

**I. MEDIZINISCHE KLINIK UND POLIKLINIK
DER TECHNISCHEN UNIVERSITÄT MÜNCHEN
KLINIKUM RECHTS DER ISAR
(DIREKTOR: UNIV.-PROF. DR. A. SCHÖMIG)**

**Randomisierter Vergleich von Stentimplantation versus
PTCA bei nicht lysefähigen Patienten mit akutem
Myokardinfarkt**

Doris Kitzbichler

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

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

Prüfer der Dissertation:

- 1. Priv. - Doz. Dr. J. Mehilli**
- 2. Univ. - Prof. Dr. A. Kastrati**

**Die Dissertation wurde am 04.03.2008 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 24.09.2008
angenommen.**

INHALTSVERZEICHNIS

1. ABKÜRZUNGEN.....	4
2. HINTERGRUND.....	5
2.1 Epidemiologie.....	5
2.2 Pathophysiologie des akuten Koronarsyndroms.....	5
2.3 Bedeutung und Limitationen der Lysetherapie.....	6
2.4 Mechanische Reperfusionstrategien (perkutane Koronarintervention) und additive antithrombozytäre Therapie.....	8
2.5 Gerettetes Myokard (myocardial salvage) als Studienendpunkt.....	10
2.6 Bedeutung von Tc 99m-Sestamibi in der kardialen Bildgebung.....	10
3. ZIELSETZUNG DER ARBEIT.....	13
4. METHODEN.....	13
4.1 Studienpopulation.....	13
4.2 Perkutane Koronarintervention.....	14
4.3 Begleitende medikamentöse Therapie.....	15
4.4 Szintigraphische Untersuchungsmethoden.....	15
4.5 Qualitative und quantitative angiographische Analyse.....	16
4.6 Definitionen.....	17
4.7 Studienendpunkte.....	19
4.8 Patienten follow-up.....	19
4.9 Statistische Analyse.....	20
5. ERGEBNISSE.....	21
5.1 Klinische Charakteristika der Patienten.....	21
5.2 Infarktcharakteristika.....	21
5.3 Angiographische und prozedurale Charakteristika.....	21

5.4	Gerettetes Myokard.....	22
5.5	Klinisches Ergebnis.....	23
6.	DISKUSSION.....	31
7.	ABSTRACT.....	35
8.	LITERATURVERZEICHNIS.....	36
9.	DANKSAGUNG.....	48
10.	LEBENS LAUF.....	49

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Klinische Charakteristika der Patienten.....	24
Tabelle 2:	Infarktcharakteristika.....	25
Tabelle 3:	Angiographische und prozedurale Charakteristika	26
Tabelle 4:	Szintigraphische Ergebnisse.....	27

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1:	Szintigraphische und linksventrikuläre angiographische Darstellungen vor und nach Intervention.....	28
Abbildung 2:	Salvage index bei verschiedenen Patientenuntergruppen und Unterschiede bezüglich des salvage index zwischen Stent-Gruppe und PTCA-Gruppe.....	29
Abbildung 3:	Gesamtmortalitätsrate während der ersten 6 Monate nach Randomisierung.....	30

1. ABKÜRZUNGEN

ACE-Hemmer	Angiotensin-converting-enzyme-Inhibitoren
CABG	Aortocoronare Bypass-Operation (coronary artery bypass grafting)
CI	Konfidenzintervall
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase MB Isoenzym
I.E.	Internationale Einheiten
INR	international normalized ratio
KHK	Koronare Herzerkrankung
LAD	left anterior descendens artery
LCx	Ramus circumflexus (left circumflex coronary artery)
LV	linker Ventrikel
MACE	Ungünstiges kardiovaskuläres Ereignis (major adverse cardiovascular event)
MI	Myokardinfarkt
MLD	Minimaler Lumendurchmesser (minimal lumen diameter)
NSTEMI	Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung (non ST-elevation myocardial infarction)
OR	odds ratio
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
RCA	Rechte Koronararterie
RD	Referenzdurchmesser (reference diameter)
SD	Standardabweichung
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction (Koronarflussklassifikation nach der TIMI-Research-Gruppe)

2. HINTERGRUND

2.1 Epidemiologie

In Deutschland erleiden jedes Jahr circa 280.000 Menschen einen akuten Myokardinfarkt. Für 80.000 Menschen verläuft dieser tödlich. Dank verbesserter Behandlungsmethoden hat die Krankenhaussterblichkeit in den letzten Jahrzehnten zwar leicht abgenommen, ein Drittel der Gesamtmortalität entfällt jedoch immer noch auf die Hospitalphase. Die restlichen zwei Drittel liegen zeitlich in der prähospitalen Phase (Hamm 2004). Insgesamt ist die koronare Herzkrankheit die häufigste Todesursache in den Industrieländern. In 25% der Fälle stellt der akute Myokardinfarkt die Erstmanifestation einer KHK dar (Herold 2006).

2.2 Pathophysiologie des akuten Koronarsyndroms

Unter akutem Koronarsyndrom werden die instabile Angina pectoris, der Nicht-Q-Wellen-Myokardinfarkt, der Q-Wellen- bzw. ST-Hebungsmyokardinfarkt und auch der plötzliche Herztod als erste und einzige Manifestation zusammengefasst.

Ein akutes Koronarsyndrom ist nahezu immer durch eine plötzliche Reduktion des koronaren Blutflusses in einem arteriosklerotisch veränderten Gefäß durch Thrombusbildung mit oder ohne begleitende Vasokonstriktion verursacht (Falk 1995).

Eine arteriosklerotische Plaque resultiert aus einer chronischen Entzündungsreaktion, sowie Wachstum, Degeneration, Nekrosebildung, Kalzifizierung und Thrombusbildung, an der u. a. Endothel, Monozyten bzw. Makrophagen und glatte Muskelzellen beteiligt sind (Falk 1995). Voraussetzung ist aber auch eine endotheliale Dysfunktion, die durch die bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren entsteht. Primär dringt LDL-Cholesterin in die Intima ein, was wiederum durch Ausschüttung von Adhäsionsmolekülen durch die Endothelzellen zur Einlagerung von Monozyten, die sich später in Makrophagen differenzieren, führt. Durch diese produzierte Zytokine (u. a. Tumornekrosefaktor α) werden glatte Muskelzellen (SMC) stimuliert. Dieser Plaquekern aus Lipiden, Makrophagen und Lymphozyten wird vom Gefäßlumen durch eine Schicht aus glatten Muskelzellen, der sog. fibrotischen Kappe, getrennt (Davies 2000).

Man unterscheidet stabile von instabilen oder vulnerablen Plaques, die charakterisiert sind durch niedrigen Gehalt an SMC und Matrix und hohen Anteil an Entzündungszellen und Lipiden (Davies 1996).

In beinahe 75% aller akuten Myokardinfarkte ist die Ursache eine Plaqueruptur oder –erosion einer instabilen Plaque und anschließende Thrombusbildung (Falk 1995). Dort, wo nach Plaqueruptur subendotheliale Strukturen freigelegt werden, kommt es zur Aktivierung, Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten über den Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor und es entsteht ein sog. „weißer“ Thrombus. Sekundär kommt es zur Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems über den Faktor VII und es entsteht letztendlich ein sog. „gemischter“ d. h. plättchen- und erythrozytenreicher Thrombus (Davies 1993). Der weitere Verlauf nach Bildung eines muralen Thrombus ist stark abhängig vom persistierenden anterograden Blutfluss im Bereich der Stenose.

Dies ist der entscheidende Unterschied zwischen instabiler Angina pectoris/Nicht-Q-Wellen-Infarkt (guter Blutfluss) und akutem ST-Hebungsinfarkt (schlechter Blutfluss, fortschreitende Thrombusbildung) (Davies 2000).

2.3 Bedeutung und Limitationen der Lysetherapie

Bekanntermaßen erhielten noch vor einigen Jahren weniger als 30% der Patienten mit akutem Myokardinfarkt eine Reperfusionstherapie (Barron 1998, Rogers 2000, Eagle 2002; Cragg 1991). Die große Gruppe der übrigen Patienten, die nicht mit spezifischen Therapien behandelt wurden, war mit einer fünffach höheren Mortalitätsrate behaftet (Cragg 1991). Im Zeitraum von 1990 bis 1999 ist in den USA die Anwendung der Thrombolyse stetig gesunken, gleichzeitig stieg der Einsatz der primären Koronarangioplastie (Rogers 2000).

Der Hauptgrund für die eingeschränkte Anwendung von Thrombolyse ist, dass mehr als 50% der Patienten mit akutem Myokardinfarkt als ungeeignet für diese Therapie erachtet werden. Hauptgründe dafür sind: fehlende ST-Hebung im Elektrokardiogramm, spätes Erscheinen der Patienten nach Beginn der Symptome in der Klinik und Kontraindikationen für eine Lysetherapie.

Dazu zählen ein(e) erlittener Schlaganfall vor weniger als 3 Monaten, aktive Blutung, kürzlich durchgemachtes Trauma oder großer chirurgischer Eingriff vor weniger als 1 Monat, nicht komprimierbare Punktion, dissezierendes Aortenaneurysma, vorbestehende Antikoagulation mit Marcumar, Kontraindikation gegen Heparin und schwerer unkontrollierbarer Hypertonus (Barron 1998, Eagle 2002, French 1996).

Des Weiteren existiert eine Reihe von relativen Kontraindikationen wie Pankreatitis, bestehende Thromben im linken Vorhof, infektiöse Endokarditis, diabetische Retinopathie oder Schwangerschaft, wobei das mögliche Risiko und der Nutzen der Behandlung abgeschätzt und für jeden Patienten individuell entschieden werden muss (French 1996).

Daten des National Registry of Myocardial Infarction 2 (Barron 1998) zeigen aber, dass 24% der Patienten, obwohl sie die Kriterien für eine Reperfusion, sei es mittels Lysetherapie oder primärer Koronarintervention, erfüllen, keine spezifische Therapie erhielten. Zu dieser Gruppe zählten vor allem Frauen, ältere Patienten, Patienten ohne thorakale Beschwerden und solche, die das höchste Risiko einer Krankenhaussterblichkeit trugen, also Diabetiker, Hypertoniker und Patienten mit kardialen Vorerkrankungen (Barron 1998). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch die Mitarbeiter des Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) und bestätigten, dass ein wesentlicher Anteil per definitionem reperusionsfähiger Patienten immer noch nicht diese Therapie erhält und zugleich Hochrisikopatienten darstellt (Eagle 2002).

Tatsächlich hat die Anwendung der Thrombolyse bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt ohne ST-Hebung und bei Patienten, die >12 Stunden nach Symptombeginn erschienen waren, keinen messbaren Nutzen gezeigt (FTT Collaborative Group 1994, LATE study, 1993, EMERAS Collaborative Group 1993, Ryan 1996). In der Patientengruppe mit einem Intervall >12 Stunden nach Schmerzbeginn betragen die Mortalitätsraten bis zu 21% (French 1996). Die häufigsten Todesursachen waren kardiogener Schock, kongestives Herzversagen und ventrikuläre Arrhythmien (French 1996).

Zusätzlich zeigte sich bei der Untersuchung von 302 Patienten mit einem Schmerzbeginn <12 Stunden der STOPAMI 1 und 2 Studien mit zunehmendem Zeitintervall eine deutliche Reduktion des durch eine Lysetherapie erreichbaren myocardial

salvage (Schühlen 2003). Dabei wurden drei Zeitintervalle Schmerzbeginn – Therapiebeginn festgelegt: <165 Minuten, 165 – 280 Minuten und >280 Minuten. Die mechanische Reperfusion war der Thrombolyse in allen Zeitintervallen überlegen und diese Überlegenheit vergrößerte sich bei gleichbleibendem myocardial salvage der Koronarintervention mit zunehmendem Intervall (Schühlen 2003).

