Verstraete M (eds): Thrombolysis: Biological and Therapeutic Properties of New Thrombolytic Agents. p.I. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1985

Coller BS. Platelets and thrombolytic therapy.

N Engl J Med 1990; 322: 33-42

Coller BS. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor as conjunctive therapy for coronary artery thrombolysis.

Coron Art Dis 1992;3:1016-29

Coller BS. GPIIb/IIIa antagonists: pathophysiologic and therapeutic insights from Studies of c7E3 Fab.

Thromb Haemost 1997; 78:730-735

Coukell AJ, Markham A. Clopidogrel.
Drugs 1997; 745-750

Dairns J, Hirsch J, Lewis HJ, Resnekov L, Theroux P. Antithrombotic agents in
Coronary artery disease.
Chest. 1989; 95:456S-418S

Dakik HA, Howell JF, Lawrie GM, Espada R, Weilbaecher DG. Assessment of
myocardial viability with ^{99m}Tc sestamibi tomography before coronary bypass graft
surgery: correlation with histopathology and postoperative improvement in cardiac
function.
Circulation 1997; 96:2892-2898

De Jaegere PP, Arnold AA, Balk AH, Simoons ML. Intracranial hemorrhage in
Association with thrombolytic therapy: incidence and clinical predictive factors.
J Am Coll Cardiol. 1992; 19:289-294

de Lemos JA, Antman EM, Gibson CM, McCabe CH, Giugliano GP, Murphy SA,
Coulter SA, Anderson K, Scherer J, Frey MJ, Van der Wieken R, Van de Werf A,
Braunwald E. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in
ST-elevation myocardial infarction.
Observations from the TIMI 14 trial.
Circulation 2000; 101:239-243

Edwards WD: Pathology of myocardial infarction and reperfusion.
In: Gersh BJ, Rahimtoola SH, eds. Acute Myocardial Infarction.
Chapman & Hall, 1996:16-50

Elashof JD. Query Advisor Version 3.0 User`s Guide.
Los Angeles: Statistical Solutions, 1999:15.1-15.20

Erbel R, Pop T, Henrichs KJ. Percutaneous transluminal coronary angioplasty
after thrombolytic therapy: A prospective randomized trial.
J Am Coll Cardiol 1986; 8:485-495

Estudio Multicentrico Estreptoquinasa Republicas de Americas del Sur (EMERAS).
Randomized trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial
infarction.
Lancet 1993; 342:767-772

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

Falk E, Shan PK, Fuster V: Coronary plaque disruption.
Circulation 1995; 92:657-671

Feiring AJ, Johnson MR, Kioschos JM, Kirchner PT, Marcus ML, White CW. The
importance of the determination of the myocardial area at risk in the evaluation of the
outcome of acute myocardial infarction in patients.
Circulation 1987; 75, No.5, 980-987

Fibrinolytic therapy trialists` (FTT) collaborative group. Indications for fibrinolytic Therapy in suspected acute myocardial infarction: Collaborative overview of early Mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 Patients.

Lancet 1994; 343:311-322

Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond D, Teirstein PS, Fish RD, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shaknovich A, Hirshfeld J, Bailey S, Ellis S, Rake R, Goldberg S, The Stent Restenosis Study Investigators A randomized comparison of coronary-sten placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease.

N Engl J Med 1994; 331:496-501

Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 8.Auflage
Urban & Fischer Verlag München Jena 2001: 555-580

Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes.

N Engl J Med 1992; 326:242-250, 310-318

Galli S, Trabattoni D, de Cesare NB, Loaldi A. Comparison of anticoagulation, Combined ticlopidine and aspirin, and aspirin alone therapy following coronary stenting.

Circulation 1996; 94(suppl.):I-684.

Gawaz, M: Das Blutplättchen.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1999

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

Circulation 1996; 93:229-37

Gawaz M, Neumann FJ, Dickfeld T, Reiningger A, Adelsberger H, Gebhardt A, Schömig A. Vitronectin receptor mediates platelet adhesion to the luminal aspect of endothelial cells. Implications for reperfusion in acute myocardial infarction.

