

I. Medizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schömig)

Klinischer Verlauf nach Thrombolyse durch accelerierte rt-PA-Gabe versus
Stentimplantation plus Glykoprotein IIb/ IIIa-Inhibition bei Patienten mit akutem
Myokardinfarkt

Marion Kleimann

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

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

Prüfer der Dissertation:

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

Die Dissertation wurde am 16.06.2005 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 16.11.2005 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Einleitung.....	5
1.1 Allgemeines	5
1.2 Reperfusionstherapie.....	6
1.2.1 Pharmakologische Reperfusionstherapie – Fibrinolyse	6
1.2.2 Mechanische Reperfusionstherapie.....	10
1.2.3 Antithrombozytäre Therapie – Ticlopidin.....	12
2 Problemstellung.....	14
3 Material und Methode.....	15
3.1 Patienten	15
3.1.1 Auswahlkriterien.....	15
3.1.2 Ausschlußkriterien	15
3.2 Durchführung.....	16
3.2.1 Festlegung der Größe der Studienpopulation	16
3.2.2 Randomisierung der Patienten und erste Therapieschritte	16
3.2.3 Das Therapieschema in der Lyse-Gruppe	16
3.2.4 Das Therapieschema in der Stent-Gruppe.....	17
3.2.5 Angiographische Datensammlung in der Stent-Gruppe.....	19
3.2.6 Endpunkt der Studie	19
3.3 Verlaufsprotokoll	20
3.4 Datenaquirierung.....	22
3.5 Statistische Analyse	22
3.6 Definitionen	23
4 Ergebnisse	25
4.1 Patientengut	25
4.1.1 Demographische Basisdaten.....	25

4.1.2	Klinische Daten.....	27
4.1.3	Angiographische Charakteristika vor und nach der Stent-implantation	29
4.2	Klinische Ergebnisse nach 30 Tagen	31
4.2.1	Stent-Gruppe.....	31
4.2.2	Lyse-Gruppe	31
4.3	Ergebnisse nach 6 Monaten.....	32
4.3.1	Ergebnisse in der Stent-Gruppe	32
4.3.2	Ergebnisse in der Lyse-Gruppe.....	33
5	Diskussion	34
	Limitationen der Studie.....	42
	Schlußfolgerung.....	43
6	Zusammenfassung	43
7	Literaturverzeichnis	45
8	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	56
9	Anhang.....	57
10	Danksagung	59

Abkürzungsverzeichnis

ACE	= Angiotensin-Converting-Enzym
ADP	= Adenosindiphosphat
APSAC	= anisolyated plasminogen streptokinase activator complex
ASS	=Acetylsalicylsäure
atm	= Atmosphäre
cAMP	= cyclisches Adenosinmonophosphat
CK	= Creatinkinase
CK-MB	= Isoenzym der Creatinkinase, herzmuskelspezifisch
CRP	= C-reaktives Protein
CSE	= Cholesterin-Synthese-Enzym-Hemmer
CT	= Computertomographie
HDL	= high density lipoprotein
i.a.	= intraarteriell
i.v.	= intravenös
IU	= international unit
LAD	= left anterior descending coronare artery
LCx	= left circumflex coronare artery
LDL	= low density lipoprotein
MBq	= Megabecquerel
MLD	= minimaler Lumendurchmesser
MRT	= Magnetresonanztomographie
p.i.	= post interventionem
PET	= Positronen-Emissionstomographie
PTCA	= perkutane transluminale coronare Angioplastie
PTT	= partielle Thromboplastinzeit
RCA	= right coronare artery
rt-PA	= rekombinater tissue type plasminogen activator
TIMI	= thrombolysis in myocardial infarction

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

Geschichtliche Hintergründe

Im Jahre 1912 stellten die zwei russische Mediziner Obrastzow und Strachesko erstmals den akuten Myokardinfarkt dem bereits um 1770 bekannten Symptom der Angina pectoris als Differentialdiagnose gegenüber [Fye 1997].

Im selben Jahr beschrieb auch James B. Herrick den akuten Myokardinfarkt. Die Auswirkungen bzw. Ausdehnung des Infarktgebietes seien abhängig von der Größe, Lokalisation und Anzahl der betroffenen Koronargefäße. Als bedeutensten Risikofaktor für die Entstehung eines Myokardinfarkts sah er die arterielle Hypertonie sowie als mögliche Determination der Größe des infarzierten Gewebes das Vorhandensein von Kollateralkreisläufen [Herrick 1912].

Pathogenese und Risikofaktoren

Heute nimmt man an, dass die Mehrzahl aller koronaren Gefäßverschlüsse auf dem Boden artherosklerotischer Plaques entsteht [Topol et al.2000]. Dabei kommt es, sobald das Plaque aufbricht oder einreißt, zum Freilegen subendothelialer Matrix, wie z.B. Kollagen [Davies et al 1986; Frink et al. 1988; Fuster et al. 1992]. Dies führt zur Thrombozytenaggregation, zur Thrombusbildung und damit im Folgenden zur Reduzierung bzw. zum Stopp des Blutflusses im betroffenen Gefäß [Topol et al. 2000].

Reimer et al. beschreiben die durch die Ischämie entstehende Nekrose als eine Art Welle („Wavefront“), die sich vom Subendo- zum Subepikard hin ausbreitet und in ihrer Ausdehnung von den vorhandenen Kollateralkreisläufen, der Dauer und dem Ausmaß der Reduzierung des Blutflusses im Gefäß begrenzt wird [Reimer et al. 1979].

Als Risikofaktoren gelten neben der arteriellen Hypertonie erhöhte Cholesterinwerte, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum und eine positive Familienanamnese [Topol et al. 1997, S. 398].

Entwicklung und Fortschritte in der Therapie

Am Anfang des Jahrhunderts bestand die Therapie des akuten Myokardinfarkts darin, die Patienten mehrere Wochen in abgedunkelte Räume zu legen. Durch die absolute Bettruhe

sollte das infarzierte Myokardgewebe zur Heilung gebracht werden [Stempien-Otero et al. 1997, S. 482].

1941 erkannten Blumgart et al. in einem Versuch mit 34 Hunden, dass die Größe des Infarktes wesentlich von der Dauer des Gefäßverschlusses bestimmt wird [Blumgart et al. 1941].

Das Ziel der modernen Infarkttherapie ist es, den Blutfluß in dem oder den verschlossenen Koronargefäßen durch konservative oder invasive Maßnahmen so rasch wie möglich wiederherzustellen und so eine schnelle und effiziente Genesung der Patienten zu erreichen.

Bedeutung des Myokardinfarkts für die allgemeine Mortalität

Auch wenn die Inzidenz des akuten Myokardinfarkts und die durch ihn verursachte Mortalität rückläufig sind [Topol et al. 1997, S. 398], ist er in der Todesursachenstatistik der westlichen Gesellschaft immer noch führend [McGovern et al. 1996].

In Europa z.B. werden laut WHO ca. 40% der Mortalität bis zum Alter von 75 Jahren durch kardiovaskuläre Erkrankungen verursacht, unabhängig von der Größe der Gesamtsterblichkeit [Arntz et al. 2000].

In den USA liegt die Anzahl der Patienten, die mit einem akuten Myokardinfarkt ins Krankenhaus eingeliefert werden, bei ungefähr einer Million pro Jahr [Hunink et al. 1997].

Diese Zahlen und die Tatsache, dass aufgrund der zunehmenden Überalterung der Bevölkerung auch das potentielle Risiko bei einem Infarkt und die Rate der Komplikationen steigen wird [Topol et al. 1997, S. 398], machen klar, dass eine weitere Optimierung der Therapie unabdingbar ist.

1.2 Reperfusionstherapie

1.2.1 Pharmakologische Reperfusionstherapie – Fibrinolyse

Zahlreiche Studien der letzten Jahre haben gezeigt, dass die systematische Thrombolyse die Reperfusion des Gewebes im Infarktgebiet verbessert und damit sowohl die Infarktgröße limitiert als auch zu einer besseren Erhaltung der linksventrikulären Funktion führt. Dadurch steigen auch die Überlebenschancen der Patienten deutlich an [Gruppo italiano Io Studio della Streptocinasi nell 'Infarto Miocardico (GISSI) 1986; Gruppo italiano Io Studio della

Streptocinasi nell 'Infarto Miocardico (GISSI) 1987; ISAM study Group 1986; Markis et al. 1981; Shechan et al. 1983].

Streptokinase und Anistreplase

Nachdem bereits mehrere Studien-Gruppen den Effekt der Streptokinase auf Mortalität und Morbidität bei akutem Myokardinfarkt untersucht hatten, lieferte die GISSI-Studie 1986 aufschlussreiche Daten über die Verbesserung der Überlebenschancen durch intravenöse Gabe von Streptokinase. Dieser Benefit zeigte sich nicht nur in der Zeitspanne des Klinikaufenthalts, auch nach 12 Monaten persistierte ein signifikanter Unterschied in der Mortalität des Streptokinase-Patientenkollektivs im Vergleich zur Kontrollgruppe (Mortalität Streptokinase-Gruppe 17,2% versus 19,0% in der Kontrollgruppe; $p=0,008$) [Gruppo italiano Io Studio della Streptocinasi nell 'Infarto Miocardico (GISSI) 1986, Gruppo italiano Io Studio della Streptocinasi nell 'Infarto Miocardico (GISSI) 1987].

Auch die 1987 folgende Studie der AIMS Trial Study Group zeigte eine Reduktion der Mortalität. Hier wurden eine Kontrollgruppe, die ein Placebopräparat erhielt mit einer Gruppe von Patienten verglichen, die innerhalb von 6 Stunden nach Beginn der Infarktsymptome mit einem modifizierten Streptokinase-Abkömmling, dem APSAC - oder auch Anistreplase genannt – behandelt wurde. Während in der Kontrollgruppe, in der die Patienten ein Placebo-Präparat erhielten, innerhalb von 30 Tagen 12,2% der Patienten verstarben, waren in der APSAC-Gruppe nur 6,4% Todesfälle zu verzeichnen. Auch in einer Nachuntersuchung nach einem Jahr zeigte sich eine geringere Mortalität sowie ein geringeres Vorkommen von Komplikationen in der APSAC-Gruppe. Auch hier bestätigte sich also, dass eine intravenöse thrombolytische Therapie zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität führt [Effects of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo-controlles trial 1988].