Weil die Thrombolyse die einzige Reperfusionsoption war, die in spezifisch entwickelten Studien evaluiert wurde, wird der Ausdruck „nicht reperusionsfähig“ oft anstelle der korrekteren Bezeichnung „nicht lysefähig“ verwendet. Eine Studie über die Behandlung mit Enoxaparin und Tirofiban bei akutem Myokardinfarkt (TETAMI) hat ebenso keinen Nutzen in der Verwendung von Antithrombotika bei nicht lysefähigen Patienten gezeigt (Late-Breaking Clinical Trial Abstracts 2002). Obwohl Patienten, die als nicht lysefähig eingestuft werden, eine große Subgruppe mit besonders hohem Risiko (Cragg 1991, French 1996, Brown 1999) darstellen, sind sie in Studien bislang vernachlässigt worden. Sie werden weniger oft revaskularisiert und es gibt keine vergleichbaren spezifischen Behandlungsrichtlinien wie bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die momentan mit einer Lysetherapie behandelt werden (Ryan 1999). Diese Menschen haben vor allem ein schlechtes Langzeitergebnis, das nicht nur durch höheres Alter oder Schweregrad des Myokardinfarkts erklärt werden kann, und bedürfen einer weitergehenden Evaluierung.

2.4 Mechanische Reperusionsstrategien (perkutane Koronarintervention) und additive antithrombozytäre Therapie

Eine Reduktion der Mortalität ist das Hauptziel aller Therapieoptionen bei akutem Myokardinfarkt (AMI). Die Wiederherstellung des Koronarflusses führt zur Rettung des ischämischen Myokards und der Pumpleistung des Herzens. Dabei führt ein möglichst kleines Infarktareal zu besserer Pumpfunktion und niedrigerer Gesamtmortalität. Eine effiziente Möglichkeit zur Rekanalisation einer okkludierten Koronararterie, die sich in den letzten Jahren immer mehr durchsetzte, ist die mechanische Rekanalisation im Rahmen einer perkutanen Koronarintervention mit alleiniger Ballondilatation oder zusätzlicher Stentimplantation. Das Primärziel der invasiven Intervention ist die Sicherung der Diagnose. In mehr als 90% kann so eine thrombotisch verschlossene Koronararterie nachgewiesen werden (DeWood 1980).

Um mögliche peri- und postinterventionelle Komplikationen, insbesondere arterielle Thrombosen und Stentokklusionen zu minimieren, ist der Einsatz einer geeigneten additiven antithrombozytären Therapie unabdingbar.

Hier sind seit Jahren die sogenannten Thienopyridine, wie Ticlopidin und v. a. Clopidogrel, neben einer antithrombozytären Therapie mit Acetylsalicylsäure im Einsatz. Unter dieser kombinierten Antikoagulationstherapie konnte damals gegenüber des bis dato praktizierten Therapieregimes mit Heparin i. v., Acetylsalicylsäure und Phenprocoumon ein signifikanter Rückgang der Komplikationsrate bezüglich Blutungen und Stentokklusionen nachgewiesen werden (Schömig 1996). Aus diesem Grund wurde die Indikation einer Stentimplantation erweitert und wird nun seit Jahren auch bei akutem Myokardinfarkt eingesetzt.

Da es sich bei oben genannten bis dato verwendeten Substanzen um bereits seit Jahrzehnten existierende Medikamente handelte, war es nicht erstaunlich, dass die Forschung neuere, potentere Wirkstoffe entwickelte. Dazu zählen die Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten wie Abciximab.

Ende der neunziger Jahre kamen auch erste Studienergebnisse bezüglich der Wirksamkeit dieser Stoffgruppe heraus. Diese zeigten zum einen verbesserte Ergebnisse in der pharmakologischen Reperfusion, zum anderen konnten sehr positive Effekte nach Stentimplantation im akuten Myokardinfarkt nachgewiesen werden. So wird beschrieben, dass durch den Wirkstoffvertreter Abciximab die Koronarflussreserve im infarzierten Gebiet größer wurde, der epikardiale Blutfluss jedoch nicht. Die somit geschlussfolgerte erhöhte mikrovaskuläre Durchblutung führte nach Stentimplantation zu einer Verminderung der regionalen Wandbewegungsstörung und dadurch zu einer Verbesserung der globalen linksventrikulären Pumpfunktion (Neumann 1998).

In der Studie von Montalescot 2001 spiegelt sich diese Tatsache in einem signifikant besseren Ergebnis bezüglich eines nachgewiesenen TIMI 3-Flusses unter Abciximab sowohl direkt nach Intervention, als auch im 6 Monats-follow-up wider.

2.5 Myocardial salvage als Studienendpunkt

Zwischen 1990 und 1999 halbierte sich die Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei Infarktpatienten in den USA und die Krankenhaussterblichkeit sank auf 9,4%.

Der Hauptmechanismus, durch den die Reperfusion die Prognose dieser Patienten verbessert, ist die Rettung von gefährdetem Myokard (FTT Collaborative Group 1994).

Schühlen et. al. stellten 2003 in einer Studie über den prognostischen Wert des szintigraphisch bestimmten myocardial salvage fest, dass dieser ein sensitiver prognostischer Parameter bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und daher ein valider Endpunkt für Studien zu Reperusionsstrategien ist. Hier zeigte sich bei niedrigem erreichten myocardial salvage unabhängig von der angewendeten Reperfusionstherapie (Stenting plus abciximab, PTCA plus abciximab oder Thrombolyse mit Alteplase) eine signifikant höhere Mortalität für die Patienten.

2.6 Bedeutung von Tc 99m-Sestamibi in der kardialen Bildgebung

Die bildgebende Darstellung mittels myokardialer Perfusionsszintigraphie ist ein weit verbreitetes und sehr genaues nicht-invasives Verfahren, um eine koronare Herzkrankung (CAD) aufzudecken und um die Schwere und das Ausmaß eines Perforationsdefekts bei Patienten mit Koronararterienstenosen zu bestimmen.

Bis 1990 war Thallium-201 (Tl-201) der hauptsächlich für die Myokardszintigraphie verwendete Tracer. Wie Tl-201 verteilt sich Tc 99m-Sestamibi (Technetium-99m-methoxyisobutyl isonitrit, Cardiolite®) innerhalb des Myokards proportional zur Durchblutung (Okada 1988). Diese Tatsache stellt die Grundlage für die Verwendung dieser Substanzen für die myokardiale Perfusionsszintigraphie dar. Tc 99m-Sestamibi unterliegt nur minimalen Umverteilungsvorgängen (Okada 1988, Maublant 1988, Li 1990).

Das bedeutet, dass getrennte Tracerinjektionen für die Bildgebung in Ruhe und unter Belastung durchgeführt werden müssen. Außerdem bringt es den Vorteil eines flexiblen Zeitplans – die Untersuchungen unter Ruhe- und Belastungsbedingungen können sowohl am selben Tag oder an zwei verschiedenen Tagen und in beliebiger Reihenfolge durchgeführt werden. Da die Bildgebung nicht unmittelbar nach Belastung durchgeführt werden muss und auch nicht sollte, können die Patienten

außerhalb eines nuklearmedizinischen Zentrums belastet und mit Tc 99m-Sestamibi behandelt werden. Wegen seiner minimalen Umverteilung ist Tc 99m-Sestamibi besonders gut für die SPECT (single-photon-emission computed tomography) geeignet.

Schließlich stellt die Tatsache, dass mittels einer einzelnen Injektion eines Medikaments sowohl Myokardperfusion, als auch Ventrikelfunktion beurteilt werden können, einen einmaligen und extrem wichtigen Vorteil dar (Jones 1990). Auch funktionelle Parameter wie die Ejektionsfraktion unter Belastung und endsystolisches Volumen in Ruhe sind wichtige Prädiktoren für künftige kardiale Ereignisse.

Tc 99m-Sestamibi akkumuliert im Herzen proportional zur regionalen myokardialen Durchblutung (Okada 1988, Sinusas 1989, Li 1988). Wenn der Tracer erst eine Herzmuskelzelle erreicht hat, wird er bei normaler Funktion relativ stabil in den Mitochondrien gebunden und bleibt so in der Zelle (Maublant et al 1988, Piwnica-Worms 1990). Deshalb erfüllt dieser Tracer sämtliche Bedingungen, um hochwertige Aufnahmen mittels myokardialer Perfusionsszintigraphie zu liefern. Tc 99m-Sestamibi besitzt eine ideale Energie von 140 keV und erlaubt mit einer Halbwertszeit von 6 Stunden auch eine sichere Applikation höherer Dosen bis zu 30 mCi (1100 MBq) für einen durchschnittlich 70 kg schweren Patienten (Wackers et al 1989). Die effektive Halbwertszeit der Clearance aus dem Blut beträgt lediglich 2,1 Minuten (Wackers et al 1989). Die Hauptausscheidungsorgane stellen das hepatobiliäre System und die Nieren dar (Wackers et al 1989). Die höchsten Konzentrationen von Tc 99m-Sestamibi nach einer Ruheinjektion finden sich anfangs in der Gallenblase und Leber, gefolgt von Herz, Milz und schließlich Lunge (Wackers et al 1989).

Okada et al. untersuchten 1988 die Kinetik von Tc 99m-Sestamibi in Ruhe unter normalen Bedingungen und während Verschluss des Ramus circumflexus (LCx) an Herzmuskeln von Hunden. Man fand eine enge Beziehung zwischen initialer Tc 99m-Sestamibi Verteilung und regionaler myokardialer Durchblutung. Diese Studie und weitere (Sinusas 1989, Li 1988) zeigten, dass die Anreicherung von Tc 99m-Sestamibi proportional zur koronaren Durchblutung eine nicht-invasive Bestimmung der myokardialen Perfusion gewährleistet.

Bei der myokardialen Perfusionsszintigraphie mit Tc 99m-Sestamibi als verwendeten Tracer gibt es Unterschiede in der Retention bei ischämischen und infarzierten Herzmuskelzellen. Dieser Unterschied erlaubt eine Einschätzung des myokardialen Vitalitätsstatus bei fehlender oder stark reduzierter regionaler Kontraktionsfähigkeit. Es existieren zwei mögliche Zustandsformen: sogenanntes „stunning“ und „hibernating“ Myokard.

Stunning Myokard leitet sich ab vom englischen Ausdruck „stunned“, was soviel bedeutet wie „betäubt“. D. h. trotz normaler koronarer Durchblutung, die mittels Koronarangiographie oder Perfusionsszintigraphie bestätigt worden ist, bleibt nach schwerer Ischämie die Kontraktilität des betroffenen Herzmuskels für Tage bis Wochen vermindert, die Herzmuskelzelle befindet sich in einer Art kontraktionsfähigem „Betäubungszustand“ (Bolli 1992).

Verschiedene Studien zeigten, dass bei leichteren Ischämien im Gegensatz zu schweren, irreversiblen Schädigungen die Tc 99m-Sestamibi Aufnahme aufrechterhalten wurde (Meerdink 1990, Beanlands 1990). Diese Tatsache spiegelt sich auch in experimentellen Versuchen wider, in denen festgestellt wurde, dass in vitalem Myokard die sestamibi Anreicherung gewährleistet war, in nekrotischem Gewebe jedoch deutlich reduziert (Sinusas 1990, Freeman 1991).