Circulation 1997; 96:1809-1818

Gibbons FJ, Verani MS, Behrenbeck T, Pellikka PA, O`Connor MK, Mahmarian JJ, Chesebro JH, Wackers FJ. Feasibility of tomographic ^{99m}Tc-hexakis-2-methoxy-2-isonitrile imaging for the assessment of myocardial area at risk and the effect of treatment in acute myocardial infarction.

Circulation 1989; 80:1277-1286

Gibbons RJ, Miller TD, Christian TF. Infarct Size Measured by Single Photon Emission Computed Tomographic Imaging With ^{99m}Tc-Sestamibi: A Measure of the Efficacy of Therapy in Acute Myocardial Infarction.

Circulation 2000; 101:101-108

Gold HK, Coller BS, Yasuda T, Saito T, Fallon JT, Guerrero JL, Leinbach RC, Ziskind AA, Collen D. Rapid and sustained coronary artery recanalization with combined bolus injection of recombinant tissue-type plasminogen activator and monoclonal antiplatelet GP IIb/IIIa antibody in a canine preparation.

Circulation 1988; 77:670-677

Gordon PC, Gibson CM, Cohen DJ. Mechanism of restenosis and redilatation within coronary stents : Quantitative angiographic assessment
J Am Coll Cardiol 1993; 21:1166-1174

Gruppo Italiano Per Lo Studio Della Sopravvivenza Nell' Infarto Miocardico. GISSI-2: A factorial randomized trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction.
Lancet 1990; 336:65-71

Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: Application for acute myocardial infarction.
Am J Cardiol 1984; 53:117C-121C

Hudson MP, Greenbaum AB, Harrington RA, Ohman EM. Use of glycoprotein IIb/IIIa inhibition plus fibrinolysis in acute myocardial infarction.
J Thromb Thrombolysis 1999; 7:241-245

ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2.
Lancet 1988; 2:349

ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3: A Randomized comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction.
Lancet 1992; 339:753-770

Jeong MH, Owen WG, Srivatsa SS, Staab ME, Sangiorgi G, Stewart M, Holmes DR jr, Schwartz TS. Platelets are the primary component of acute stent thrombosis.
J Invas Cardiol 1995; 7:11A. Abstract.

Johnson AJ, McCarty WR. The lysis of artificially induced intravascular clots in man by intravenous infusion of streptokinase.
J Clin Invest 1959;38:1627-1643

Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schühlen H, Neumann FJ, Fleckenstein M, Pfafferott C, Seyfarth M, Schömig A. Intracoronary stenting and angiographic results. Strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial.
Circulation 2001; 103:2816-21

Kawasaki T, Sato K, Suzuki K, Sakai Y, Taniuchi Y, Kaku S, Yano S. Enhancement of tissue-type plasminogen activator-induced thrombolysis and prevention of reocclusion by combination with a humanized anti-glycoprotein IIb/IIIa monoclonal antibody, YM 337, in a rhesus monkey model of coronary thrombosis.
Thromb Haemost 1998; 79:663-667

Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials.
Lancet. 2003 Jan 4;361(9351):13-20. Review.

Kleiman NS, White, Ohman EM, Ross AM, Woodlief LH, Califf RM, Holmes DR, Bates JR, Pfisterer M, Vahanian A. Mortality within 24 hours of thrombolytic

For myocardial infarction: the importance of early reperfusion
Circulation 1994; 90:2658-2665

LATE Study Group. Late assessment of thrombolytic efficacy (LATE) study with
Alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction.
Lancet 1993; 342:759-766

Libby P. Molecular basis of the acute coronary syndromes
Circulation 1995; 91:2844-2850

Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ, Lincoff Ellis SG, Ducas J, Kramer JH, Kleiman
NS, Cohen EA, Booth JE, Sapp SK, Cabot CF, Topol EJ, Tchong JE, Talley JD,
Caramori PO, Burton JR, Kelly TA, Ivanc TB, The Evaluation of Platelet IIb/IIIa
Inhibition in Stenting Investigators. Complementary clinical benefits of
coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors.
Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in Stenting Investigators.
N Engl J Med 1999; 341:319-327

Maes AF, Borgers M, Flameng W, Nuyts JL, Ban de Werf F, Ausma JJ, Segeant P,
Mortelmans LA. Assessment of myocardial viability in chronic coronary artery
disease using technetium-99m sestamibi SPECT.
J Am Coll Cardiol 1997; 29:62-68

Magid DJ, Calonge BN, Rumsfeld JS, Canto JG, Frederick PD, Every NR, Barron HV;
National Registry of Myocardial Infarction 2 and 3 Investigators. Relation
between hospital primary angioplasty volume and mortality for patients with acute MI
treated with primary angioplasty vs thrombolytic therapy.
JAMA 2000; 284:3131-3138

Mark DB, Hlatky MA, Califf RM, Naylor CD, Lee KL, Armstrong PW, Barbash G,
White H, Simoons ML, Nelson CL, Clapp-Channing N, Knight JD, Harrell FE, Simes
J, Topol EJ. Cost effectiveness of thrombolytic therapy With tissue plasminogen
activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction.
N Engl J Med 1995; 332:1418-1424

Medrano R, Lowry RW, Young UB, Weibaecher DG, Michael LH, Afridi I, He ZX,
Mahmarijan JJ, Verani MS. Assessment of myocardial viability with ^{99m}Tc sestamibi in
patients undergoing cardiac transplantation.
Circulation 1996; 94:1010-1017

Meyer J, Merx W, Schmitz H, Erbel R, Kiesslich T, Dorr R, Lambertz H, Bethge C,
Krebs W, Bardos P, Minale C, messmer BJ, Effert S. Percutaneous transluminal
coronary angioplasty after intracoronary streptokinase in evolving acute myocardial
infarction.
Circulation 1982; 66:905-913

Michels KB, Yusuf S. Does PTCA in acute myocardial infarction affect mortality and
reinfarction rates? A quantitative overview (meta-analysis) of the randomized clinical
trials.
Circulation 1995; 91:476-485

Migrino RQ, Young JB, Ellis SG, White HD, Lundergan CF, Miller DP, Granger CB,
Ross AM, Califf RM, Topol EJ. End-systolic volume index at 90 to 180 minutes into
reperfusion therapy for acute myocardial infarction is a strong predictor of early and
late mortality. The Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary
Arteries (GUSTO)-I Angiographic Investigators.

Circulation. 1997 Jul 1;96(1):116-21.

Miller TD, Christian TF, Hopfenspirger MR, Hodge DO, Gersh BJ, Gibbons RJ. Infarct size after acute myocardial infarction measured quantitative tomographic ^{99m}Tc sestamibi imaging predicts subsequent mortality. Circulation 1995; 92:334-341

Miller TD, Hodge DO, Sutton JM, Grines CL, O'Keefe JH, DeWood MA, Okada RD, Fletcher WO, Gibbons RJ. Technetium-99m sestamibi infarct size predicts mortality Am J Cardiol 1998; 81:1491-1493

Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, Boulenc J-M, Morice M-C, Maillard L, Pansieri M, Choussat R, Pinton P, the ADMIRAL Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition with Coronary Stenting for Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med 2001; 344:1895-1903

Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: Implications for plaque rupture. Circulation 1994; 90 :775-778

Muller DWM, Topol EJ. Selection of patients with acute myocardial infarction for Thrombolytic therapy. Ann Intern Med 1990; 113:949-960

Nakagawa Y, Iwasaki Y, Kimura T, Tamura T, Yokoi H, Yokoi H, Hamasaki N, Nosaka H, Nobuyoshi M. Serial angiographic follow-up after successful direct angioplasty for acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1996; 78:980-984