Die Therapieoptionen des Myokardinfarkts mit Streptokinase und Anistreplase bedeuteten einen beeindruckenden Fortschritt in der Therapie des Myokardinfarkts. Allerdings wirken beide Substanzen nicht nur im Bereich des Thrombus, sondern im gesamten Gerinnungssystem unspezifisch auf Fibrin und Fibrinogen zugleich. Dadurch entstehen große Mengen Fibrinogen-Spaltprodukte, die eine hohe antikoagulatorische Potenz aufweisen. Es besteht die Gefahr von starken Blutungen, auch Antikörperbildung gegen Streptokinase und damit allergische Reaktionen sind möglich [Karow et al. 2001, S. 237].

Alteplase (rt-PA)

Als Alternative bot sich die Alteplase, ein fibrinselektiver Plasminogenaktivator (rt-PA = rekombinanter tissue type plasminogen activator), mit geringerem systemischen Effekt und ohne die Gefahr einer allergischen Reaktion durch Antikörperbildung [Karow et al. 2001, S. 238]. Bereits 1985 zeigte die rt-PA in einer Untersuchung von Vestraete et al. eine Verbesserung der Gefäßdurchgängigkeit nach stattgehabtem Myokardinfarkt [Vestraete et al. 1985].

1987 verglichen Chesebro et al. im Rahmen der TIMI-Studie (Thrombolysis in myocardial infarction trial) den Effekt der Streptokinase mit dem des rt-PA auf die - angiographisch verifizierte - Wiedereröffnung der Infarktgefäße. Es zeigte sich eine deutliche Überlegenheit des rt-PA im Bezug auf die Gefäßwiedereröffnung: 90 Minuten nach Beginn der Thrombolyse hatten unter rt-PA doppelt so viele Infarktgefäße wiedereröffnet wie unter Streptokinase [Chesebro et al. 1987].

Allerdings fanden sich in den Untersuchungen der GISSI- sowie der ISIS-Studiengruppe (GISSI-2 und ISIS-3) bezüglich der Mortalität keine Unterschiede zwischen den mit rt-PA, Anistreplase oder Streptokinase behandelten Patientengruppen [Gruppo italiano Io Studio della Streptocinasi nell 'Infarto Miocardico (GISSI) GISSI 2 1990; ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group 1992].

Die rt-PA oder Alteplase ist ein physiologischer Plasminogenaktivator, der gentechnologisch hergestellt wird. Sie aktiviert Plasminogen zu Plasmin und führt so zum Abbau von Fibrin und Fibrinogen zu Fibrinspaltprodukten. In Gegenwart von Fibrin ist die Affinität der rt-PA zu Plasminogen erhöht und die Plasminogenaktivierung 100- 1000fach effektiver. Dies führt zu einer gewissen Thrombusspezifität und damit zu einer reduzierten systematischen Fibrinolyse [Füllgraf et al. 1997, S. 127; Karow et al. 2001, S. 239]. Die ursprüngliche Applikation der rt-PA erfolgte gleichmäßig über einen Zeitraum von 3 Stunden. Bei der accelerierten rt-PA-Gabe wird die rt-PA innerhalb von 1,5 Stunden und 75% der Gesamtdosis bereits in den ersten 30 Minuten verabreicht [Neuhaus et al. 1989].

Die GUSTO Studiengruppe kam 1993 zu dem Ergebnis, dass die linksventrikuläre Funktion umso besser und die Mortalität umso niedriger ist, je schneller der Blutfluss im Infarktgefäß wiederhergestellt ist. Im Vergleich von 4 Behandlungsstrategien zum Erreichen der Reperfusion im Infarktgefäß (Streptokinase mit gleichzeitiger Heparin-Gabe - in einer Gruppe erfolgte die Heparin-Gabe s.c. in der zweiten i.v., accelerierte rt-PA mit Heparin i.v. und Streptokinase plus rt-PA mit Heparin i.v.) zeigte die accelerierte rt-PA- und Heparin i.v.-Gabe eine klare Überlegenheit bezüglich der Gefäßwiedereröffnung nach 90 Minuten und

damit auch bezüglich der Ventrikelfunktion und Mortalität [The GUSTO Angiographic Investigators 1993].

Limitationen der pharmakologischen Reperfusionstherapie

Der Einsatz der Thrombolyse in der Therapie des Herzinfarkts hat aber auch deutliche Grenzen. So eignet sie sich vor allem für Patientin bis zum 75. Lebensjahr und nimmt in ihrer Effektivität bei älteren Patienten ab [Fibrinolytic Therapy Trialist (FTT) Collaborative Group 1994; Gruppo Italiano Io Studio della Streptocinasinell Infarto Miocardico (GISSI) 1986; Gruppo Italiano Io Studio della Streptocinasinell Infarto Miocardico (GISSI) 1987]. Ausschlaggebend für eine erfolgreiche Reperfusion ist außerdem der zeitliche Abstand zwischen dem Infarkt ereignis und dem Beginn der Therapie. So konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden, dass der Benefit einer solchen Behandlung – zum einen gemessen an den klinischen Ereignissen und zum anderen am Erreichen eines TIMI 3 Flusses – auf die ersten 12 Stunden nach Symptombeginn beschränkt ist [Bode et al. 1996; Topol et al. 1998, S. 399; Wilcox et al. 1988].

Außerdem ist die Effektivität der Fibrinolyse vom Nachweis von infarkttypischen Veränderungen im Elektrokardiogramm wie der ST-Hebung abhängig [Fibrinolytic Therapy Trialist (FTT) Collaborative Group 1994]. Umgekehrt ist beim Fehlen entsprechender EKG-Veränderungen eine erfolgreiche Reperfusionstherapie nicht zu erwarten [O'Neill et al. 1992; TIMI IIIb Investigators 1994].

Eine wichtige mögliche Komplikation ist die Reokklusion des Infarktgefäßes nach erfolgter Fibrinolyse. Bei bis zu 15% der Patienten kommt es zu einer Reokklusion des Infarktgefäßes mit folgendem Reinfarkt und folgend erhöhter Morbidität und Mortalität [Califf et al. 1999]. Ein weiterer Risikofaktor der fibrinolytischen Therapie sind Blutungskomplikationen. Hierbei unterscheidet man kleine, nicht lebensbedrohliche Blutungen wie Ekchymosen oder Mikrohämaturien von den sogenannten großen zerebralen, urogenitalen oder gastrointestinalen Blutungen, die zum Tode des Patienten führen können. Die Häufigkeit der zerebralen Blutung liegt abhängig von verschiedenen Studien zwischen 0,1 und 1,1% [Chesebro et al. 1987; ISIS-2 Collaborative Group 1988; Sloan et al. 1998; The GUSTO Angiographic Investigators 1993; Wilcox et al. 1988], die der gastrointestinalen zwischen 0,8% [Yusuf et al. 1985] bis zu 6-7% [Grines et al. 1991] und die der urogenitalen bei 2,3% [Yusuf et al. 1985]. Besonders gefährdet sind z.B. Patienten mit vorbestehender Hypertonie [Brott et al. 1986] oder höherem Alter [Fibrinolytic Therapy Trialist (FTT) Collaborative Group 1994].

1.2.2 Mechanische Reperfusionstherapie

Für die Senkung von Morbidität und Mortalität des akuten Myokardinfarkts ist eine rasche Wiederherstellung des Blutflusses im Infarktgefäß von entscheidender Bedeutung. Diese Reperfusion des Infarktgebietes kann nicht durch eine pharmakologische Therapie erreicht werden, außerdem gibt es auch die Möglichkeit der mechanisch wiederhergestellten Reperfusion. Hierbei wird mittels eines über einen peripheren arteriellen Zugang eingebrachten Ballonkatheters das stenosierte bzw. verschlossene Gefäß wieder aufgedehnt. Bei der häufig verwendeten Judkins-Technik wird über die A. femoralis ein Führungskatheter eingebracht und über die Aorta bis ins Koronarostium vorgeschoben. Mit Hilfe einer Kontrastmittelapplikation über diesen Katheter kann das Infarktgefäß in der folgenden Angiographie identifiziert werden. Über eine Seitenvorrichtung wird anschließend ein zusätzlicher Ballonkatheter eingebracht, der ins okkludierte Gefäß vorgeschoben und dort aufgedehnt wird [Judkins 1967].

1993 zeigte sich im Vergleich der mechanischen Reperfusion mittels perkutaner transluminaler Coronarangioplastie mit der pharmakologischen Reperfusion durch die Gabe von rt-PA eine geringere Mortalitäts- und Reinfarktrate unter PTCA sowie eine deutliche Differenz in der Inzidenz intrakranieller Blutungen. Die Ejektionsfraktion nach 6 Wochen war jedoch in beiden Therapiegruppen gleich [Grines et al. 1993]. 1997 lieferte eine weitere Studie ähnliche Ergebnisse über den Vorteil der PTCA. Die Inzidenz des primären Endpunktes bestehend aus Tod, Reinfarkt und Apoplex nach 30 Tagen war in der PTCA Gruppe deutlich geringer. Allerdings zeigte sich bei der Nachuntersuchung bzw. der Erhebung der Daten desselben Endpunktes nach 6 Monaten kein signifikanter Unterschied mehr [The GUSTO IIb angioplasty substudy group 1997]. Ein randomisierter Vergleich von PTCA und akzelerierter rtPA-Lyse belegte diese Ergebnisse hinsichtlich der geringeren Komplikations- und Mortalitätsrate und der besseren linksventrikulären Ejektionsfraktion [Ribichini et al. 1998]. Eine weitere Studie, die zum Vergleich mit der Angioplastie ebenfalls die akzelerierte rtPA-Lyse heranzog, konnte eine Überlegenheit der PTCA hinsichtlich der Mortalität im Krankenhaus und nach 6 Monaten sowie eine geringere Anzahl an Komplikationen unter PTCA bestätigen [Gracia et al. 1999]. Auch Untersuchungen, die über längere Zeiträume von 2 bzw. 5 Jahren liefen, zeigten bessere Ergebnisse unter PTCA-Therapie gegenüber verschiedener thrombolytischer Therapien [Nunn et al. 1999; Zijlstra et al. 1999].