Verani et al. fanden 1988 in Versuchen mit Hunden heraus, dass die Größe des szintigraphisch nachweisbaren Perfusionsdefekts während koronarem Verschluss mit der Größe des vom betroffenen Gefäß versorgten Herzmuskelareals, der gefährdeten Region, korrelierte. Die Bildgebung mit Tc 99m-Sestamibi während der Reperfusion zeigte einen kleineren Perfusionsdefekt, der mit der Größe des infarzierten Myokards in Korrelation stand. Die Differenz, also das Gebiet mit verbesserter Durchblutung nach Reperfusion, stellte das gerettete Myokard dar.

Der Begriff „hibernating myocard“ wurde von Rahimtoola 1985 geprägt und bezeichnet die Abnahme der Kontraktilität chronisch minderperfundierten Myokards, was zu einer chronischen linksventrikulären Dysfunktion führt. Dabei nimmt die Kontraktilität proportional zu Minderperfusion ab (Ross 1991). Aus Studien geht hervor, dass ein Tc 99m-Sestamibi uptake in hibernating Myokard in erster Linie eine persistierende schwache Koronararteriendurchblutung widerspiegelt (Sinusas 1989).

Die bisher beschriebenen Ergebnisse zeigen also, dass ein ischämisches Areal, in dem nach Reperfusion wieder eine erhöhte Tc 99m-Sestamibi Anreicherung stattfindet, dem geretteten Myokard entspricht.

3. ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Perkutane Koronarinterventionen sind der Thrombolyse bei lysefähigen Patienten mit akutem Myokardinfarkt überlegen (Weaver 1997, Schömig 2000, Kastrati 2002), aber man weiß immer noch nicht um ihre Bedeutung bei nicht lysefähigen Patienten.

Deshalb waren die Ziele dieser Studie zum einen, das Potenzial perkutaner Koronarinterventionen bezüglich der Rettung gefährdeten Myokards bei nicht lysefähigen Patienten mit akutem Myokardinfarkt zu evaluieren und zum anderen einzuschätzen, ob die Stentimplantation der konventionellen perkutanen transluminären Koronarangioplastie (PTCA) überlegen ist.

4. METHODEN

4.1 Studienpopulation

Im Zeitraum von Juli 1998 bis Februar 2002 wurden 611 Patienten in diese Studie eingeschlossen; 305 Patienten wurden nach einem randomisierten Schema der Stent-Gruppe und 306 der PTCA-Gruppe zugeteilt.

Die Studie umfasste alle Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die nicht lysefähig waren und in zwei Universitätskliniken (Deutsches Herzzentrum und 1. Medizinische Klinik des Klinikums rechts der Isar, München, Deutschland) zur Primärintervention aufgenommen wurden. Die Diagnose eines akuten Myokardinfarkts basierte auf mindestens zwei der folgenden Kriterien: dem Auftreten von thorakalen Beschwerden mit einer Dauer von mindestens 20 Minuten, typischen EKG-Veränderungen (ST-Hebung von $\geq 0,1$ mV in mindestens 2 Extremitätenableitungen bzw. $\geq 0,2$ mV in mindestens 2 Brustwandableitungen, pathologische Q-Wellen oder ein neu aufgetretener kompletter Linksschenkelblock) oder der Erhöhung der Kreatin-Kinase (CK) und ihrer MB-Isoenzyme auf mehr als das Doppelte der oberen Normgrenze.

Patienten wurden als nicht lysefähig eingestuft, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt war: Infarkt ohne ST-Hebung im EKG, Erscheinen des

Patienten nach mehr als 12 Stunden nach Auftreten von ersten Symptomen und sonstige Kontraindikationen für eine Thrombolyse, wie sie bereits vorher definiert wurden (Ryan 1996). Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, wenn sie die Klinik später als 48 Stunden nach Schmerzbeginn erreichten oder wenn sie ihre Einverständniserklärung für die Teilnahme an der Studie ablehnten. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München geprüft und genehmigt.

4.2 Perkutane Koronarintervention

Unmittelbar nach Diagnosestellung wurden die Patienten ins Herzkatheterlabor verlegt, wo eine Linksherzkatheteruntersuchung (linksventrikuläre Darstellung), gefolgt von einer Koronarangiographie, durchgeführt wurde. Unmittelbar nach der Entscheidung zur Durchführung einer perkutanen Koronarintervention teilte man die Patienten nach dem Zufallsprinzip auf. Nachdem die Patienten die Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie unterschrieben hatten, wurden sie mit Hilfe eines geschlossenen Umschlags nach einem computergesteuerten Randomisierungsschema einer der beiden Behandlungsstrategien, Stentimplantation oder alleinige PTCA, zugeordnet.

Die Implantation von Stents in der PTCA Gruppe war erlaubt, wenn das Resultat nach konventioneller Ballondilatation nicht optimal ausgefallen war (Thrombolyse bei Myokardinfarkt (TIMI)-Fluss < 3, große, progressive Dissektion oder signifikante verbliebene Thromben, verbliebene Residualstenose $\geq 50\%$).

Für die PTCA wurden konventionelle rapid-exchange Ballonkatheter verwendet. Ansonsten wurden das 7 mm lange, nicht artikulierte und das 15 mm lange, artikulierte Modell des Palmaz-Schatz-Stents (Johnson & Johnson, Warren, New Jersey, USA) benutzt (Schömig 1994, Schömig 1996).

Nach Entfernen des Ballonkatheters und des Führungsdrahtes wurde das endgültige Ergebnis der Stentimplantation unter Kontrastmittelkontrolle beurteilt. Die arterielle Schleuse wurde gezogen, sobald die partielle Thromboplastinzeit unter 60 Sekunden gefallen war, normalerweise innerhalb der ersten 3 Stunden nach der Intervention (Schömig 1994).

Eine manuelle Kompression der Punktionsstelle erfolgte bis zur lokalen Hämostase (mindestens 30 Minuten). Danach wurde ein Druckverband angelegt (Schömig 1994, Schömig 1996).

4.3 Begleitende medikamentöse Therapie

Nachdem die Diagnose gestellt und bevor die Herzkatheteruntersuchung durchgeführt wurde, erhielten alle Patienten 500 mg Acetylsalicylsäure und eine intravenöse Gabe von 1000 MBq Tc 99m-Sestamibi für die szintigraphische Basisuntersuchung.

Alle Patienten ohne Kontraindikationen wurden mit abciximab (Reopro®, Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland), in Form eines Bolus von 0,25 mg/kg Körpergewicht, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion mit 0,125 µg/kg/Minute über 12 Stunden und 60 U/kg Heparin (bis maximal 5000 U) behandelt. In der Patientenuntergruppe mit Kontraindikationen für Thrombolyse wurde abciximab gegeben, wenn viel thrombotisches Material auftrat oder es zu suboptimalen Ergebnissen der Intervention kam. Die postinterventionelle antithrombotische Therapie erfolgte mit zweimal täglich 250 mg Ticlopidin (anfänglicher Studienabschnitt) oder 75 mg Clopidogrel für mindestens 4 Wochen und zweimal täglich 100 mg Acetylsalicylsäure auf Dauer. Aufsättigungsdosierungen (loading doses) von Ticlopidin und Clopidogrel wurden nicht gegeben. Betablocker, Nitrate, ACE-Hemmer, Diuretika und Lipidsenker wurden nach klinischer Indikation verabreicht.

4.4 Szintigraphische Untersuchungsmethoden

Eine Single-Photonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) wurde innerhalb von 6 bis 8 Stunden nach der Injektion von 1000 MBq Technetium Tc 99m-Sestamibi durchgeführt. Die nachfolgende szintigraphische Untersuchung erfolgte 7 bis 14 Tage nach der Behandlung nach dem gleichen Protokoll wie in der initialen Untersuchung: Dabei wurden Multihead Kamerasysteme mit LEHR-Kollimatoren (low energy-, high resolution) verwendet (Schömig 2000). Die Bilder wurden damit in einer 64-zu-64 Matrix mit einer Aquisitionszeit von 40 Sekunden pro Bild angefertigt (Schömig 2000). Eine spezielle Software erzeugte dann transversale Schnitte

(Schömig 2000). Mit Hilfe besonderer Messverfahren wurde die relative Verteilung der radioaktiven Aktivität des zuvor injizierten Tc 99m-Sestamibi, und damit indirekt die Perfusion, über den gesamten linken Ventrikel wie auf einer Landkarte dargestellt (Nekolla 1998). Jede dieser „polar maps“ wurde auf ihren eigenen Maximalwert geeicht. Die Größe des Perfusionsdefekts wurde so unter Verwendung eines Grenzwertes von 50 %, der von früheren Studien abgeleitet wurde, bestimmt (Gibbons 1989, O'Connor et al 1995).

Alle Messungen wurden von Untersuchern der nuklearmedizinischen Klinik in Unkenntnis der erfolgten Therapie durchgeführt. Es wurde der initiale Perfusionsdefekt in der ersten Untersuchung vor der Reperfusionstherapie und die endgültige Infarktgröße (Perfusionsdefekt bei follow up Studien nach 7 bis 14 Tagen) gemessen. Die Differenz zwischen diesen beiden Parametern zeigte das Ausmaß des geretteten Myokards (myocardial salvage). Initialer Perfusionsdefekt, Infarktgröße und Ausmaß des geretteten Myokards wurden in Form eines Prozentsatzes des linken Ventrikels angegeben. Der Rettungsindex wurde als das Verhältnis des geretteten Myokards (in % des linken Ventrikels) zu dem initialen Perfusionsdefekt (in % des linken Ventrikels) berechnet. Die durchschnittlichen Messabweichungen der Defektgröße bei einem Untersucher bzw. verschiedenen Untersuchern der nuklearmedizinischen Abteilung lagen bei $2\pm 3\%$, entsprechend $2\pm 3\%$ des linken Ventrikels.

4.5 Qualitative und quantitative angiographische Analyse

Die qualitative und quantitative Evaluierung der digitalen Angiogramme erfolgte anschließend in der angiographischen Abteilung. Der Grad der koronaren anterograden Perfusion distal einer Stenose vor und nach einer Intervention wurde gemäß der Koronarflussklassifikation nach der Thrombolysis in Myocardial Infarction Research-Gruppe (TIMI Study Group 1985) evaluiert. Eine rasche anterograde Füllung des terminalen Koronararteriensegments durch eine Läsion zeigt einen höheren koronaren Perfusionsgrad, TIMI-Fluss Grad 3, an. Wohingegen ein TIMI-Fluss Grad 0 oder 1 keine oder eine minimal vorhandene Perfusion anzeigt. Ein totaler Verschluss wurde als chronisch bezeichnet, wenn er älter als 3 Monate war (Brustschmerzanamnese oder vorangegangene Koronarangiographie).

Die Messungen der quantitativen angiographischen Parameter vor und nach der Intervention erfolgten mit Hilfe des computergestützten automatischen Konturerkennungsprogramms CMS der Firma Medis Medical Imaging Systems (Nuenen, Niederlande). Für die quantitative Auswertung der zu analysierenden Koronarsegmente wurden jeweils die enddiastolischen Aufnahmen der Läsionen auf dem Basisangiogramm, nach abgeschlossener, erfolgreicher Stentimplantation und zum Zeitpunkt der Kontrollkoronarangiographie nach 6 Monaten, sowie die Aufnahme des größten Dilatationsballons bei maximalem Ballondruck ausgewählt.

Gemessen wurden der minimale Lumendiameter der Läsion (MLD), der interpolierte Referenzdiameter des nicht stenosierten Gefäßabschnittes (RD; bestimmt durch einen mittleren Wert zwischen proximalem und distalem Gefäßdurchmesser), die Diameterstenose der Läsion in Prozent (DS) und die Länge der Läsion (Abstand zwischen dem proximalen und distalen Ende der Läsion). Außerdem wurde der Diameter des maximal dilatierten Ballons während der Intervention bestimmt.