Nekolla SG, Miethaner C, Nguyen N, Ziegler SI, Schwaiger M. Reproducibility of polar map generation and assessment of defect severity and tomography. Eur J Nucl Med 1998; 25:1313-1321

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 flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction. Circulation 1998; 98:2695-2701

Newby LK, Rutsch WR, Califf RM, Simoons ML, Aylward PE, Armstrong PW, Woodlief LH, Lee KL, Topol EJ, Van de Werf F. Time from symptom onset to treatment and outcomes after thrombolytic therapy. GUSTO-1 Investigators. J Am Coll Cardiol. 1996 Jun;27(7):1646-55.

O'Connor MK, Gibbons FJ, Juni JE, O'Keefe J Jr, Ali A. Quantitative myocardial SPECT for infarct sizing: feasibility of a multicenter trial evaluated using a cardiac phantom J Nucl Med 1995; 36:1130-1136

Okada RD, Glover D, Gaffney T, Williams S. Myocardial kinetics of technetium-^{99m}hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl-isonitrile. Circulation 1988; 77:491-498

O'Shea JC, Hafley GE, Greenberg S, Hasselbad V, Lorenz TJ, Kitt MM, Strony J,

Tcheng JE: ESPRIT Investigators (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy trial). Platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatide in coronary stent intervention: the ESPRIT trial: a randomized controlled trial.

JAMA 2001; 285:2468-2473

Ott I, Neumann FJ, Kenngott S, Gawaz M, Schömig A. Procoagulant inflammatory Responses of monocytes after direct balloon angioplasty in acute myocardial infarction.

Am J Cardiol 1998; 82:938-42

Papapietro SE, MacLean WA, Stanley AW Jr, Hess RG, Corley N, Arciniegas JG, Cooper TB. Percutaneous transluminal coronary angioplasty after intracoronary streptokinase in evolving acute myocardial infarction.

Am J Cardiol 1985; 55:48-53

Pepine CJ, Holmes DR, Block PC, Brinker JA, Mark DB, Mullins CE, Nissen SE, Topol EJ, Williams DO, Goldberg S, Hirshfeld JW, Serruys PW. ACC Expert Consensus Document: Coronary Artery Stents.

J Am Coll Cardiol 1996; 28:782-794

Puel Joffre F, Rousseau H, Guermonprez JL, Lancelin B, Morice MC, Valeix B, Imbert C, Bounhoure JP. Endo-prothesis auto-expansives dans le prevention des restenoses apres angioplastie transluminale.

Aarch Mal Cœur Vaiss 1987 ; 80 :1311-1312

Reimer KA, Jennings RB: The „wavefront phenom“ 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

Rossi P, Bolognese L, on behalf of Urokinase per via Sistemica nell` Infarto Miocardio (USIM) Collaborative Group. Comparison of intravenous urokinase plus heparin versus heparin alone in acute myocardial infarction.

Am J Cardiol 1991; 68:585-592

Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, Rapaport E, Riegel B, Russell RO, Smith EE 3rd, Weaver WD, Gibbons RJ, Alpert JS, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Gregoratos G, Ryan TJ, Smith SC Jr. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction).

J Am Coll Cardiol. 1999 Sep;34(3):890-911.

Schaefer, H.E.: The role of macrophages in atherosclerosis. In Schmalzl, F., D.Huhn , H. E. Schaefer: Haematology and Blood Transfusion. Vol. 27: Disorders of the Monocyte macrophage System.