1996 wurden die Ergebnisse einer Studie mit 80 Patienten veröffentlicht, die nach einem akuten Myokardinfarkt mittels PTCA revaskularisiert wurden und aufgrund auftretender Komplikationen, wie z.B. Dissektionen oder auch ungenügende Reperfusion, zusätzlich einen Palmaz-Schatz-Stent erhielten. Diese zeigten, dass der Stent eine sichere und effektive Ergänzung zur PTCA darstellt, wenn bei dieser Komplikationen auftreten. In 98,5% war die Stentimplantation erfolgreich. Die Mortalitätsrate lag während des Krankenhausaufenthalts bei 4,5% in den Killip-Klassen I – III und bei 28,6% in der Killip-Klasse IV. Auch der kombinierte Endpunkt von Tod oder Reinfarkt lag nach einem Monat in einer mit den Ergebnissen nach PTCA vergleichbaren Spannbreite [Neumann et al. 1996]. 1997 zeigte auch die ISAR-Studie die Effektivität des Stentings beim akuten Myokardinfarkt. Hier wurde postinterventionell zusätzlich Ticlopidin gegeben und so eine weitere Verbesserung der Ergebnisse erreicht. Die Okklusionsrate in der Gruppe, die postinterventionell eine antithrombozytäre Therapie (Aspirin plus Ticlopidin) erhielt, lag mit 1,6% eindeutig niedriger als in der Vergleichsgruppe, die antikoagulatorisch nachbehandelt wurde (Okklusionen: 14,5%) [Schömig et al. 1997].

Suryapranata et al. konnten 1998 in einem randomisierten Vergleich von PTCA und Stenting im akuten Myokardinfarkt eine Überlegenheit der Stentimplantation belegen [Suryapranata et al. 1998]. Auch Grines et al. belegten 1999 den Vorteil des Stents gegenüber einer alleinigen PTCA beim akuten Myokardinfarkt. So lag nach 6 Monaten die Anzahl der Reinfarkte mit 7,7% in der Stent-Gruppe niedriger als in der PTCA-Gruppe mit 17,0%. Auch der kombinierte Endpunkt aus Tod, Reinfarkt, Apoplex und Revaskularisationen des Zielgefäßes trat seltener auf. (12,6% versus 20,1%) [Grines et al. 1999]. Die FRESCO Studiengruppe zeigte bessere Ergebnisse bezüglich der erneuten Ischämien (9% in der Stent- versus 28% in der PTCA-Gruppe), der notwendigen Reinterventionen (7% versus 25%) und der Komplikationen in den 6 Monaten nach Intervention (keine Komplikationen bei 87% in der Stent- versus 68% in der PTCA-Gruppe) [Antoniucci et al. 1998]. Die PAMI-Studie konnte den Vorteil des Stents in der Therapie des akuten Myokardinfarkts ebenfalls belegen. Auch hier war die Anzahl der Reinterventionen binnen 30 Tagen post interventionem niedriger, ebenso wie die Zahl der Todes- und Reinfarktfälle während des Krankenhausaufenthalts (0,8% versus 1,7%) [Stone et al. 1999].

Ein großes Problem der mechanischen Reperfusionstherapie mit Stentimplantation war von Anfang an die Thrombogenität des Stentmaterials und die damit drohenden vollständige Gefäßokklusion. Um die Rate an Thrombosen im Stentbereich, wie man sie in Tierversuchen gesehen hatte, möglichst klein zu halten, wurden beispielsweise schon bei den ersten

Anwendungen beim Menschen Antikoagulantien zusätzlich verabreicht, darunter Warfarin, Aspirin, Dipyridamol, Heparin und Urokinase intrakoronar [Kutryk et al. 1998, S. 2034; Sigwart et al. 1987]. Trotzdem blieb die Okklusions- bzw. Thromboserate hoch, so dass man davon ausgehen musste, dass das implantierte Material hochgradig thrombogen sei. Weitere Anstrengungen wurden unternommen, um das Verfahren zu verbessern. Man versuchte durch die zusätzliche Verwendung von Hochdruckballonen ein vollständiges Aufdehnen des Stents zu erreichen und die Platzierung unter intravaskulärer Ultraschallkontrolle zu verbessern und gleichzeitig die nebenwirkungsreiche ausgedehnte Antikoagulationstherapie zu reduzieren [Colombo et al. 1995; Kutryk et al. 1998, S. 2043].

1.2.3 Antithrombozytäre Therapie – Ticlopidin

Schließlich konnte 1992 die Rate an Thrombosen durch die Gabe einer Kombinationsmedikation von Aspirin und Ticlopidin zusammen mit niedermolekularem Heparin signifikant reduziert werden [Kutryk et al. 1998, S. 2051]. Diese Verbesserung der Ergebnisse durch eine antithrombozytäre an Stelle einer antikoagulatorischen Therapie bei der Stentimplantation wurde auch belegt von Neumann et al. sowie in der ISAR-Studie [Neumann et al. 1996; Schömig et al. 1996; Schömig et al. 1997]. Ticlopidin hemmt die Thrombozytenfunktion durch eine Hemmung der ADP- induzierten Mobilisierung des Glykoprotein IIa/ IIIb- Rezeptors in den Thrombozyten ebenso wie durch eine Erhöhung der thrombozytären cAMP- Konzentration. Empfohlen ist eine orale Applikation von 250 mg Ticlopidin zwei Mal täglich. Bei Anwendung von Ticlopidin kann es zur Verlängerung der Blutungszeit kommen. Auch Diarrhöe, Neutropenie bis hin zur Agranulozytose, Allergien und Hautveränderungen wurden unter Ticlopidin-Gabe registriert.

Eine sehr wichtige Einschränkung der Ticlopidin-Therapie besteht darin, dass die Wirkung des Ticlopidin nicht sofort eintritt, sondern erst nach einem minimalen Intervall von 48 Stunden. Das heißt, dass in dieser Zeit kein effektiver Schutz vor einer Stentthrombosierung gegeben ist [Füllgraf et al. 1997, S.119].

Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibition (Abciximab)

Man hatte also neue Wege eingeschlagen in der Therapie des akuten Myokardinfarkts, allerdings war das Problem der drohenden Gefäßokklusion nach Stentimplantation lange Zeit

nicht befriedigend gelöst. Mit der Entdeckung der Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibition hatte man schließlich doch eine Möglichkeit entdeckt, die Wirkungslücke des Ticlopidin zu schließen. Die gemeinsam Endstrecke aller Thrombozytenaktivierungs-Mechanismen ist die Besetzung des Glykoprotein IIa/ IIIb Rezeptors. Über Ausbildung von Fibrinbrücken kommt es zur Thrombozyten-Aggregation. In diesen Mechanismus greift das Medikament Abciximab ein. Abciximab ist das chimäre Fab-Fragment eines monoklonalen Antikörpers gegen oben genannten Rezeptor. Durch Bindung des Antikörpers an den Rezeptor kommt es zur Inhibition aller Thrombozytenfunktionen und somit auch der Thrombozytenaggregation. Um eine klinisch relevante Wirkung zu erzielen, müssen mindestens 80 – 85 % der verfügbaren Glykoprotein IIa/ IIIb- Rezeptoren blockiert werden. Zu beachten ist, dass es durch die Applikation des Medikaments zu einer Verlängerung der Blutungszeit auf über 30 min kommen kann. Da Abciximab zur Antikörper-Bildung führt, darf es nicht wiederholt angewendet werden. Abciximab wird i.v. appliziert. Da die Wirkung nach Bolus-Gabe nur etwa 4 Stunden anhält, wird normaler Weise eine mehrstündige Infusion durchgeführt [Füllgraf et al. 1997, S. 120].

Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibition (Abciximab) in der mechanischen Reperfusionstherapie

Die Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptorblockade verbesserte die Ergebnisse in der Therapie des akuten Myokardinfarkts mit PTCA oder Stent wesentlich. Mehrere Studien konnten diesen positiven Effekt nachweisen. So zeigten Brener et al 1998, dass die primäre PTCA durch Kombination mit Abciximab gegenüber der primären PTCA ohne Glykoprotein IIb/IIIa Blockade 30 Tage nach einem akutem Myokardinfarkt eine signifikante Reduktion von Mortalität und Reinfarktrate erreichen kann [Brener et al. 1998]. Die Gabe von Abciximab bei Infarktpatienten, die eine PTCA erhielten, sorgte außerdem für eine schnellere und konstantere Reperfusion [Brener et al. 1999]. Lincoff et al. zeigten, dass die Kombination von Abciximab und Stentimplantation auch nach 6 Monaten im Vergleich zur alleinigen Stentimplantation die besten Ergebnisse erzielte. Wichtig zu erwähnen ist hier, dass sich die Kombination Stent plus Abciximab auch der Kombination PTCA plus Abciximab als überlegen erwies [Lincoff et al. 1999]. Neumann et al. konnten 1998 in einer prospektiven Studie bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und folgender Stentimplantation den zusätzlichen Benefit der Gabe eines Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Blockers aufzeigen: Nicht nur das Aufrechterhalten der Gefäßdurchgängigkeit, sondern auch die mikrovaskuläre Durchblutung und linksventrikuläre Kontraktilität wurden durch die zusätzliche Gabe von

Abciximab positiv beeinflusst [Neumann et al. 1998]. Lincoff et al. zeigten 1999 auch einen Langzeitbenefit des Abciximabs bezüglich des klinischen Verlaufes nach Myokardinfarkt auf. So lag hier die Anzahl an Patienten mit Reinfarkt und die der verstorbenen Patienten ohne Gabe eines Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Blockers unter Stenttherapie bei 11,4% nach 6 Monaten, in der Gruppe, die zusätzlich Abciximab erhielt bei nur 5,6%, $p < 0,001$ [Lincoff et al. 1999]. Außerdem wird der Blockade des Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptors auch ein anti-entzündlicher Effekt zugeschrieben. So beschreiben Neumann et al. 1999 einen Mechanismus, der bei Myokardinfarktpatienten durch eine Interaktion zwischen Leukozyten und Thrombozyten zur Modulation eines Moleküls auf der Oberfläche von Monozyten führt, dem sogenannten Mac-1-Molekül. Dieses ist verantwortlich für eine Entzündungsreaktion. Abciximab greift in diesen Interaktionsmechanismus ein und hat so zusätzlich einen antiinflammatorischen Effekt [Neumann et al. 1999]. Die Stenttherapie hatte also durch die Entdeckung der Glykoprotein IIb/IIIa Inhibition einen großen Fortschritt erfahren und konnte nun durchaus als Goldstandard in der interventionellen Therapie beim akuten Myokardinfarkt angesehen werden.