4.6 Definitionen

Die Definition eines ungünstigen kardiovaskulären Ereignisses (MACE) beinhaltet: 1.) den Tod kardialer Genese oder als Folge der Intervention, 2.) den nicht fatalen Myokardinfarkt oder 3.) die erneute Revaskularisation im Bereich der Zielläsion, entweder durch eine erneute PTCA oder durch eine aortokoronare Bypassoperation, 4.) den Schlaganfall und 5.) größere Blutungskomplikationen.

Der Reinfarkt wurde definiert als typische Thoraxschmerzen, neu aufgetretene ST-Strecken-Hebungen und einer Erhöhung der Kreatinkinase um mindestens die Hälfte des Vorwerts, wobei bei mindestens zwei Blutentnahmen Werte ≥ 240 U/l erreicht werden mussten.

Die Diagnose eines Schlaganfalls als akutes neurologisches Ereignis von mindestens 24 Stunden Dauer mit fokalen Symptomen, die nicht anders erklärbar sind, wurde mittels einer Computertomographie oder einer Magnetresonanztomographie des Schädels bestätigt. Diese Diagnose umfasste nach den GUSTO-Kriterien (The GUSTO Investigators 1993) primär hämorrhagische Schlaganfälle (eingeschlossen zerebrale Blutungen und subdurale Hämatome), sowie sekundär einblutende, rein ischämische und auch Apoplexe unklarer Genese. Größere Blutungskomplikationen waren definiert als jede Blutung, bei der eine Bluttransfusion nötig wurde oder bei der

es zu einem Hämoglobinabfall von mindestens 5 g/dl kam. Kardiale Komplikationen wurden während des gesamten Follow-up-Zeitraums dokumentiert.

Die Diagnose einer Stentokklusion basierte immer auf einer, wegen klinischer Symptome oder routinemäßig durchgeführten, Koronarangiographie mit Nachweis einer vorhandenen Stenose von $\geq 30\%$ und eines TIMI-Flusses Grad 0 oder Grad 1 nach der Koronarflussklassifikation der TIMI Research Group (The TIMI Research Group 1988). Als binäre Restenose wurde eine Diameterstenose von $\geq 50\%$ in der Zielläsion bei der Kontrollangiographie definiert.

Zur Charakterisierung der Studienpopulation wurden folgende Definitionen verwendet:

Als Rauchen wurde nach den WHO-Kriterien jede gerauchte Zigarette in den letzten sechs Monaten betrachtet. Als Ex-Rauchen, wenn mindestens sechs Monate vor Studieneinschluss aufgehört wurde zu rauchen und als Nichtraucher, wenn seit mindestens zehn Jahren nicht (mehr) Zigaretten geraucht wurden.

Hypercholesterinämie wurde definiert als ein dokumentierter Plasmacholesterinwert von über 240 mg/dl. Informationen über eine Erkrankung an Diabetes mellitus lieferten die vergangene Krankheitsgeschichte der Patienten, die Tatsache, dass sie mit Insulin oder oralen Antidiabetika, oder aufgrund mindestens zweimalig erhöhter Nüchternblutglukosewerte (>140 mg/dl) diätetisch behandelt worden 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.

4.7 Studienendpunkte

Der **primäre Endpunkt** der Studie war der myokardiale Rettungsindex (= salvage index als prozentualer Anteil des initialen Perfusionsdefekts, der durch die Reperfusionstherapie gerettet wurde) – bestimmt mittels Tc 99m-Sestamibi-Szintigraphie nach 14 Tagen.

Sekundärer Endpunkt der Studie war die Mortalität während der ersten 6 Monate nach Randomisierung. Weitere ungünstige kardiovaskuläre Ereignisse, die evaluiert wurden, waren Tod, Reinfarkt, Schlaganfall oder größere Blutungskomplikationen. Andere Ereignisse, wie Re-PTCA oder Notwendigkeit einer aortokoronaren Bypassoperation, wurden ebenso während der ersten sechs Monate dokumentiert.

4.8 Patienten follow-up

Während des Krankenhausaufenthaltes wurden die Kreatinkinase und ihre MB Isoenzyme, Hämoglobin und die Thrombozytenzahl vor dem Eingriff und 8, 16 und 24 Stunden danach und dann täglich bestimmt. Ebenso wurde täglich ein EKG angefertigt. Am Folgetag nach Intervention erfolgte routinemäßig eine Duplexsonographie der Punktionsstelle zum Ausschluß von Gefäßkomplikationen.

Nach der Entlassung erfolgte die Erfassung des klinischen Status mittels einer telefonischen Befragung nach 30 Tagen und mittels einer Kontrollkoronarangiographie nach 6 Monaten oder wann immer der Patient typische Beschwerden angab.

4.9 Statistische Analyse

Die Anzahl der für die Studie benötigten Patienten basierte auf einer Schätzung. Die Gruppengröße ergab sich aus einer vorangegangenen Stichprobe für den primären Endpunkt, nämlich den durch die Reperfusion erreichten Rettungsindex. Auf der Basis früherer Erfahrungen wurde ein erreichbarer Rettungsindex von $0,50 \pm 0,39$ in der Stentgruppe erwartet. Unter der Annahme, dass der salvage index in der PTCA Gruppe 0,40 betragen würde, kalkulierte sich eine Patientenzahl von 240 Patienten für jeden Arm. Die Studie wurde so geplant, dass sie mit einer Wahrscheinlichkeit von 80% einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapieoptionen aufzeigte. Der α -Wert wurde auf 0,05 festgelegt (Zahn 2001). Aufgrund nicht auszuschließender Unvollständigkeit der szintigraphischen Untersuchungen wurden insgesamt 611 Patienten in diese Studie eingeschlossen.

Die Daten wurden als Median (25., 75. Perzentile), als absolute Zahl oder als Prozentwert angegeben. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test nach Fisher (immer wenn ein Zellenwert <5 erwartet wurde) für kategorische Zahlen und dem nichtparametrischen Wilcoxon Test für kontinuierliche Zahlen ausgewertet. Die Überlebensstatistik wurde unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode erstellt. Unterschiede bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden mit dem Log-Rang-Test auf ihre Signifikanz beurteilt. Unterschiede wurden als statistisch signifikant bewertet, wenn die betreffenden p-Werte unter 0,05 lagen. Alle Analysen erfolgten auf einer Intention-to-treat-Basis. Gemäß des gleichen Prinzips wurde der primäre Studienendpunkt in vorher festgelegten Untergruppen analysiert. Diese definierten sich durch den Grund der Nichtlysefähigkeit, Vorhandensein eines Erstinfarkts, Infarktlokalisierung und komplettes Fehlen eines anterograden Flusses im infarktbezogenen Koronargefäß in der präinterventionellen Angiographie.

5. ERGEBNISSE

5.1 Klinische Charakteristika der Patienten

Im Zeitraum von Juli 1998 bis Februar 2002 wurden 611 Patienten in diese Studie eingeschlossen. 305 Patienten wurden randomisiert der Stent-Gruppe und 306 der PTCA-Gruppe zugeteilt.

Tabelle 1 zeigt die demographischen Daten der Patienten, kardiovaskuläre Risikofaktoren und die Vorgeschichte der Patienten, die in den beiden Gruppen vergleichbar waren. Lediglich der Anteil der Raucher war in der PTCA-Gruppe mit 38,2% etwas höher als in der Stent-Gruppe. Das Durchschnittsalter aller untersuchten Patienten beider Arme lag bei 64 Jahren. Der Frauenanteil betrug jeweils weniger als 30 Prozent.

5.2 Infarktcharakteristika

Tabelle 2 zeigt die Infarktcharakteristika der Patienten, die ebenfalls vergleichbar waren. Ebenso zeigte sich in der Killip-Klassifikation kein signifikanter Unterschied. Ungefähr 8% der Patienten waren in der Klasse Killip IV. Zusätzlich zeigte das Aufnahme-EKG der Patienten, die mit zeitlicher Verzögerung in die Klinik kamen, in 3,3% einen Linksschenkelblock, eine pathologische Q-Welle in 25,3% und eine ST-Hebung in 71,4% der Fälle. 11,8% dieser Patienten hatten bei Aufnahme anhaltende Beschwerden.

In der Gruppe der Patienten, die ausschließlich mit einer PTCA behandelt wurden, lag der Anteil der Lateralwandinfarkte mit 15,4% leicht über dem der Stentgruppe. Stentpatienten präsentierten sich durchschnittlich 13 Stunden, Patienten der PTCA-Gruppe 11,5 Stunden nach Schmerzbeginn im Krankenhaus. Als häufigstes Ausschlusskriterium für eine Lysetherapie stellte sich in der Stentgruppe eine fehlende ST-Streckenhebung heraus, gefolgt von einer zu späten Ankunft in der Klinik, die wiederum die führende Kontraindikation in der PTCA-Gruppe darstellte.

5.3 Angiographische und prozedurale Charakteristika

Die angiographischen und prozeduralen Daten, die in **Tabelle 3** zu sehen sind, waren ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich. Unterschiede gab es bei den

verfahrenstechnischen Variablen: Die Patienten der Stent-Gruppe wurden mit einem höheren Ballondruck und einem größeren Ballon-Gefäß-Quotienten behandelt – mit einem größeren endgültigen, angiographisch nachweisbaren Lumendurchmesser als in der PTCA-Gruppe. Die Implantation eines oder mehrerer Stents war bei 30,4% der Patienten in der PTCA-Gruppe notwendig, durchschnittlich 90% aller Patienten erhielten Abciximab (57,9% der 121 nicht lysefähigen Patienten und 98,3% der Patientengruppe mit Infarkt ohne ST-Hebung oder einer Ankunft in der Klinik >12 Stunden nach Symptombeginn). Es gab keine signifikanten Unterschiede im erreichten TIMI- Fluss nach der Intervention.

5.4 Gerettetes Myokard

Szintigraphische Untersuchungen, die eine Bestimmung des salvage index, des primären Studienendpunkts, ermöglichten, wurden bei 501 Patienten (82% der gesamten Studienpopulation) erreicht. **Abbildung 1** zeigt das Beispiel einer erfolgreichen Reperfusion eines 69-jährigen Patienten mit szintigraphischen und angiographischen Darstellungen vor und 10 Tage nach der Intervention.

Die szintigraphischen Ergebnisse sind in **Tabelle 4** zu sehen. Der initiale Perfusionsdefekt, die endgültige Infarktgröße und das Ausmaß des geretteten Myokards war zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar. Nach durchschnittlich 9 Tagen erfolgte in beiden Gruppen eine weitere szintigraphische Untersuchung zur Evaluierung des erreichten Ergebnisses. Insgesamt konnte ein salvage index von 0,53 [25., 75. Perzentile: 0,27, 0,84] mittels primären koronaren Interventionen erreicht werden. Der salvage index betrug 0,54 [0,29, 0,87] in der Stent-Gruppe und 0,50 [0,26, 0,82] in der PTCA-Gruppe ($p=0,20$).

Als der salvage index gemäß Protokoll analysiert wurde, beispielsweise nach Ausschluss der Patienten, die nicht die zufällig zugeteilte Therapie erhalten haben, lag dieser bei 0,54 [0,27, 0,87] in der Stent-Gruppe und bei 0,53 [0,27, 0,83] in der PTCA-Gruppe ($p=0,50$). Als der salvage index auf der Basis der tatsächlich erhaltenen Behandlung errechnet wurde, lag er bei 0,52 [0,26, 0,86] unter den Patienten, die einen Stent erhalten hatten, und bei 0,53 [0,27, 0,83] unter den Patienten der PTCA-Gruppe ($p=0,98$).