Springer, Berlin 1981

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

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

N Engl J Med 1996; 334:1084-1089

Schömig A, Kastrati A, Dirschinger J, Mehilli J, Schricke U, Pache J, Martinoff S, Neumann F-J, Schwaiger M, The Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction.
N Engl J Med 2000; 343:385-391

Schröder R, Vöhringer H, Linderer T, Biamino G, Bruggemann T, Leitner EV. Follow-up after coronary arterial reperfusion with intravenous streptokinase in relation to residual myocardial infarct artery narrowings.
Am J Cardiol 1985; 55:313-317

Serruys PW, Wijns W, van den Brand M, Ribeiro V, Fioretti P, Simoons ML, Kooijman CJ, Reiber JH, Hugenholtz PG. Is transluminal coronary angioplasty mandatory after successful thrombolysis? Quantitative coronary angiographic study.
Br Heart J 1983; 40:257-265

Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF, Meier B, Goy JJ, Vogt P, Kappenberger L. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent.
N Engl J Med 1991; 324:13-17

Serruys P.W, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy J.J, van den Heuvel P, Delcan J, Morel M-a, The Benestent Study Group. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease.
N Engl J Med 1994; 331:489-495

Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre f, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty.
N Engl J Med 1987; 316:701-706

Simoons ML, Arnold AE, Betriu A, de Bono DP, Col J, Dougherty FC, von Essen R, Lambert H, Lubsen J, Meier B. Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: No beneficial effects of immediate PTCA.
Lancet 1988; 30; 1:197-203

Sinusas AJ, Trautman KA, Bergin JD, Watson DD, Ruiz M, Smith WH, Beller GA. Quantification of area at risk during coronary occlusion and degree of myocardial salvage after reperfusion using cardiac imaging with technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile.
Circulation 1990; 82:1424-1437

Shen WK, Khandhaeria BK, Edwards WD, Oh JK, Miller FA, Naessens JM, Tajik AJ. Value and limitations of two-dimensional echocardiography in predicting myocardial infarct size.
Am J Cardiol 1991; 68:1143-1149

Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, Morice MC, Costantini C, St Goar FG, Overlie PA, Popma JJ, McDonnell J, Jones D, O'Neill WW, Grines CL. Prospective, multicenter study of the safety and feasibility of primary stenting in acute myocardial infarction: in-hospital and 30-day results of the PAMI stent pilot trial. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Stent Pilot Trial Investigators.
J Am Coll Cardiol. 1998 Jan;31(1):23-30.

Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, Costantini C, Morice MC, Goar FG, Overlie PA, Popma JJ, McDonnell JA, Jones D, O'Neill WW, Grines CL for the PAMI Stent Pilot Trial Investigators. Clinical and Angiographic Follow-Up After Primary Stenting in Acute Myocardial Infarction.

Circulation 1999; 99:1548-1554

Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. A prospective, randomized trial comparing primary balloon angioplasty with or without abciximab to primary stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction: primary endpoint analysis from the CADILLAC trial.

Circulation 2000; 102 (suppl II): II-664 (abstr).

Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction.

Circulation 2000; 101:2788-2794

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 International Study Group. In-hospital mortality and clinical outcome of 20,891 Patients with suspected acute myocardial infarction randomized between alteplase and streptokinase with or without heparin.

Lancet 1990; 336:71-75

The ISAM Study Group. A prospective trial of intravenous urokinase in acute Myocardial infarction (ISAM). Mortality, morbidity, and infarct size at 21 days.

N Engl J Med 1986; 314:1465-1471

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

N Engl J Med 1993; 329:673-682

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

N Engl J Med 1993; 329:1615-1622

Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction: Drug Review

MedGenMed, January 2, 2002. © Medscape, Inc.

Tiefenbrunn AJ, Chandra NC, French WJ, Gore JM, Rogers WJ. Clinical experience with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2).

J Am Coll Cardiol 1998; 31:1240-1245

Topol EJ. Toward a new frontier in myocardial reperfusion therapy: emerging platelet preeminence.

Circulation 1998; 97:211-218

Topol EJ. Acute myocardial infarction: thrombolysis.