2 Problemstellung

Während die Thrombolyse schon lange zur Standardtherapie des akuten Myokardinfarkts gehört, hat sich in den letzten Jahren mit der Weiterentwicklung der Stentimplantation im koronaren Bereich eine neue Möglichkeit eröffnet. Sowohl die Thrombolyse und die PTCA als auch die PTCA und die Stentimplantation wurden in verschiedenen Studien miteinander verglichen. Ein Vergleich der Thrombolyse mit der Stentimplantation jedoch steht noch aus. Ziel der Arbeit ist es, diese beiden Therapieoptionen im Hinblick auf die klinischen Ergebnisse in den ersten 30 Tagen sowie die Langzeitergebnisse auf der Basis der 140 im Deutschen Herzzentrum München und im Klinikum Rechts der Isar behandelten Patienten mit akutem Myokardinfarkt zu vergleichen und analysieren.

3 Material und Methode

3.1 Patienten

3.1.1 Auswahlkriterien

Von November 1997 bis August 1999 wurden insgesamt 140 Patienten mit der Diagnose eines akuten Myokardinfarkts für die vorliegende Studie nach den im Folgenden aufgezeigten Kriterien ausgewählt:

- Aufnahme der Patientin im Klinikum Rechts der Isar bzw. im Deutschen Herzzentrum innerhalb von maximal 12 Stunden nach Symptombeginn
- mindestens 20 Minuten andauernde klinische Thoraxschmerzen
- ST-Segment-Hebungen von mindestens 0,1 mV in wenigstens 2 Extremitätenableitungen oder
- von mindestens 2 mV in wenigstens 2 benachbarten Brustwandableitungen im Elektrokardiogramm

3.1.2 Ausschlußkriterien

Ausgeschlossen wurden alle Patienten mit

- einem Schlaganfall innerhalb der letzten 3 Monate
- einer aktiven Blutungen oder hämorrhagischer Diathese während der letzten 4 Wochen
- einem frischen Trauma im letzten Monat
- einer großen Operation (wie zum Beispiel einer Hüftendoprothese) während der letzten 4 Wochen
- Verdacht auf eine Aortendissektion
- einer durch Kompression nicht stillbare Blutung aus einer Gefäßpunktionen
- einer zum Zeitpunkt des Infarkts durchgeführte Antikoagulationstherapie mit Kumarinderivaten
- einer schwere, therapieresistenten Hypertonie mit systolischen Werten von mehr als 180 mmHg
- einer fehlenden Einwilligung zur Teilnahme an der Studie

3.2 Durchführung

3.2.1 Festlegung der Größe der Studienpopulation

Grundlage für die Festlegung der nötigen Anzahl an Patienten war der mittels Myokardszintigraphie ermittelte Index der durch die Reperfusionstherapie erhaltenen Myokardfunktion.

In einer Pilotstudie mit primärem Stenting bei akutem Myokardinfarkt wies dieser Index einen Durchschnittswert von 0,55 (Standardabweichung 0,28) auf. Unter der Annahme, der Index sei im Fibrinolyse-Arm der aktuellen Studie 0,40 wurde eine Gruppengröße von 60 Patienten pro Studienarm festgelegt. Ziel war es, eine statistische Aussagekraft von 80% zu erreichen.

3.2.2 Randomisierung der Patienten und erste Therapieschritte

Nach Aufnahme in das Deutsche Herzzentrum oder Klinikum Rechts der Isar wurden Patienten, die für die Studienteilnahme in Frage kamen mit Hilfe eines computergenerierten Randomisierungsverfahrens einer der beiden Therapiegruppen zugeteilt. Vor der Durchführung einer Randomisierung erhielten alle Patienten noch in der Notaufnahme 500 mg ASS (Aspirin®, Bayer, Leverkusen, Deutschland) und 5000 IU Heparin i.v

3.2.3 Das Therapieschema in der Lyse-Gruppe

Die Thrombolyse erfolgte mittels einer initialen Bolus-Gabe von 15 mg Alteplase. (Actilyse®, Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Deutschland)

Im Anschluss erhielten die Patienten eine Alteplase-Infusion von 0,75 mg/ kg Körpergewicht über 30 Minuten. Die maximal infundierbare Menge Alteplase betrug hierbei 50 mg.

Über die nächsten 60 Minuten folgte eine weitere Alteplasinfusion von 0,5 mg/ kg Körpergewicht. Hier war die maximale Dosis auf 35 mg festgesetzt.

Außerdem erhielten die Patienten eine Heparininfusion von 1000 IU/ Stunde, die zeitgleich mit der Alteplase-Infusion begann und über 48 Stunden lief.

4 Stunden nach Infusionsbeginn wurde die partielle Thromboplastinzeit (PTT) kontrolliert. Ziel war es, die PTT auf 60 – 85 sec einzustellen. War dies durch die Infusion von 1000 IU/ Stunde nicht möglich, wurde die Heparinmenge entsprechend erhöht, bis eine PTT-Wirksamkeit erreicht war.

Ebenso wurden zwei Mal täglich 100 mg ASS verabreicht. Dieser Teil der Therapie musste allerdings nicht obligatorisch eingehalten werden.

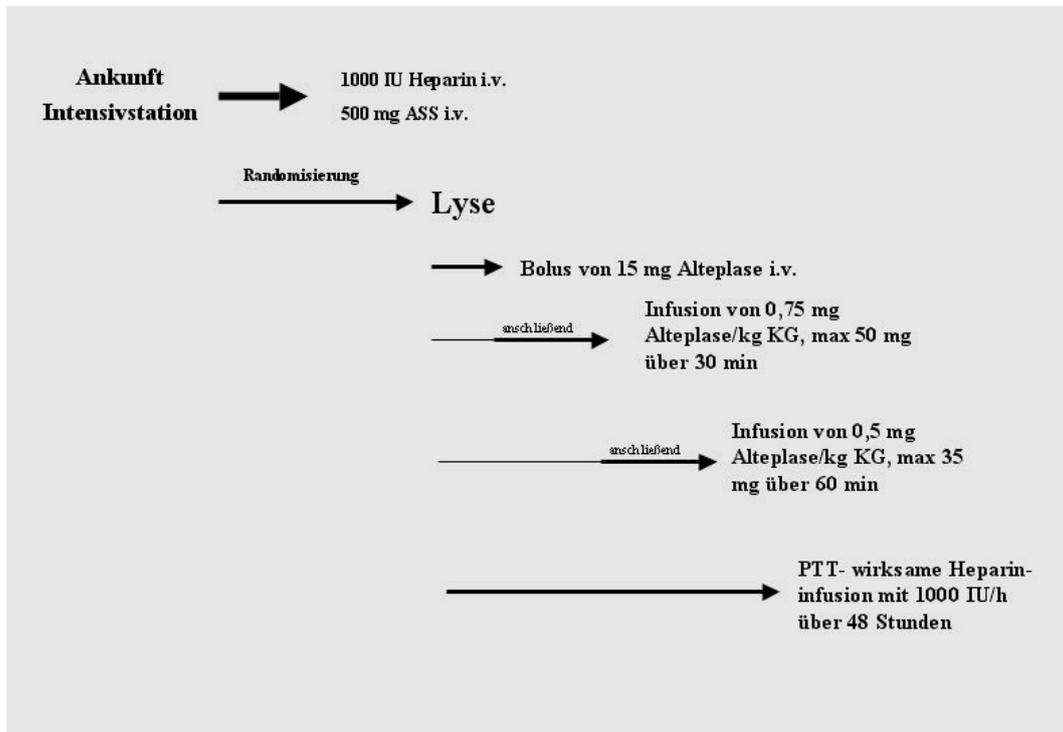


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Thrombolyse-Therapie

3.2.4 Das Therapieschema in der Stent-Gruppe

Die für die Stent-Gruppe randomisierten Patienten erhielten während der Intervention zusätzlich 2500 IU Heparin intraarteriell und Abciximab (ReoPro®, Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland) als intravenösen Bolus von 0,25 mg/ kg Körpergewicht mit anschließender Infusion von 10 µg Abciximab/ min über 12 Stunden.

Die postinterventionell durchgeführte antithrombotische Therapie bestand aus 250 mg Ticlopidin (Tiklyd®, Sanofi Winthrop, München, Deutschland) zwei Mal täglich über 4 Wochen und 100 mg ASS zwei Mal pro Tag. Genauso wie in der Lyse-Gruppe war aber auch hier die ASS-Gabe nicht obligatorisch einzuhalten.

Stentimplantation und verwendete Stenttypen

Die Stentimplantation wurde nach einem 1996 von Schömig et al. [Schömig et al. 1994; Schömig et al. 1996] beschriebenen Verfahren durchgeführt.

Hierbei erfolgte eine Punktion der rechten Arteria femoralis, über die der Führungskatheter eingebracht wurde. Dieser wurde durch die Aorta bis zum Koronarostium vorgeschoben.

Anschließend wurde über eine Seitenvorrichtung ein konventioneller rapid-exchange Ballonkatheter (Express, Scimed, Verviers, Belgien) zusammen mit einem Führungsdraht eingebracht.

Durch den Führungskatheter erfolgte nun eine Kontrastmittelinjektion, mit deren Hilfe das Infarktgefäß dargestellt werden konnte. Der Führungsdraht wurde distal der Okklusion plaziert, seine Lage mehrfach durch weitere Kontrastmittelinjektionen kontrolliert.

Nach korrekter Positionierung des Drahtes wurde ein Multi-Link-Stent (Guidant, advanced Cardiovascular System, Santa Clara, CA) auf die Spitze des Ballonkatheters aufgebracht und zum Infarktgefäß vorgeschoben. Die Auswahl des Ballons erfolgte so, dass er im Bezug zum Zielgefäß eine leichte Übergröße aufwies.

Meist wurde zusätzlich eine weitere Aufdehnung mit höherem Druck durchgeführt, für die relativ unnachgiebigen Ballonkatheter (High Energy, Boston Scientific, Hilden, Deutschland) verwendet wurden.

Es erfolgte immer eine komplette Abdeckung der aufgedehnten Gefäßstrecke bzw. der eventuell vorhandenen Dissektion der Gefäßwand. Dazu wurden im Bedarfsfall auch mehrere Stents eingebracht, wobei mit der Plazierung möglichst distal begonnen wurde, um zusätzliche Stents nicht durch bereits gesetzte einbringen zu müssen und weiteren Dissektionen vorzubeugen.

Die Position der gesetzten Stents wurde nach Entfernen des Führungsdrahtes und des Ballonkatheters mit einer abschließenden Kontrastmittelinjektion beurteilt.

Die arterielle Führungsschleuse wurde entfernt, sobald die PTT unter 60 sec gefallen war, normaler Weise innerhalb von 3 Stunden nach der Intervention.