Abbildung 2 zeigt, dass die mechanische Rekanalisation eine wesentliche Rettung gefährdeten Myokards bei allen untersuchten Patientengruppen (z. B. Patienten mit verschiedenen Ursachen für einen Ausschluss von einer Lysetherapie, Patienten mit/ ohne vorangegangene(n) Infarkte(n), Lokalisation des Infarktes, TIMI-Fluss vor der Intervention) liefert, ohne messbare Überlegenheit des Stentingverfahrens gegenüber der PTCA.

5.5 Klinisches Ergebnis

Während der ersten 30 Tage nach Randomisierung starben 17 Patienten in der Stent-Gruppe (5,6%) und 15 Patienten in der PTCA-Gruppe (4,9%) ($p=0,71$). Während dieser Periode zeigten 6 Patienten der Stentgruppe (2,0%) und 4 Patienten der PTCA-Gruppe (1,3%) einen angiographisch dokumentierten Verschluss des Zielgefäßes ($p=0,75$, exakter Fisher-Test).

Größere Blutungen wurden bei 4 der Stent-Patienten (1,3%) und 6 der PTCA-Patienten (2,0%) beobachtet ($p=0,76$, exakter Fisher-Test).

Während der ersten 6 Monate nach der Randomisierung starben 8,2% der Patienten aus der Stent-Gruppe und 9,2% aus der PTCA-Gruppe, bei einem relativen Risiko von 0,90 [95% Konfidenzintervall, 0,52-1,54], $p=0,69$.

Abbildung 3 zeigt die 6-Monats-Überlebensraten beider Gruppen. Das kombinierte Auftreten von Tod oder neuerlichem Myokardinfarkt lag bei 10,5% in jeder Gruppe. 6 Patienten (3 in jeder Gruppe) erlitten einen Schlaganfall, der bei 5 Patienten ischämischen und bei einem Patienten hämorrhagischen Ursprungs war.

Zusätzlich erhielten 2,3% der Patienten der Stent-Gruppe und 2,0% der PTCA-Gruppe einen aorto-coronaren Bypass ($p=0,77$); eine Re-PTCA wurde bei 8,2% der Stentpatienten und bei 10,5% der PTCA-Patienten durchgeführt ($p=0,34$).

Tabelle 1: Klinische Charakteristika der Patienten

	Stent (n=305)	PTCA (n=306)	p-Wert
Alter, in Jahren	63.5 [54.2, 73.1]	64.1 [52.8, 73.8]	0.92
Frauen, %	27.5	25.8	0.63
Arterielle Hypertonie, %	70.8	68.0	0.44
Diabetes mellitus, %	23.0	19.9	0.36
- insulinpflichtig, %	5.6	4.9	0.71
Aktuelle Raucher, %	32.8	38.2	0.16
Cholesterinspiegel, mg/dl	202 [170, 238]	199 [176, 232]	0.62
Früherer Myokardinfarkt, %	14.4	16.7	0.44
Frühere Koronarintervention, %	14.4	12.1	0.39

Alter und Cholesterinspiegel als Mittelwert [25., 75. Perzentile], alle anderen Daten in Prozent (%).

Tabelle 2: Infarktcharakteristika

	Stent (n=305)	PTCA (n=306)	p-Wert
Infarktlokalisierung, %			0.58
- anterior	42.0	40.5	
- inferior	45.5	44.1	
- lateral	12.5	15.4	
ST-Hebung bei Ankunft, %	57.7	62.1	0.27
Killip Klasse, %			0.63
- I	68.9	70.3	
- II	18.7	19.3	
- III	4.5	2.6	
- IV	7.9	7.8	
Zeit Symptombeginn bis Ankunft im Krankenhaus, Stunden (Time to admission)	12.7 [4.5, 21.0]	11.5 [4.3, 22.9]	0.88
Ursachen für Ausschluss von einer Lyse, %			0.48
- NSTEMI	42.3	37.9	
- Zeitintervall >12 Stunden	39.3	40.8	
- Kontraindikation	18.4	21.3	

Time to admission als Mittelwert [25., 75. Perzentile], alle anderen Daten in Prozent (%).

Tabelle 3: Angiographische und prozedurale Charakteristika

	Stent (n=305)	PTCA (n=306)	p-Wert
Mehrgefäßerkrankung, %	67.2	65.4	0.63
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, %	53 [43, 62]	53 [43, 64]	0.65
Läsionslokalisierung, %			0.84
- LAD	42.3	42.2	
- LCx	22.0	24.5	
- RCA	31.8	29.1	
- ACVB	3.9	4.2	
Initialer TIMI Fluss, %			0.34
- 0	55.4	60.1	
- 1	7.5	7.8	
- 2	19.1	19.3	
- 3	18.0	12.8	
Referenzdurchmesser, mm	2.9 [2.6, 3.3]	2.9 [2.5, 3.3]	0.39
MLD vor Intervention, mm	0 [0, 0.6]	0 [0, 0.5]	0.58
Zeit Ankunft bis Intervention, min (Time door-to-balloon)	100 [82, 122]	102 [84, 120]	0.99
Maximaler Ballondruck, atm	12 [12, 14]	10 [8, 12]	<0.001
Ballon-Gefäß-Quotient	1.1 [1.0, 1.2]	1.0 [1.0, 1.1]	<0.001
MLD nach Intervention, mm	2.8 [2.5, 3.1]	2.3 [1.8, 2.7]	<0.001
Behandlung mit initial (randomisiert) zugeleiteter Intervention, %	95.4	69.6	<0.001
Abciximab, %	89.2	91.5	0.33
Postinterventioneller TIMI Fluss, %			0.44
- 0	1.6	3.3	
- 1	1.7	1.3	
- 2	6.9	8.8	
- 3	89.8	86.6	

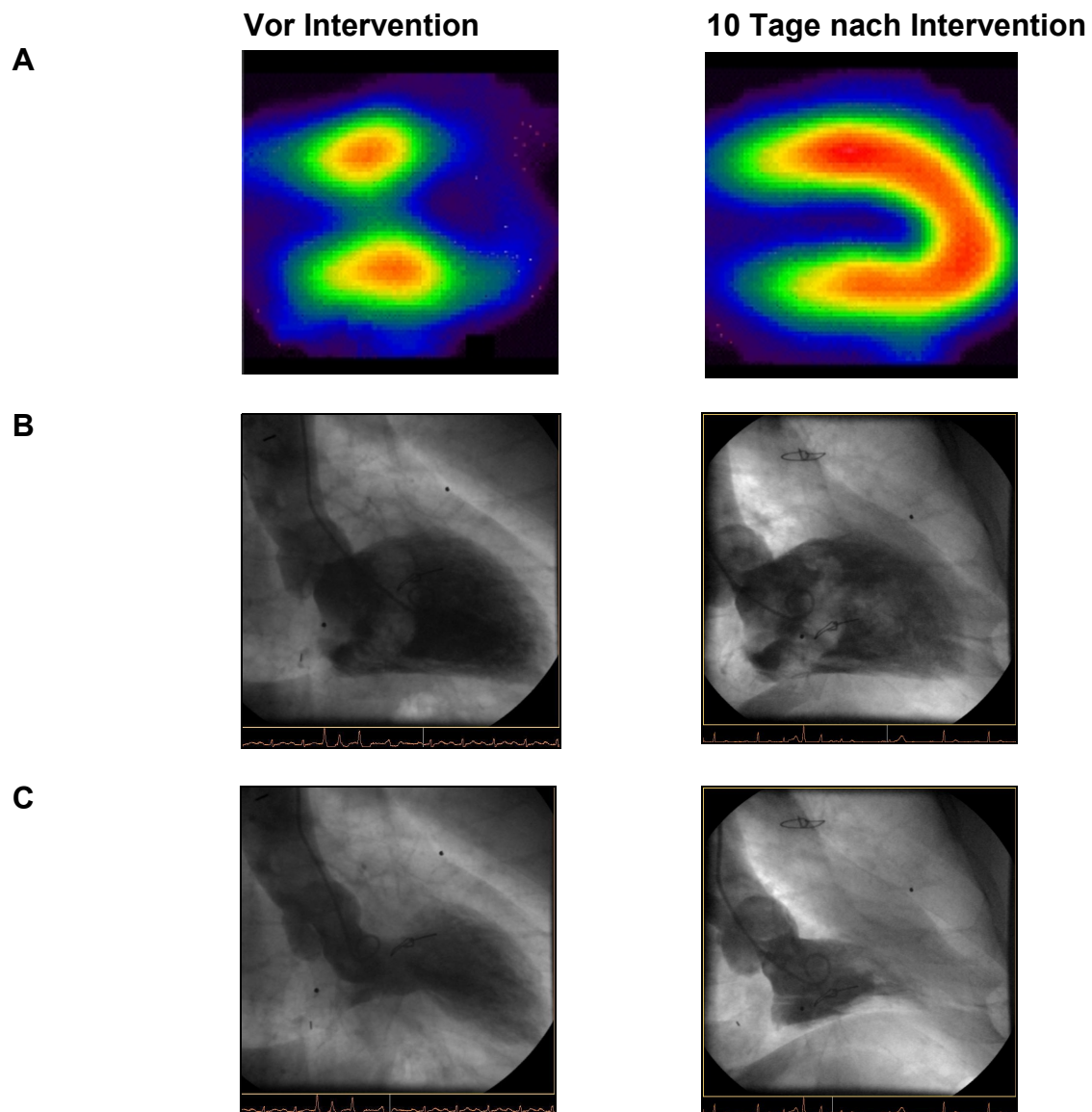
Daten als Mittelwert [25., 75. Perzentile] oder in Prozent (%). LAD=left anterior descending coronary artery; LCx=left circumflex coronary artery; MLD=minimal lumen diameter. RCA=right coronary artery; TIMI=Thrombolysis In Myocardial Infarction.

Tabelle 4: Szintigraphische Ergebnisse

	Stent (n=250)	PTCA (n=251)	p-Wert
Initialer Perfusionsdefekt, % des LV	20.0 [13, 36.8]	23.0 [13.0, 39.0]	0.34
Zeit bis zum szintigraphischen follow-up, Tage	9 [7, 11]	9 [7, 12]	0.64
Endgültige Infarktgröße, % des LV	8.0 [1.4, 18]	9.4 [3.0, 23.0]	0.10
Ausmaß des geretteten Myokards, % des LV	10.0 [5.0, 19.0]	10.0 [4.0, 20.3]	0.82
Salvage index	0.54 [0.29, 0.87]	0.50 [0.26, 0.82]	0.20

Daten als Mittelwert [25., 75. Perzentile]. LV, linker Ventrikel.