Heart 2000; 83:122-126

- Topol EJ. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction
With fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet
glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial
Lancet 2001; 357:1905-1914
- Udelson JE, Coleman PS, Meherall J, Pandian NG, Gomez AR, Griffith GL, Oates E,
Konstam MA. Predicting recovery of severe regional dysfunction: comparison of
resting scintigraphy with ²⁰¹Tl and ^{99m}Tc-sestamibi.
Circulation 1994; 89:2552-2561
- van Beusekom HMM, Whelan DM, Hofma SH. Stents but not balloon
angioplasty induce chronic neointimal permeability
Circulation 1996; 92(suppl):I-87. Abstract
- Vaughn DE, Vanhoutte E, Declerck PJ, Collen D: Streptokinase-induced platelet
activation: prevalence and mechanisms.
Circulation 1991; 84:84
- Verani MS, Jeroudi MO, Mahmarian JJ, Boyce TM, Borges-Neto S, Patel F, Bolli R.
Quantification of myocardial infarction during coronary occlusion and degree of
myocardial salvage after reperfusion using cardiac imaging with technetium-99m
hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile.
J Am Coll Cardiol 1988; 12:1573-1581
- Verstraete M, Tygat G, Amera A, Vermeylen J: Thrombolytic therapie with
streptokinase using a standard dosage.
Thromb Diath Haemorr 16 (suppl 21):494, 1966
- Waksman R, Shen Y, Ghazzi Z. Optimal balloon inflation pressures for stent
deployment and correlates of stent thrombosis and in-stent restenosis.
Circulation 1996; 94(suppl):I-258. Abstract.
- Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, Grines CL, Zijlstra F, Garcia E, Grinfeld L, Gibbons
RJ, Ribeiro EE, DeWood MA, Ribichini F. Comparison of primary coronary
angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a
quantitative review.
JAMA 1997; 278:2093-2098
- Wilcox RG, von der Lippe G, Olsson CG, Jensen G, Skene AM, Hampton JR. Trial of
tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction.
Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET).
Lancet 1988; 2:525-530
- Zahn R, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Wienbergen H, Seidl K, Bossaller C,
Buttner HJ, Gottwik M, Altmann E, Rosahl W, Senges J. Decreasing hospital mortality
between 1994 and 998 in patients with acute myocardial infarction treated with
primary angioplasty but not in patients treated with intravenous thrombolysis. Results
from the pooled data of the Macimal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction
(MITRA) Registry and the Myocardial Infarction Registry (MIR).
J Am Coll Cardiol 2000; 36:2064-2071
- Zijlstra Felix, Jan C.A., Menko-Jan de Boer, Stoffer Reiffers, Kor Miedema, Jan Paul
Ottervanger, Arnoud W.J. van't Hof, Harry Suryapranata.
Long-Term Benefit of Primary Angioplasty as compared with Thrombolytic Therapy
for Acute Myocardial Infarction
N Engl J Med 1999; 341:1413-1419

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Schricke U, Neverve J, Pache J, Martinoff S, Neumann F-J, Nekolla S, Blasini R, Seyfarth M, Schwaiger M, Schömig A.

Myocardial salvage after coronary stenting plus abciximab versus fibrinolysis plus abciximab in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial.

Lancet 2002; 359: 920-25

VIII Danksagung

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

Bei Herrn Professor Dr. med. Adnan Kastrati möchte ich mich für die Unterstützung in der statistischen Auswertung und Korrektur der Arbeit sehr herzlich bedanken.

Bei meiner persönlichen Betreuerin, Frau Dr. med. Julinda Mehilli möchte ich mich für die intensive Betreuung während dieser Zeit und für ihre Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit ganz besonders bedanken. Sie vermittelte mir die Grundlagen der Koronarangiographie und das Verständnis klinischer Studien. Neben ihrer klinischen Arbeit war sie immer eine freundliche und geduldige Ansprechpartnerin für alle meine Fragen.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Stentgruppe, vor allem Frau Holle und Frau Hösl, möchte ich für ihre freundliche und sehr hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung der Studie ganz herzlich danken.

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