Zur Hämostase erfolgte eine manuelle Kompression der Leiste, anschließend wurde ein Druckverband angelegt.

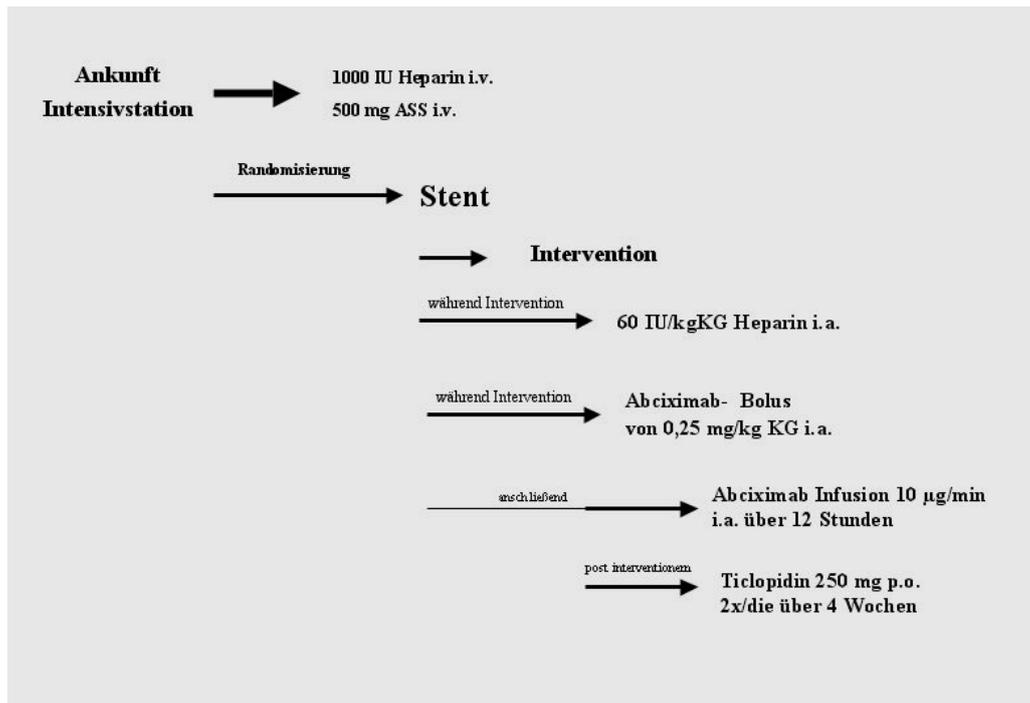


Abbildung 3-2: Schematische Darstellung der Stent-Therapie

3.2.5 Angiographische Datensammlung in der Stent-Gruppe

Bei allen Patienten, die durch das Randomisierungsverfahren dem Stent-Arm zugeteilt worden waren, wurde vor und nach der Intervention der Grad des Blutflusses im Infarktgefäß gemäss der Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) Klassifikation festgestellt. Hierfür wurden die digitalen Angiogramme mit Hilfe eines automatischen Banderkennungs - Systems (CMS, Medis Medical Imaging System, Nueneen, Niederlande) analysiert.

3.2.6 Endpunkt der Studie

Als Endpunkt der Studie wurde eine Kombination aus mehreren klinischen Ereignissen festgesetzt, die bis zu 6 Monaten nach der primären Behandlung bei den Patienten auftreten konnten.

Dazu zählten

- sowohl kardial als auch nicht kardial verursachte Todesfälle
- Reinfarkt
- Apoplex.

Die Diagnose des Reinfarkts wurde gestellt bei Auftreten von infarkttypischen Schmerzen im Brustbereich, neu aufgetretenen ST-Segment-Hebungen oder –Senkungen und einem Anstieg der CK über 50% des vorhergegangenen Minimalwertes. In mindestens 2 Proben mussten wenigstens 240 U/l erreicht werden. Die Diagnose des Apoplex musste durch eine CT- oder MRT- Aufnahme des Kopfes bestätigt werden. Weitere Komplikationen, die zwar nicht als primärer Endpunkt gewertet, aber dennoch dokumentiert wurden, waren Blutungen mit hämodynamisch wirksamen Folgen oder der Erforderlichkeit von Bluttransfusionen.

Außerdem festgehalten wurden Revaskularisationen des Infarktgefäßes durch PTCA oder mit Hilfe der Bypass-Chirurgie, die bei nachgewiesenen Restdurchblutungsstörungen, belastungsinduzierter Myokardischämie oder einem Reinfarkt indiziert waren.

3.3 Verlaufsprotokoll

Aufnahme und Therapie

Zur Dokumentation des Infarktverlaufs wurden bei Aufnahme eines Infarktpatienten auf der Intensivstation eigens für die Studie erstellte Patientenbögen ausgefüllt. Diese beinhalteten Angaben über die Randomisierung in die Stent- oder Lyse-Gruppe und über den zeitlichen Verlauf des Infarkts (Zeitpunkt des Schmerzbeginns, Uhrzeit des Eintreffens des Patienten auf der Intensivstation, Festhalten des Randomisierungszeitpunkts und des Therapiebeginns, ebenso wie die Zeiten der Radionuklidinjektion und –messung). Außerdem festgehalten wurden die Infarktlokalisierung und der kardiale Enzymstatus (CK bei Aufnahme und Peak-Werte von CK und CK-MB).

Die Risikofaktoren wie das Vorliegen einer Hypertonie, einer behandelten oder nicht behandelten Hypercholesterinämie (als nicht behandelt galten Hypercholesterinämien mit Werten über 240 mg Cholesterin/ dl), eines Nikotinabusus, Diabetes mellitus (hier wurde unterschieden zwischen einer diätischen, oralen und Insulin-Therapie) und einer positiven Familienanamnese wurden ebenfalls dokumentiert. Auch EKG-Auswertungen wurden erfasst. So konnten Angaben über das Vorhandensein eines Linksschenkelblocks, von ST-Hebungen und der Q-Welle erfolgen, wobei bei letzterer unterschieden wurde zwischen fehlender und bei Aufnahme oder erst bei Entlassung vorhandener Q-Welle. Die Killip-Einstufungen von I – IV wurden ergänzt durch Angaben über eventuelle Intubationspflichtigkeit, kardiogenen Schock, Kammerflimmern und Implantation eines Schrittmachers.

Alle erhobenen Daten wurden in einer entsprechenden Datenbank dokumentiert.

Klinikaufenthalt

Während ihres gesamten Aufenthalts unterlagen die Patienten einer engmaschigen klinischen Kontrolle. Diese beinhaltete regelmäßige Blutbild- und EKG-Kontrollen.

Vor Beginn der Therapie wurde das erste EKG abgeleitet. Anschließend erfolgten die EKG-Ableitungen zunächst 8 Stunden nach der Lyse bzw. der Stentimplantation und ab dann täglich. Traten bei den Patienten Beschwerden auf, die einen möglichen Reinfarkt anzeigten, wurde ebenfalls eine sofortige EKG-Ableitung veranlasst.

Zu den Blutbildkontrollen zählte eine Bestimmung des kardialen Enzymstatus (v.a. CK, CK-MB und Troponin), sowie eine Messung des Hämoglobin-Wertes, der Thrombozytenzahl und des CRP-Wertes. Sie wurden nach Aufnahme, 8, 16 und 24 Stunden nach der Behandlung und im Folgeverlauf täglich bis zur Entlassung vorgenommen. Alle erhobenen Daten wurden mit Hilfe des bereits erwähnten Patientenbogen dokumentiert und in die Datenbank eingegeben.

siehe auch Anhang 3-1

Klinischer Verlauf in den ersten 5 Tagen nach Therapie

Für die Dokumentation des klinischen Verlaufs während der ersten 5 Tage nach der Therapie wurde ein weiterer Patientenbogen benutzt.

Dieser hielt sowohl die genannten Blutbild-Werte (s.o.) fest als auch Angaben über möglicherweise auftretende Komplikationen. Dazu zählten der kardiale oder nicht kardiale Todesfall, erneute pektanginöse Beschwerden, Reinfarkte mit oder ohne Auftreten einer Q-Welle, Reinterventionen (hier wurde zwischen läsions- und nicht läsionsbezogener Reintervention unterschieden), Bypass-Operationen (auch hier Unterscheidung zwischen läsions- und nicht läsionsbezogen), NYHA-Einteilungen von I – IV, klinisch relevante Blutungen, Transfusionen und Apoplex. Auch die hier erfassten Daten wurden in die elektronische Datenbank eingegeben.

siehe auch Anhang 3-2

Klinischer Verlauf in den ersten 30 Tagen und 6 Monaten nach der Therapie

Nach 30 Tagen erfolgte eine telefonische Befragung der Patienten zu ihrem Befinden und nach möglicher Weise aufgetretenen Komplikationen. Festgehalten wurden die erhaltenen Auskünfte mit Hilfe eines weiteren Erfassungsbogens und anschließend in der elektronischen Datenbank archiviert.

Die Patienten wurden angewiesen, nach 6 Monaten zu einer Kontrolluntersuchung zu erscheinen, mit deren Hilfe der klinische Verlauf nach der Entlassung aufgezeigt werden sollte. Es erfolgte hierfür eine weitere Kontrollangiographie sowie eine Dokumentation möglicher Weise aufgetretener Komplikationen und des aktuellen Lipidstatus mit Hilfe der bereits genannten Erfassungsbögen und Datenbank. War eine Visite durch den Patienten nicht möglich, wurde ein Telefoninterview, oder, falls er selbst keine Auskunft geben konnte, eine telefonische Befragung der Angehörigen oder des Hausarztes durchgeführt, wobei auch hier die auf den Erfassungsbögen genannten Komplikationen in ethisch vertretbarem Rahmen abgefragt wurden. Traten zwischen den vorgesehenen Kontrolluntersuchungen bei einem Patienten Beschwerden auf, wurde eine vorzeitige Angiographie durchgeführt.

siehe auch Anhang 3-3

3.4 Datenaquirierung

Von Beginn der Studie an wurden sämtliche Patientendaten in eine Computer-Datenbank (Oracle-DB, Cisnetic, München, Deutschland) eingegeben.

Dazu zählten die Eingabe der mit den Patientenbögen erfassten Daten ebenso wie demographische Basisdaten und Angaben zur Art und zum Verlauf der vorgenommenen Behandlung. Auch klinische Komplikationen während des Aufenthalts im Krankenhaus, während der ersten 30 Tage und innerhalb der 6 Monate nach Behandlung sowie Ergebnisse der vorgenommenen Kontrolluntersuchungen wurden eingegeben.