Abbildung 1: Szintigraphische und linksventrikuläre angiographische Darstellungen vor und nach Intervention



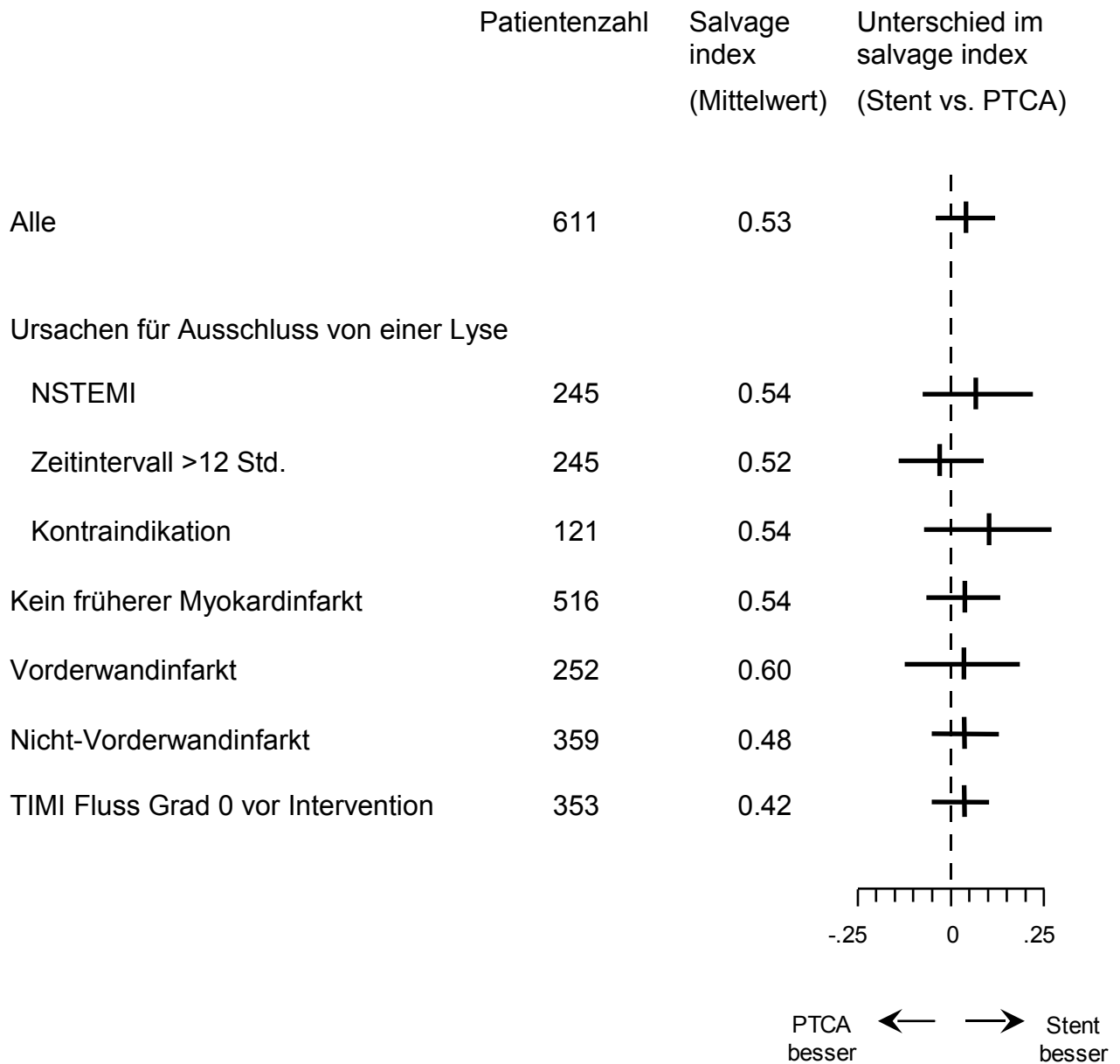
Szintigraphische und linksventrikuläre angiographische Bilder eines 69 jährigen Patienten, der 16 Stunden nach Auftreten der Symptome eines akuten Myokardinfarkts mit einem Stent versorgt worden war.

A) Vertikaler Längsschnitt einer Tc 99m-Sestamibi-Szintigraphie.

B) Enddiastolisches Ventrikulogramm (RAO 30°)

C) Endsystolisches Ventrikulogramm (RAO 30°)

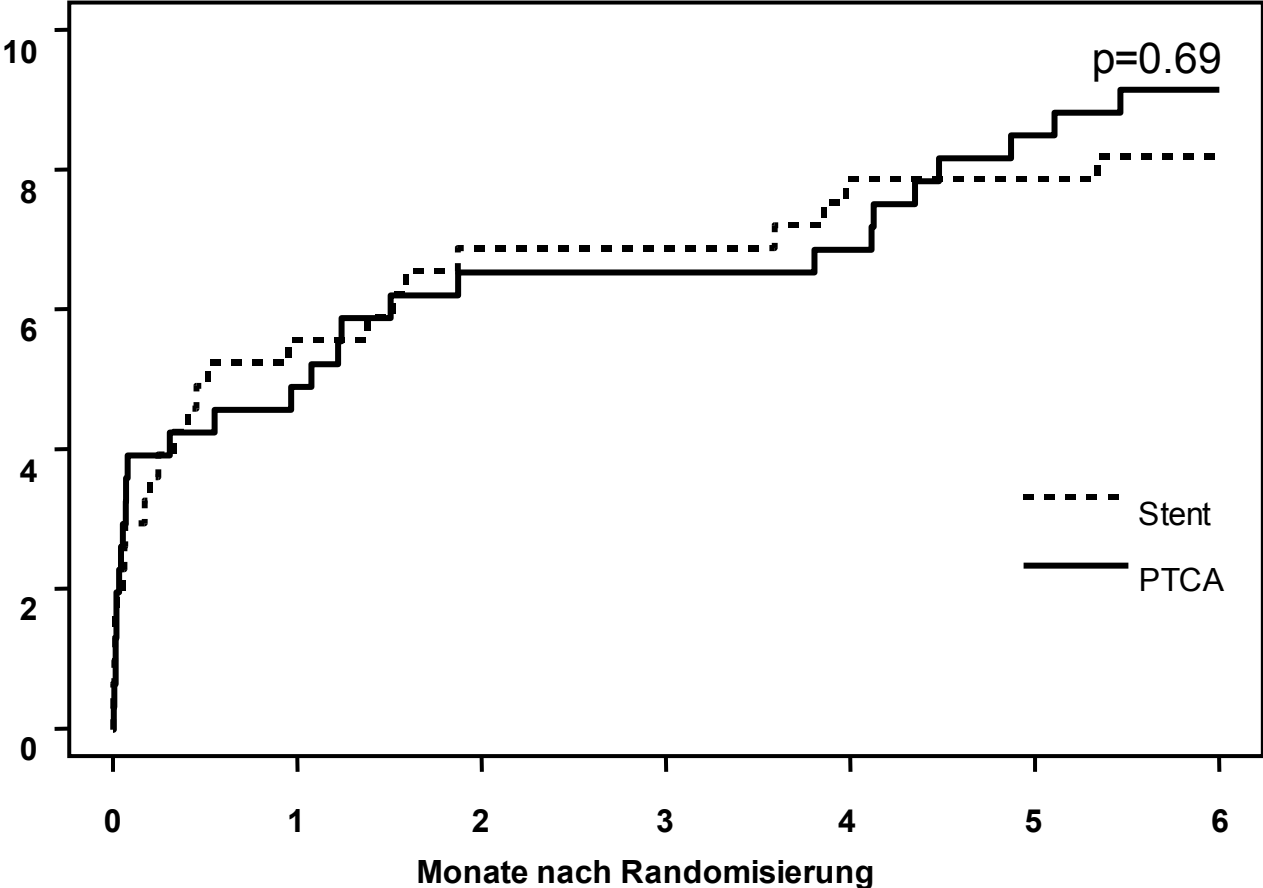
Abbildung 2: Salvage index bei verschiedenen Patientenuntergruppen und Unterschiede bezüglich des salvage index zwischen Stent-Gruppe und PTCA-Gruppe



Die Abbildung zeigt den erzielten salvage index in unterschiedlichen Untergruppen und die Unterschiede im salvage index zwischen Stent Gruppe und PTCA Gruppe. Die horizontalen Linien zeigen das 95% Konfidenzintervall an.

Abbildung 3: Gesamtmortalitätsrate während der ersten 6 Monate nach Randomisierung

Gesamtmortalitätsrate (%)



Die Kurven zeigen die Mortalität während der ersten 6 Monate nach Randomisierung.

6. DISKUSSION

Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die gegenwärtig als nicht reperfusionsfähig/lysefähig eingestuft worden waren, wurde der myocardial salvage nach primärer perkutaner Koronarintervention, sprich Stenting und PTCA, bestimmt. Das Hauptergebnis dieser Studie ist, dass perkutane Koronarinterventionen bei der untersuchten Patientengruppe eine beträchtliche Rettung gefährdeten Myokards ermöglichen, ohne dass ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden evaluierten Methoden, Stenting und PTCA, besteht.

Der Großteil der Patienten mit akutem Myokardinfarkt wird als ungeeignet für eine Thrombolyse eingestuft und bekommt deswegen nicht die Möglichkeit einer frühzeitigen Reperfusion geboten (McCullough 1998, Cohen 2002). Für diese (ungeeigneten) Patienten kann das signifikante Folgen haben (Behar 1996). Obwohl eine Vielzahl von Gründen für das Nichtdurchführen einer Reperfusion, höheres Lebensalter und weibliches Geschlecht eingeschlossen, aufgedeckt wurden (Cohen 2002), sind die von aktuellen Richtlinien zugelassenen Hauptgegenkriterien das Fehlen einer ST-Streckenhebung im Aufnahme-EKG, Kontraindikationen für eine thrombolytische Therapie und eine Zeitspanne > 12 Stunden nach Symptombeginn (Ryan 1999).

Die optimale Behandlungsstrategie bei Infarktpatienten ohne ST-Streckenhebung war das Thema einer seit langer Zeit bestehenden Diskussion (Yarlagadda 2002). Jedoch hat sich in jüngster Zeit zunehmend die Überlegenheit von perkutanen Koronarinterventionen gegenüber konservativen Behandlungsstrategien herausgestellt (FRISC Investigators 1999, Cannon 2001, Fox 2002). Obwohl niemand den Benefit primärer Koronarinterventionen bei nicht lysefähigen Patienten mit akutem Myokardinfarkt in Frage stellen wird, haben sich bislang keine spezifischen Studien dieser Patientengruppe gewidmet.

In einer im Jahr 2002 erschienenen randomisierten Studie erhielten Patienten, die nicht lysefähig waren, eine perkutane Koronarintervention und wurden registriert. Allerdings wurden keine klinischen Ergebnisse zu diesen Patienten dokumentiert (Aversano 2002). Diese nun durchgeführte prospektive randomisierte Studie zeigt das beträchtliche Potenzial einer interventionellen Strategie hinsichtlich der Rettung gefährdeten Myokards bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt ohne ST-

Streckenhebung oder mit Kontraindikationen für eine thrombolytische Behandlung. Beide Verfahren, Stenting und konventionelle Ballonangioplastie kombiniert mit dem Glycoprotein IIb/IIIa-Inhibitor Abciximab lieferten in der Mehrheit der Fälle einen vergleichbaren myocardial salvage und eine vergleichbare 6 Monats-Überlebensrate bei den untersuchten Patienten.

Zwei vor einigen Jahren veröffentlichte Studien verglichen Stentimplantation mit PTCA bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt mit ST-Hebung (Grines 1999, Stone 2002). Diese beiden Studien fanden keinen signifikanten Unterschied bei der 6-Monats-Mortalität zwischen den zwei unterschiedlichen Behandlungsstrategien. Allerdings war die Stentimplantation mit einer signifikanten Reduktion einer erforderlichen Reintervention verbunden (Grines 1999, Stone 2002). In der aktuell vorliegenden Studie konnten wir lediglich einen Trend zu einer niedrigeren Inzidenz einer Re-PTCA innerhalb von sechs Monaten in der Stent-Gruppe beobachten. Dass sich kein größerer Unterschied zu Gunsten des Stentings in unserer Studie zeigte, kann durch den großzügigeren Einsatz von zusätzlichen Stents in der PTCA-Gruppe erklärt werden (30,4% verglichen mit 14% bis 18% in den beiden vorangegangenen Studien (Grines 1999, Stone 2002).

Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die erst nach einem Zeitintervall von >12 Stunden nach Symptombeginn im Krankenhaus ankommen, stellen ein relevantes medizinisches Problem dar, nicht nur wegen ihrer großen Anzahl (Barron 1998, Eagle 2002), sondern auch bezüglich des dramatischen Versagens der gängigsten Reperfusionstherapie, der Lyse, unter diesen Bedingungen (LATE study 1993, EMERAS Collaborative Group 1993). Die relativ wenigen vorhandenen Daten über die Rolle von perkutanen Koronarinterventionen bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und verspäteter Ankunft im Krankenhaus stammten meist von Beobachtungsstudien (Cohen 2002).

Bei einer Serie von 139 Patienten, die 6 bis 48 Stunden nach Schmerzbeginn in der Klinik vorstellig wurden, war eine erfolgreiche primäre koronare Ballonangioplastie im Vergleich zu gescheiterten Eingriffen mit einer niedrigeren Mortalität assoziiert (Zahn 2001). In einer deutschen Studie wurden 94 von 848 Patienten mit akutem Myokardinfarkt und einem verspäteten Erscheinen von > 12 Stunden in der Klinik mit einer primären Ballonangioplastie behandelt, was mit einer signifikanten Abnahme der

Krankenhaussterblichkeit assoziiert war im Vergleich zu den Patienten, die keine Reperfusionstherapie erhalten haben (Bode 1996).

Ähnliche Ergebnisse wurden auch vom National Registry of Myocardial Infarction berichtet: Bei Patienten, die spät im Krankenhaus ankamen, war bei den Patienten, die frühzeitig invasiv behandelt wurden, die Krankenhaussterblichkeit niedriger als bei denen, die eine konservative Therapie erhielten (Steg 1998). In beiden oben zitierten Studien war man jedoch in der Entscheidung, primäre Koronarinterventionen durchzuführen, voreingenommen: Die Patienten, die invasiv behandelt wurden, hatten ein günstigeres Risikoprofil als die, die konservativ behandelt wurden (Bode 1996, Steg 1998).

In einer prospektiven randomisierten Studie wurden 201 nicht lysefähige Patienten mit akutem Myokardinfarkt per Zufall zwei initialen Behandlungsstrategien zugeteilt: invasiv und medikamentös (McCullough 1998). Die invasive Strategie führte in 58% der Fälle zu einer unmittelbaren Revaskularisierung, während 37% der medikamentös behandelten Fälle aufgrund eines wiederholten ischämischen Ereignisses während des Krankenhausaufenthaltes ebenfalls eine frühzeitige Revaskularisierung benötigten (McCullough 1998). Nach einem Median von 21 Monaten ergab sich kein signifikant unterschiedliches Ergebnis bezüglich der Endpunkte Re-Infarkt und Gesamtmortalität zwischen den beiden Gruppen. Dabei wurden aber keine separaten Daten zum klinischen Outcome der 93 Patienten mit einem Symptombeginn von >6 Stunden berichtet (McCullough 1998).

Deshalb liefert die vorliegende Arbeit Ergebnisse, welche helfen könnten, die Lücke vorangegangener Beobachtungen über die Behandlung des akuten Myokardinfarkts zu schließen: nämlich Ergebnisse zu Patienten mit einem verspäteten Eintreffen in der Klinik. Sowohl primäres Stenting als auch die Ballonangioplastie wurden bei dieser Patientengruppe mit einem erwähnenswerten und vergleichbaren myocardial salvage belohnt.

Obwohl diese Studie keine Kontrollgruppe einschloss, bestehend aus einer anderen Behandlungsstrategie als perkutane Koronarinterventionen, so unterstützen die Ergebnisse nachhaltig den Einsatz einer primär invasiven Vorgehensweise bei der Behandlung von Patienten mit akutem Myokardinfarkt und einer Ankunft in der Klinik mit einem Intervall von > 12 Stunden seit Beginn der Symptome.

Die Gründe für die Überlegenheit der interventionellen Strategie über die Lysetherapie, wie schon anhand von früheren Daten vermutet (Topol 2000), sollten in der unterschiedlichen Zeitabhängigkeit der Effektivität dieser beiden Methoden bei der Wiederherstellung der myokardialen Durchblutung gesucht werden. Frühere Studien haben gezeigt, dass die Möglichkeit der Lyse eine vollständige epikardiale Durchblutung wiederherzustellen in dem Maße signifikant sinkt, wie das Zeitintervall bis zur Ankunft des Patienten in der Klinik wächst (Roe 2001, Brodie 1998).

Primäre perkutane Interventionen können nicht nur bei Patienten, die sich frühzeitig nach Symptombeginn vorstellen einen hohen Prozentsatz an vollständiger Wiederherstellung der epikardialen Durchblutung erzielen (Schömig 1996). Ebenso kann ein zusätzlicher positiver Beitrag von Abciximab zu den ohnehin günstigen Ergebnissen bei verspätet eintreffenden Patienten nicht ausgeschlossen werden (Nekolla 1998).

Zwei klinische Studien zeigten eine Reduzierung ischämischer Komplikationen nach Einsatz von Abciximab als zusätzliche Therapie zur koronaren Stentimplantierung bei akutem Myokardinfarkt (Neumann 2000, Montalescot 2001). Andere Untersucher wiederum konnten keinen signifikanten klinischen Benefit durch Abciximab bei Infarktpatienten, die eine perkutane Koronarintervention erhielten, finden (Stone 2002).

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der aktuellen Studie, dass die große Gruppe von Infarktpatienten, die nach konventionellen Richtlinien als ungeeignet für eine Lyse gelten, in hohem Maße von primären perkutanen Koronarinterventionen profitieren können. Wenn man innerhalb des interventionellen Vorgehens Stenting mit Ballonangioplastie vergleicht, scheint der Benefit ähnlich zu sein.

7. ABSTRACT

Hintergrund. Man weiß nicht, ob Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die als nicht lysefähig gelten, von primären Koronarinterventionen profitieren. Bei diesen Patienten wurde das „gerettete Myokard“, das durch eine Reperfusion mit Koronarinterventionen erreicht wurde, bestimmt und es wurde Stenting versus PTCA verglichen.

Methoden. 611 Patienten wurden in diese randomisierte Studie eingeschlossen: 305 Patienten wurden der Stent-Gruppe zugeteilt, 306 Patienten wurden mit einer Ballonangioplastie versorgt. Gründe für eine Lyseunfähigkeit waren das Fehlen einer ST-Segment Erhöhung im Elektrokardiogramm (40%), spätes Erscheinen der Patienten > 12 Stunden nach Symptombeginn (40%) und Kontraindikationen für eine Thrombolyse (20%). Zwei szintigraphische Untersuchungen mit Tc 99m-Sestamibi wurden zu Beginn und 7 bis 14 Tage postinterventionell durchgeführt, was die Berechnung des primären Endpunkts, des salvage index (Anteil des initialen Perfusionsdefekts, der durch die Reperfusion gerettet wurde), ermöglichte. Der sekundäre Endpunkt war die Mortalität innerhalb 6 Monate nach Randomisierung.

Ergebnisse. Ein beträchtlicher myocardial salvage wurde sowohl durch Stenting, als auch durch Ballonangioplastie erreicht. Bei den Patienten, die einen Stent erhalten hatten, lag der Median des salvage index bei 0,54 [25. und 75. Perzentile, 0,29 und 0,87] im Vergleich mit einem Median von 0,50 [25. und 75. Perzentile, 0,26 und 0,82] in der Patientengruppe, die eine Ballonangioplastie erhalten hatte ($p=0,20$). Der Median der endgültigen Infarktgröße in der Stentgruppe war 8,0% des linken Ventrikels [25. und 75. Perzentile, 1,4% und 18%], im Vergleich mit einem Median von 9,4% des linken Ventrikels [25. und 75. Perzentile, 3,0% und 23,0%] in der PTCA-Gruppe ($p=0,10$). Die Mortalität nach 6 Monaten betrug 8,2% in der Stent-Gruppe und 9,2% in der PTCA-Gruppe ($p=0,69$).

Schlussfolgerung. Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die gegenwärtig anhand konventioneller Richtlinien als nicht lysefähig eingestuft werden, können in großem Maße von primären perkutanen Koronarinterventionen profitieren. Beim Vergleich der Stentimplantation mit dem PTCA-Verfahren wird ein ähnlich großer Benefit erreicht.

8. LITERATURVERZEICHNIS

A

Aversano T, Aversano LT, Passamani E, Knatterud GL, Terrin ML, Williams DO, Forman SA. Thrombolytic therapy vs primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction in patients presenting to hospitals without on-site cardiac surgery: a randomised controlled trial. *JAMA* 2002;287:1943-51.

B

Barron HV, Bowlby LJ, Breen T, Rogers WJ, Canto JG, Zhang Y, Tiefenbrunn AJ, Weaver WD. Use of reperfusion therapy for acute myocardial infarction in the United States: data from the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Circulation* 1998; 97:1150-6.

Beanlands RS, Dawood F, Wen WH, McLaughlin PR, Butany J, D'Amati G, Liu PP. Are the kinetics of technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile affected by cell metabolism and viability? *Circulation* 1990;82:1802-14.

Behar S, Gottlieb S, Hod H, Benari B, Narinsky R, Puzner H, Rechavia E, Faibel HE, Katz A, Roth A, Goldhammer E, Freedberg NA, Rougin N, Kracoff O, Shapira C, Jafari J, Lotan C, Daka F, Weiss T, Kanetti M, Klutstein M, Rudnik L, Barasch E, Mahul N, Blondheim D. The outcome of patients with acute myocardial infarction ineligible for thrombolytic therapy. Israeli Thrombolytic Survey Group. *Am J Med* 1996; 101:184-91.

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

Bolli R. Myocardial 'stunning' in man. *Circulation* 1992;86:1671-91.

Braunwald E. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival. Should the paradigm be expanded? *Circulation* 1989; 79:441-4.

Brodie BR, Stuckey TD, Wall TC, Kissling G, Hansen CJ, Muncy DB, Weintraub RA, Kelly TA. Importance of time to reperfusion for 30-day and late survival and recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1312-9.

Brown N, Melville M, Gray D, Young T, Skene AM, Wilcox RG, Hampton JR. Relevance of clinical trial results in myocardial infarction to medical practice: comparison of four year outcome in participants of a thrombolytic trial, patients receiving routine thrombolysis, and those deemed ineligible for thrombolysis. *Heart* 1999; 81:598-602.

C

Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLuca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E; TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344:1879-87.

Cohen M. Defining optimal therapy for the thrombolysis-ineligible patient. *Clin Cardiol* 2002; 25:123-6.

Cragg DR, Friedman HZ, Bonema JD, Jaiyesimi IA, Ramos RG, Timmis GC, O'Neill WW, Schreiber TL. Outcome of patients with acute myocardial infarction who are ineligible for thrombolytic therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115:173-7.

D

Davies M, Richardson P, Woolf N, Katz D, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993; 69:377

Davies M. Stability and Instability: Two Faces of Coronary Atherosclerosis. *Circulation* 1996; 94:2013

Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83:361-6

DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, Lang HT. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural infarction. *N Engl J Med* 1980; 303:897-902.

E

Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, Budaj A, Sullivan CM, Lopez-Sendon J. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet* 2002; 359:373-7.

Elad Y, French WJ, Shavelle DM, Parsons LS, Sada MJ, Every NR. Primary angioplasty and selection bias in patients presenting late (>12 h) after onset of chest pain and ST elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:826-33.

Ellis SG, O'Neill WW, Bates ER, Walton JA, Nabel EG, Topol EJ. Coronary angioplasty as primary therapy for acute myocardial infarction 6 to 48 hours after symptom onset: report of an initial experience. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:1122-6.

EMERAS (Estudio Multicentrico Estreptoquinasa Republicas de America del Sur) Collaborative Group. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342:767-72.

F

Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92:657-71

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 randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343:311-22.

Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, Wheatley DJ, Pocock SJ; Randomized Intervention Trial of unstable Angina Investigators. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina. Lancet* 2002; 360:743-51.

FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999; 354:708-15.

Freeman I, Grunwald AM, Hoory S, Bodenheimer MM. Effect of coronary occlusion and myocardial viability on myocardial activity of technetium-99m-sestamibi. *J Nucl Med* 1991;32:292-8.

French JK, Williams BF, Hart HH, Wyatt S, Poole JE, Ingram C, Ellis CJ, Williams MG, White HD. Prospective evaluation of eligibility for thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *BMJ* 1996; 312:1637-41.

G

Gibbons RJ, Verani MS, Behrenbeck T, Pellikka PA, O'Connor MK, Mahmarian JJ, Chesebro JH, Wackers FJ. Feasibility of tomographic 99mTc-hexakis-2-methylpropyl-isonitrile imaging for the assessment of myocardial area at risk and the effect of treatment in acute myocardial infarction. *Circulation* 1989;80:1277-86.

Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A, Brodie BR, Madonna O, Eijgelshoven M, Lansky AJ, O'Neill WW, Morice MC.

Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction: Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction study group. N Engl J Med 1999;341:1949-56.

H

Hamm CW, Arntz HR, Bode C, Giannitsis E, Katus H, Levenson B. Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 2: Akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung. Z Kardiol 2004;93:324-41.

Herold G. Innere Medizin-Eine vorlesungsorientierte Darstellung 2006, S.187.

J

Jones RH, Borges-Neto S, Potts JM. Simultaneous measurement of myocardial perfusion and ventricular function during exercise from a single injection of technetium-99m sestamibi in coronary artery disease. Am J Cardiol 1990;66:68E-71E

K

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

L

LATE Study Group. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. Lancet 1993; 342:759-66.

Late-Breaking Clinical Trial Abstracts. Circulation 2002; 106:2986.

Li QS, Frank TL, Franceschi D, Wagner HN Jr, Becker LC. Technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile (RP30) for quantification of myocardial ischemia and reperfusion in dogs. *J Nucl Med* 1988;29:1539-48.

Li QS, Solot G, Frank TL, Wagner HN, Becker LC. Myocardial redistribution of technetium-99m-methoxyisobutyl isonitrile (SESTAMIBI). *J Nucl Med* 1990;31:1069-76.

M

Maublant JC, Gachon P, Moins N. Hexakis (2-methoxy isobutyl-isonitrile) technetium-99m and thallium-201 chloride: uptake and release in cultured myocardial cells. *J Nucl Med* 1988;29:48-54.

McCullough PA, O'Neill WW, Graham M, Stomel RJ, Rogers F, David S, Farhat A, Kazlauskaite R, Al-Zagoum M, Grines CL. A prospective randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy. Results of the medicine versus angiography in thrombolytic exclusion (MATE) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:596-605.

Meerdink DJ, Leppo JA. Myocardial transport of hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile and thallium before and after coronary reperfusion. *Circ Res* 1990;66:1738-46.

Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, Boulenc JM, 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;344:1895-903.

N

Nekolla SG, Miethaner C, Nguyen N, Ziegler SI, Schwaiger M. Reproducibility of polar map generation and assessment of defect severity and extent assessment in myocardial perfusion imaging using positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1313-21.

Neumann FJ, Blasini R, Schmitt C, Alt E, Dirschinger J, Gawaz M, Kastrati A,

Schömig A. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98:2695-701.

Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C, Blasini R, Hadamitzky M, Mehilli J, Gawaz M, Schleef M, Seyfarth M, Dirschinger J, Schömig A. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:915-21.

O

O'Connor MK, Gibbons RJ, 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;36:1130-6.

Okada RD, Glover D, Gaffney T, Williams S. Myocardial kinetics of technetium-99m-hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl-isonitrile. *Circulation* 1988;77:491-8.

P

Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Chiu ML. Uptake and retention of hexakis (2-methoxyisobutyl-isonitrile) technetium (I) in cultured chick myocardial cells: mitochondrial and plasma membrane potential dependence. *Circulation* 1990;82:1826-38.

R

Rahimtoola SH. A perspective on the three large multicenter randomised clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation* 1985;72:V123-35.

Roe MT, Ohman EM, Maas AC, Christenson RH, Mahaffey KW, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Krucoff MW. Shifting the open-artery hypothesis downstream: the quest for optimal reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:9-18.

Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, Tiefenbrunn AJ, Kinkaid B, Shoultz DA, Frederick PD, Every N. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:2056-63.

Ross J Jr. Myocardial perfusion-contraction matching. Implications for coronary heart disease and hibernation. *Circulation* 1991;83:1076-83.

Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, Rapaport E, Riegel BJ, Russell RO, Smith EE 3rd, Weaver WD. 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). *Circulation* 1996; 94:2341-50.

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; 34:890-911.

S

Schömig A, Kastrati A, Dirschinger J, Mehilli J, Schricke U, Pache J, Martinoff S, Neumann FJ, Schwaiger M. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 343:385-391.

Schömig A, Kastrati A, Mudra A, Blasini R, Schühlen H, Klauss V, Richardt G, Neumann FJ. Four-year experience with Palmaz-Schatz stenting in coronary angioplasty complicated by dissection with threatened or present vessel closure. *Circulation*, 1994; 90:2716-24.

Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, 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; 334:1084-89.

Schühlen H, Hausleiter J, Neverve J, Holle H, Hösl, K, Kastrati A, Schwaiger M, Schömig A. Prognostischer Wert des szintigraphisch bestimmten Myocardial salvage. 69. Frühjahrstagung 24.-26. April 2003 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie -, Herz – und Kreislaufforschung Mannheim.

Schühlen H, Mehilli J, Neverve J, Pache J, Dibra A, Holle H, Kastrati A, Schwaiger M, Schömig A. Analyse von Faktor Zeit und myocardial salvage bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt. 69. Frühjahrstagung 24.-26. April 2003 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie -, Herz – und Kreislaufforschung Mannheim.

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 with technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile. *Circulation* 1990;82:1414-37.

Sinusas AJ, Watson DD, Cannon JM, Beller GA. Effect of ischemia and postischemic dysfunction on myocardial uptake of technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile and thallium-201. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1785-93.

Steg PG, Laperche T, Golmard JL, Juliard JM, Benamer H, Himbert D, Aubry P. Efficacy of streptokinase, but not tissue-type plasminogen activator, in achieving 90-minute patency after thrombolysis for acute myocardial infarction decreases with time to treatment. PERM Study Group. Prospective Evaluation of Reperfusion Markers. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:776-9.

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

Investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002 Mar 28;346(13):957-66.

T

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

N Engl J Med 1993; 329:673-682

The TIMI Research Group. Immediate vs delayed catheterisation and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1988;260:2849-58.

Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2000; 101:570-80.

V

Verani MS, Jeroudi MO, Mahmarian JJ, Boyce TM, Borges-Neto S, Patel F, Bolli R. Quantification of myocardial infarction during coronary occlusion and myocardial salvage after reperfusion using cardiac imaging with technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:1573-81.

W

Wackers FJT, Berman DS, Maddahi J, Watson DD, Beller GA, Strauss HW, Boucher CA, Picard M, Holman BL, Fridrich R. Technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl-isonitrile: human biodistribution, dosimetry, safety and preliminary comparison to thallium-201 for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 1989;30:301-11.

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; 278:2093-8.

Y

Yarlagadda RK, Boden WE. Cardioprotective effects of an early invasive strategy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: are we all becoming "interventional" cardiologists? *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1915-8.

Z

Zahn R, Schiele R, Gitt AK, Schneider S, Seidl K, Voigtländer T, Gottwik M, Altmann E, Gieseler U, Rosahl W, Wagner S, Senges J; Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Study Group; Myocardial Infarction Registry Study Group. Impact of prehospital delay on mortality in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty and intravenous thrombolysis. *Am Heart J* 2001; 142:105-11.

Zahn R, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Wienbergen H, Seidl K, Bossaller C, Hauf GF, Gottwik M, Altmann E, Rosahl W, Senges J. Primary angioplasty versus no reperfusion therapy in patients with acute myocardial infarction and a pre-hospital delay of > 12-24 hours: results from the pooled data of the maximal individual therapy in acute myocardial infarction (MITRA) registry and the myocardial infarction registry (MIR). *J Invasive Cardiol* 2001; 13:367-72.

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Kastrati A, Mehilli J, Nekolla S, Bollwein H, Martinoff S, Pache J, Schühlen H, Seyfarth M, Gawaz M, Neumann FJ, Dirschinger J, Schwaiger M, Schömig A, STOPAMI-3 Study Investigators

A randomized trial comparing myocardial salvage achieved by coronary stenting versus balloon angioplasty in patients with acute myocardial infarction considered ineligible for reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43:734-741

9. DANKSAGUNG

Ich danke dem Direktor des Deutschen Herzzentrums und der I. Medizinischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar Herrn Prof. Dr. med. Albert Schömig für die Bereitstellung des Themas dieser Dissertation.

Herrn Prof. Dr. med. A. Kastrati danke ich für die Unterstützung in der statistischen Auswertung und Korrektur der Arbeit.

Allen Mitarbeitern der STOP-AMI Studien, dem Pflegepersonal und Ärzten im Herzkatheterlabor und auf den Stationen danke ich für die stete Hilfsbereitschaft und freundliche Zusammenarbeit während des praktischen Teils der Arbeit.

Besonders danken möchte ich Frau PD Dr. med. Julinda Mehilli für die sehr gute Betreuung während des praktischen Teils der Arbeit im Deutschen Herzzentrum und der Unterstützung bei der Entstehung dieser Dissertation.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, besonders bei meiner Schwester Katrin und meinem Lebensgefährten Stefan Haversath für die Korrektur- und Formatierungsarbeiten.

10. LEBENS LAUF

Angaben zur Person

Name: Doris Kitzbichler
Wohnhaft: Sedanstraße 26, 81667 München
Geburtsdatum: 06.11.1976
Geburtsort: Passau
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch

Ausbildung

9/1983 - 7/1987	Grundschule Fürstzell
9/1987 - 5/1996	Gymnasium Fürstzell
5/1996	Abitur
WS 96/97 - WS 98/99	Vorklinisches Studium/ Universität Regensburg
3/1999	Physikum
SS 99 - WS 99/00	Klinisches Studium/ Universität Regensburg
3/2000	Erstes Staatsexamen
SS 00 - WS 01/02	Klinisches Studium/ Technische Universität München
3/2002	Zweites Staatsexamen
4/02 - 3/03	Praktisches Jahr Klinikum Rechts der Isar/ Deutsches Herzzentrum München
5/2003	Drittes Staatsexamen
10/2003-6/06	zunächst ÄIP, ab 10/2004 Assistenzärztin an der Internen Klinik Dr. Schreiber, München
7/06-8/07	Assistenzärztin in der Präklinik, Städtisches Klinikum Bogenhausen
seit 8/07	Assistenzärztin in der Pneumologie, Städtisches Klinikum Bogenhausen