3.5 Statistische Analyse

Alle Daten wurden prospektiv gesammelt. Sämtliche Analysen der gesammelten Daten erfolgten auf der Basis der Behandlungsintention. Die Präsentation der Daten erfolgte durch Angabe der Medianwerte und ihrer 25. und 75. Perzentilen oder in Form von Prozentangaben (%).

Der Vergleich der beiden Gruppen miteinander erfolgte für gruppenspezifische Daten mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests oder des Fisher-Test.

Für die Analyse von kontinuierlichen Daten wurde der parameterfreie Wilcoxon-Rangsummentest angewendet.

Die Analyse der Überlebenszeiten erfolgte mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode. Da bis zum Zeitpunkt der Auswertung meist keine vollständige Beobachtung der Überlebenszeiten möglich ist, ist man für die statistische Analyse auf eine Schätzung der Überlebensfunktion angewiesen, wie sie zum Beispiel mit der Kaplan-Meier-Methode möglich ist. Auf dieser Basis lässt sich die Wahrscheinlichkeit errechnen, mit der ein Patient zu einem Zeitpunkt X noch lebt bzw. der Anteil der zu einem bestimmten Zeitpunkt noch lebenden Patienten prozentual angeben.

Das relative Risiko für das Auftreten eines ungünstigen Ereignisses innerhalb der ersten 6 Monate nach Behandlung wurde mit Hilfe des Proportional Hazard Modells angegeben.

Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Überlebensparametern wurden mit Hilfe des Log-Rank-Tests signifikant dargestellt, der ebenso wie die Kaplan-Meier-Methode solche Daten berücksichtigt, die zum Zeitpunkt der Auswertung noch vorläufigen Charakter haben oder die noch nicht als definitive Endergebnisse vorliegen.

Als statistisch signifikant galten alle p-Werte unter 0,05.

3.6 Definitionen

TIMI-Grade

Die TIMI Grade sind nach der Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)-Studie folgendermaßen definiert.

Grad 0: (keine Perfusion) Distal der Okklusion besteht kein antegrader Blutfluß

Grad 1: (Penetration ohne Perfusion) Das Kontrastmittel kann zwar die okkludierte Stelle passieren, allerdings erfolgt keine komplette Darstellung des distalen Gefäßbettes für die Dauer der kineangiographischen Filmsequenz.

Grad 2: (Teilperfusion) Das Kontrastmittel kann die Okklusion passieren und das distale Gefäßbett darstellen. Allerdings erfolgt der Eintritt des Kontrastmittels in das distale Gefäßbett oder seine Clearancerate aus dem distalen Gefäßbett oder beides langsamer als der Eintritt bzw. die Clearance im Bereich von Myokard, das nicht von einer Gefäßokklusion betroffen ist, wie z.B. die gegenüberliegende Arterie oder der Gefäßabschnitt proximal der Stenose.

Grad 3: (Komplette Perfusion) Der antegrade Blutfluß im Bereich der distal der Okklusion gelegenen Gefäße ist genauso schnell wie im proximalen Gebiet. Ebenso ist die

Kontrastmittelclearance im betroffenen Areal genauso schnell wie in nichtbetroffenen Gebieten, die vom selben Gefäß oder einem gegenüberliegenden versorgt werden.

[Chesebro e al. 1987]

Killip-Klassifikation

Bei der Killip-Klassifikation der Herzinsuffizienz nach Herzinfarkt erfolgt die Einteilung in 4 Schweregrade wie folgt:

Klasse I: Keine Lungen- oder Halsvenenstauung.

Keine Herzinsuffizienz.

Klasse II: Rasselgeräusche in über 50% der Lunge auskultierbar, 3. Herzton, Tachypnoe, Halsvenen- oder Leberstauung.

Mäßige Herzinsuffizienz, Letalität ca. 30%.

Klasse III: Feuchte Rasselgeräusche bis in die Lungenoberfelder, Lungenödem.

Schwere Herzinsuffizienz, Letalität ca. 45%.

Klasse IV: Schock, Blutdruck unter 90 mmHg, Oligurie, Verwirrtheit.

Kardiogener Schock. Letalität 80 – 90%.

[Stierle et al. 2001, S.140]

Unerwünschte Ereignisse

Als unerwünschte Ereignisse dokumentiert der kardiale oder nicht kardiale Todesfall, erneute pektinöse Beschwerden, Reinfarkte mit oder ohne Auftreten einer Q-Welle, Reinterventionen (hier wurde zwischen läsions- und nicht läsionsbezogener Reintervention unterschieden), Bypass-Ops (auch hier Unterscheidung zwischen läsions- und nicht läsionsbezogen), NYHA-Einteilungen von I – IV, klinisch relevante Blutungen, Transfusionen und Apoplex.

Herzinfarkt

Die Diagnose eines Reinfarktes konnte gestellt werden, wenn mindestens 3 der folgenden Kriterien erfüllt war:

1. Der infarkttypische Brustschmerz mußte mindestens 20 min bestehen und durfte nicht durch Nitropräparate beeinflussbar sein.
2. Es mußte sich entweder eine erneute ST-Segment-Hebung oder Q-Welle im EKG zeigen.
3. Es mußte sich ein Anstieg der CK oder CK-MB auf über das Doppelte der Norm zeigen.

Kardiogener Schock

Ein kardiogener Schock wurde diagnostiziert, wenn der systolische Blutdruck unter 80 mmHg lag und sich über eine Stunde auch unter Volumengabe bzw. Gabe von Katecholaminen oder der Anwendung einer intraaortalen Ballonpumpe nicht besserte.

Mehrfäßerkrankung

Eine koronare Mehrgefäßerkrankung liegt vor, wenn mehr als eine Koronararterie von einer hämodynamisch wirksamen Okklusion betroffen ist.

NYHA –Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz

Stadium I: keine Beschwerden bei normaler Belastung

Stadium II: leichte Beschwerden bei normaler Belastung, Leistungsminderung

Stadium III: erhebliche Leistungsminderung bei gewöhnlicher Belastung

Stadium IV: Ruhedyspnoe

[Stierle et al. 2001, S. 140]

4 Ergebnisse

4.1 Patientengut

4.1.1 Demographische Basisdaten

Von November 1997 bis August 1999 konnten nach Anwendung der Auswahl- und Ausschlusskriterien insgesamt 140 Patienten mit akutem Myokardinfarkt der vorliegenden Studie zugeteilt werden. Mit Hilfe des Randomisierungsverfahrens wurden 71 Patienten für eine Stent-Implantation vorgesehen. 69 Patienten erhielten eine thrombolytische Therapie.

Altersverteilung

Die Auswertung der Patientendaten ergab einen Median bezüglich des Patientenalters von 57,8 Jahren [51,7; 70,2] im Stent-Arm. Der jüngste Patient war 34 Jahre, der älteste 88 Jahre.

Im Lyse-Arm betrug das Alter im Median 60,9 Jahre [51,6; 79,7], wobei hier die Altersverteilung von 29 bis 90 Jahren reichte ($p= 0,45$). Von den 140 Patienten waren insgesamt 34 weiblich (24,3%).

Im Stentarm der Studie betrug der Anteil der weiblichen Patienten 25,4%, im Lyse-Arm 23,2% ($p= 0,77$)

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die kardiovaskulären Risikofaktoren waren wie folgt verteilt:

Bei 43 Patienten im Stent-Arm fand sich eine arterielle Hypertonie (60,9%), im Lyse-Arm betrug der Anteil der Hypertoniker 67,6% ($p= 0,41$). Im Median lag der systolische Blutdruckwert in beiden Gruppen bei 140 mmHg, wobei in der Stent-Gruppe 50% der Werte zwischen 118 und 150 mmHg lagen und in der Lyse-Gruppe zwischen 121 und 155 mmHg ($p= 0,40$). Der diastolische Blutdruckwert lag in beiden Therapie - Gruppen im Median bei 80 mmHg, ebenso gleich war die Verteilung der Werte: in beiden Gruppen lagen 50% der Werte zwischen 70 und 90 mmHg. Ein Diabetes mellitus war bei 21,2% der Patienten vorhanden, die eine Stentimplantation erhielten. Davon waren 5,6 % insulinpflichtig.

Im Lyse-Arm fanden sich 13 Patienten mit dieser Erkrankung (18,8%), hier benötigten 5,8% eine Insulin-Therapie ($p=0,74$ insgesamt, $p= 0,80$ für die insulinpflichtigen Patienten).

52,1% der Patienten im Stent-Arm waren Raucher, im Lyse-Arm betrug der Anteil der Raucher 40,6% ($p= 0,17$).

Der mediane Cholesterin-Wert lag bei den Patienten, die dem Stent-Arm zugeteilt waren bei 198 mg/dl, wobei 50% der Werte zwischen 168 bis 224 mg/dl lagen.

Unter den für die thrombolytische Therapie vorgesehenen Patienten fand sich ein medianer Cholesterin-Wert von 182 mg/dl, hier waren 50% der Werte von 160 bis 211 mg/dl verteilt ($p= 0,17$).

Reinfarkt – Rate und vorangegangene Bypass-Operationen

Ein Reinfarkt lag bei 9,9% der Stent- und bei 14,5% der Lyse-Patienten vor ($p= 0,40$). Eine frühere Bypass-OP fand sich bei 1,4% im Stent- und 4,3% im Lyse-Arm ($p= 0,60$)

Vergleichbarkeit der beiden Therapie – Gruppen

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass im Bezug auf die Basischarakteristika zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede festzustellen waren.

(siehe auch Tabelle 4-1)

	Stent + abciximab (n=71)	t-PA - Lyse (n=69)	P - Wert
Alter, Jahre	57,8 [51,7, 70,2]	60,9 [51,6, 79,9]	0,45
weiblich, %	25,4 Jahre	23,2 Jahre	0,77
Arterieller Hypertonus	60,9%	67,6%	0,41
Systolischer Blutdruck, mmHG	140 [118, 150]	140 [121, 155]	0,40
Diastolischer Blutdruck, mmHG	80 [70, 90]	80 [70, 90]	0,40
Diabetes mellitus, %	21,1%	18,8%	0,74
davon insulinpflichtig, %	5,6%	5,8%	0,80
Raucher, %	52,1%	40,6%	0,17
Cholesterin-Werte, md/dl	198[168, 224]	182[160, 121]	0,17
Reinfarkt, %	9,9%	14,5%	0,40
Vorangegangene Bypass-OP	1,4%	4,3%	0,60

Tabelle 4-1: Demographische Basisdaten

(Daten in Prozentangaben(%) oder als Median mit 25. Und 75. Perzentile [25., 75.]

4.1.2 Klinische Daten

Infarktlokalisierung

Die Infarktlokalisierung war wie folgt verteilt:

Unter den Patienten, die eine Stentimplantation erhalten hatten, fand sich bei 47,9% ein Vorderwandinfarkt, im Lyse-Arm betrug der Anteil der Vorderwandinfarkte 47,8%.

(p für den Anteil der Vorderwandinfarkte in beiden Gruppen = 0,99)

Killip-Klassen

69,0% der Stent-Patienten wurden der Killip-Klasse I zugeteilt, 22,6% der Killip-Klasse II, 4,2% der Killip-Klasse III und 4,2% der Killip-Klasse IV.

Von den lysierten Patienten gehörten laut Definition 69,6% zur Killip-Klasse I, 27,5% zur Killip-Klasse II und 2,9% zur Killip-Klasse IV (p= 0,33). Die Killip-Klasse III fand sich im Lyse-Arm bei keinem Patienten. Insgesamt wurden im Stent-Arm also 8,4% der Patienten den Klassen III und IV zugeteilt, während es im Lyse-Arm in den gleichen Klassen nur 2,9% waren (p= 0,29).

Der Median der Zeit von Symptombeginn bis zur Aufnahme in die Klinik betrug in beiden Gruppen 150 min. In der Stentgruppe lagen 50% der Werte zwischen 110 und 270 Minuten, in der Lyse Gruppe zwischen 85 und 270 Minuten ($p = 0,39$).

Das Zeitintervall von der Aufnahme bis zum Therapiebeginn war in der Stentgruppe definiert als Zeitraum bis zur ersten Ballon-Inflation – der Median lag bei 65 min (50% zwischen 53 bis zu 85 min) – und in der Lyse-Gruppe als Zeitdauer bis zum Beginn der Thrombolyse, wobei der Median hier 30 min (50% zwischen 23 bis 40 min) betrug. Somit erfolgte der Beginn der Therapie im Stent-Arm im Vergleich zum Lyse-Arm mit einer deutlichen Verzögerung ($p < 0,001$).

	Stent-Gruppe	Lyse-Gruppe	p-Wert
Vorderwandinfarkte, %	47,9%	47,8%	0,99
Killip-Klassen	I	69,0	Killip III und IV $p = 0,29$
	II	22,6	
	III	4,2	
	IV	4,2	
Zeitintervall von Aufnahme bis Therapiebeginn in min, Medianwert	65 [53; 85]	30 [23; 40]	< 0,001

Tabelle 4-2: Klinische Daten

(Daten in Prozentangaben(%), im Durchschnitt oder als Median [25.; 75. Perzentile])

Begleitmedikation

Die Medikamente, die von den Patienten eingenommen wurden, verteilten sich wie folgt:

85,9% der Patienten in der Stentgruppe nahmen bereits vor dem Infarkt ereignis β -Blocker, in der Lyse-Gruppe waren es 87% ($p = 0,86$). ACE-Hemmer wurden von 88,7% der Patienten in der Stent- und 87% der Patienten in der Lyse-Gruppe eingenommen ($p = 0,75$). Nitrate nahmen 14,1% der Stent- und 10,1% der Lyse-Patienten ($p = 0,48$), Calciumantagonisten 4,2% der Stent- und 4,3% der Lyse – Gruppe ($p = 0,97$). CSE-Hemmer wurden von 83,1% der Stent- und 84,1% der Lyse-patienten bereits vor Therapiebeginn regelmäßig eingenommen ($p = 0,88$). Hinsichtlich der Begleittherapie fand sich also zwischen den beiden Gruppen ebenfalls kein signifikanter Unterschied.

(siehe Tabelle 4-3)

Medikament	Stent-Gruppe	Lyse-Gruppe	p-Wert
β-Blocker, %	85,9	87,0	0,86
ACE-Inhibitoren, %	88,7	87,0	0,75
Nitrate, %	14,1	10,1	0,48
Calciumantagonisten, %	4,2	4,3	0,97
CSE-Hemmer, %	83,1	84,1	0,88

Tabelle 4-3: Begleitmedikation

(Daten in Prozentangaben(%) oder als Median mit 25. Und 75. Perzentile [25., 75. Perzentile])

4.1.3 Angiographische Charakteristika vor und nach der Stent-implantation

Mehrfäßerkrankungen

Bei 52,1% der Patienten, die für eine Stent-Implantation vorgesehen waren, lag eine Mehrgefäßerkrankung vor. Davon wiesen 28,2% eine Zweigefäßerkrankung auf, 23,9% eine Dreigefäßerkrankung.

Der initiale TIMI-Fluß war in 66,2% der Fälle dem TIMI Grad 0 zuzuordnen, in 14,1% dem Grad 1. Lediglich 5,6% der Patienten wiesen einen TIMI-Fluß Grad 3 auf.

Das Zielgefäß war in 47,9% die LAD, in 11,3% die LCx, in 39,4% die RCA und in 1,4% ein Bypass-Gefäß.

Der Medianwert der Gefäßgröße betrug 3,08 mm, der kleinste initiale Gefäßdurchmesser 0 mm im Median und die initiale Stenose im Gefäßdurchmesser 100%, auch dies sowie die folgenden Werte im Median.

Die Länge des gestenteten Segments lag bei 21 mm, das Verhältnis Ballongröße – Größe des Zielgefäßes bei 1,05. Der maximal verwendete Druck lag bei 13,5 atm.

Nach der Stentimplantation lag der minimale Lumendurchmesser (MLD) bei 2,92 mm und der postinterventionelle Stenosegrad bei 6,0%.

Durch die Intervention konnte bei 95,8% der Patienten ein TIMI-Fluß Grad 3 erreicht werden. (siehe auch Abbildung 4-1)

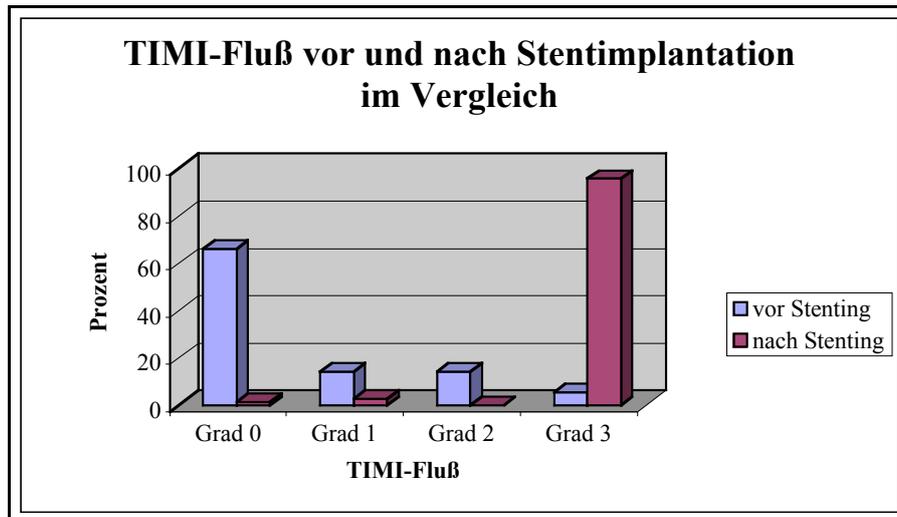


Abbildung 4-1: TIMI-Fluß vor und nach Stentimplantation

Gefäßcharakteristika	Prozent- und Medianwerte
Mehrgefäßerkrankung, %	52,1
davon Zweigefäßerkr., %	28,2
davon Dreigefäßerkr., %	23,9
Zielgefäß, %	
LAD	47,9
Lcx	11,3
RCA	39,4
Bypass	1,4
Gefäßgröße, mm	3,08 [2,8; 3,4]
initialer Gefäßdurchmesser, mm	0 [0; 0,26]
initialer Stenosegrad, %	100 [90; 100]
Länge des gestenteten Segments, mm	21 [15; 32]
Verhältnis Ballon- zu Gefäßgröße	1,05 [1,01; 1,09]
maximaler Ballondruck, atm	13,5 [12; 15]
Gefäßdurchmesser nach Stentimpl., mm	2,92 [2,64; 3,34]

Tabelle 4-4: Angiographische Charakteristika vor und nach der Stentimplantation

(Daten in Prozentangaben(%) oder als Median [25.; 75. Perzentile])

4.2 Klinische Ergebnisse nach 30 Tagen

4.2.1 Stent-Gruppe

2 Patienten erlitten am Tag 1 bzw. 2 nach Behandlungsbeginn einen nicht tödlichen Reinfarkt im vorherigen Infarktgefäß (2,8%). In einem Fall wurde am Tag 3 nach der Stentimplantation eine notfallmäßige Bypass-Operation im selben Gefäß durchgeführt (1,4%), insgesamt wurden während der ersten 30 Tage post interventionem also in 3 Fällen eine Reintervention im Zielgefäß notwendig (4,2%). Bei 3 Patienten kam es zu schwerwiegenden Blutungskomplikationen (4,2%). Innerhalb der ersten 30 Tage verstarben 3 Patienten am Tag 1, 3 und 5 nach Therapiebeginn (4,2%).

Der kombinierte Endpunkt der Studie, der sich laut Definition aus den Ereignissen Tod, Reinfarkt und Apoplex zusammensetzt wurde in 5 Fällen verzeichnet (7,0%).

Die Überlebensrate in den ersten 30 Tagen lag bei 95,8%, die Mortalitätsrate wie bereits erwähnt also bei 4,2%.

4.2.2 Lyse-Gruppe

Während der ersten 30 Tage erlitten 4 Patienten am Tag 0, 1, 4 und 17 nach Behandlungsbeginn einen nicht tödlichen Reinfarkt im Infarktgefäß (5,8%). In einem Fall mußte am Tag 20 nach der Lyse eine notfallmäßige Bypass-Operation durchgeführt werden (1,4%). Bei 2,9% der Infarkte traten schwerwiegende Blutungskomplikationen auf.

Während des Klinikaufenthalts verstarben 4 Patienten (5,8%), 2 davon am Tag 1 nach Behandlungsbeginn. 1 weiterer Patient verstarb am Tag 3 nach Behandlungsbeginn.

Ein Patient verstarb am Tag 24 nach Therapiebeginn. Insgesamt lag die Überlebensrate innerhalb der ersten 30 Tage bei 92,8% und die Mortalitätsrate folglich bei 7,2%.

Der kombinierte Endpunkt der Studie wurde in 9 Fällen erreicht (13%).

(siehe auch Abbildung 4-2)

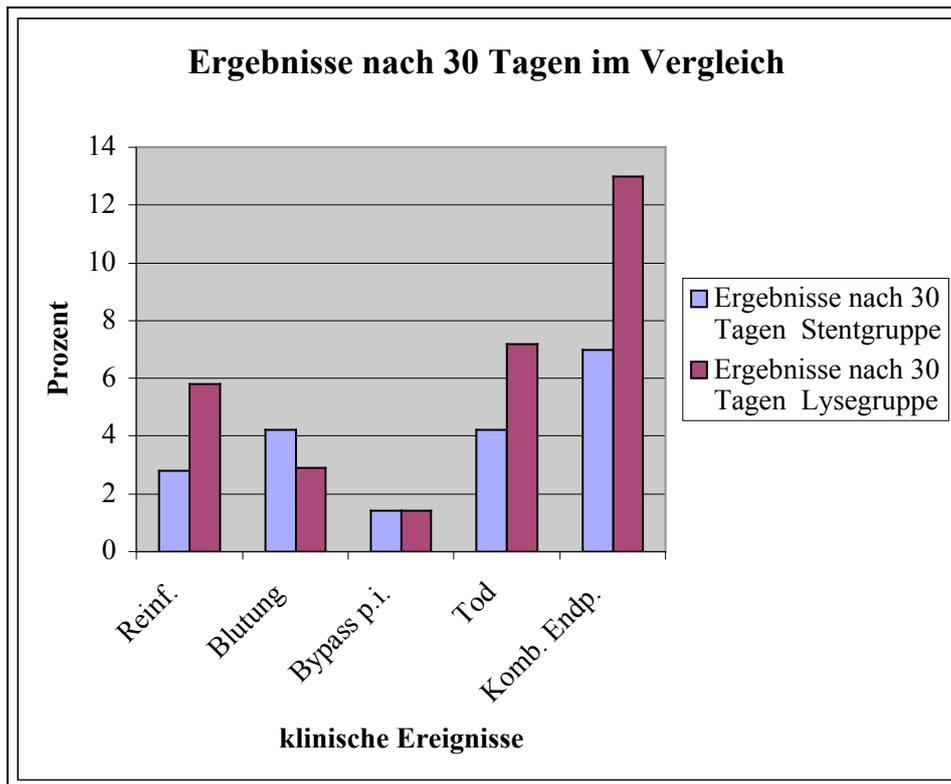


Abbildung 4-2: Klinische Ergebnisse nach 30 Tagen in beiden Therapiegruppen im Vergleich

(Reinf.= Reinfarkt, p.i. = post interventionem, kombinierter Endpunkt = Anteil von Patienten mit Reinfarkt, Tod oder Apoplex insgesamt)

4.3 Ergebnisse nach 6 Monaten

4.3.1 Ergebnisse in der Stent-Gruppe

Die nach 6 Monaten angesetzte Wiedervorstellung bzw. Befragung der Patienten konnte bei 67 der 68 Patienten durchgeführt werden (98,5%).

Bei 7 Patienten wurde innerhalb der 6 Monate nach der Stentimplantation eine Reintervention im Zielgefäß notwendig (10%).

Der kombinierte Endpunkt Tod – Reinfarkt – Apoplex wurde in 6 Fällen erreicht (8.5%), wobei hier keiner der Patienten einen Schlaganfall erlitt.

Nach 6 Monaten lag die Überlebensrate in der Stent-Gruppe weiterhin bei 95,8% sowie die Mortalitätsrate bei 4,2%.

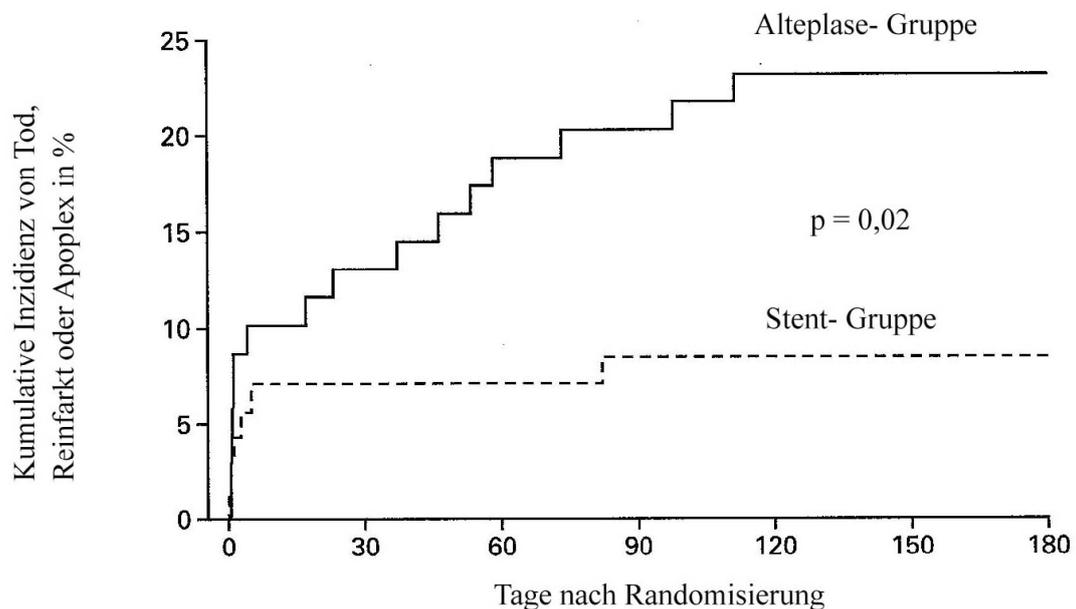
4.3.2 Ergebnisse in der Lyse-Gruppe

Von den 64 verbleibenden Patienten konnte bei allen eine Befragung bzw. Wiedervorstellung nach 6 Monaten erfolgen (100%). Die Überlebensrate lag bei 87%.

Innerhalb des ersten halben Jahres nach der thrombolytischen Therapie wurde in 24 Fällen eine Reintervention im Zielgefäß notwendig (34,9%). Das relative Risiko für die Notwendigkeit einer Reintervention im Zielgefäß lag im Vergleich der beiden Gruppen bei 0,24.

Die Mortalitätsrate lag innerhalb des ersten halben Jahres bei 13%, es verstarben also insgesamt 9 Patienten in der Lyse – Gruppe. Im Vergleich mit der Stentgruppe ergab sich für die Mortalität ein relatives Risiko von 0,31. Der kombinierte Endpunkt aus Tod – Reinfarkt – Apoplex wurde in 16 Fällen erreicht (23,2%), wobei keiner der Betroffenen einen Apoplex erlitt. Das relative Risiko lag hier bei 0,34 im Vergleich von Stent- und Lyse-Patienten.

(siehe auch Abbildung 4-3 und 4-4)



Patientenanzahl	0	30	60	90	120	150	180
Stent Gruppe	71	66	66	65	65	65	65
Alteplase Gruppe	69	60	56	65	53	53	53

Abbildung 4-3: Kombiniertes Endpunkt von Tod, Reinfarkt und Apoplex in den ersten 6 Monaten nach erfolgter Randomisierung

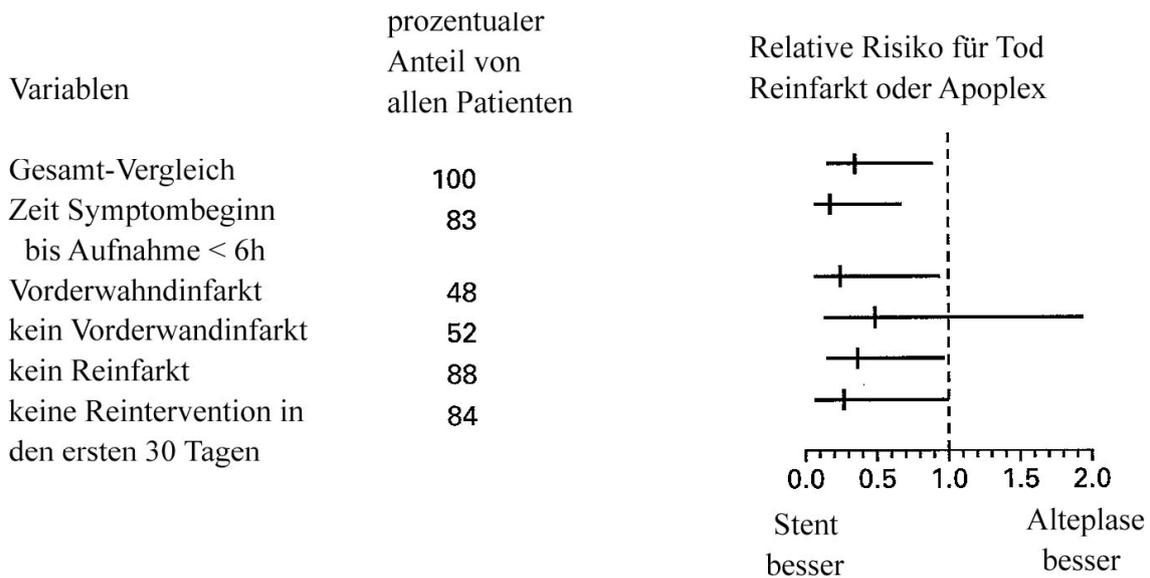


Abbildung 4-4: Relatives Risiko für Tod, Reinfarkt oder Apoplex in den ersten 6 Monaten nach Randomisierung bezüglich verschiedener Zusatzcharakteristika (Vergleich der Gruppe mit mechanischer Reperfusionstherapie versus derer mit pharmakologische Reperfusionstherapie)

5 Diskussion

Die vorliegende Studie ist eine randomisierte Studie, so dass der die Auswahl der für die Studie geeigneten Patienten nach einem Ein- und Ausschlussverfahren erfolgte, das ein möglichst unbeeinflusstes und nicht vorselektiertes Patientengut liefern und damit eine Verzerrung der Ergebnisse verhindern sollte.

So wurden zum Beispiel die zur Diagnose des Herzinfarkts erforderlichen EKG-Veränderungen zu einem unerlässlichen Kriterium für den Einschluss eines Patienten in die Studienpopulation. Dies ist in vergleichbaren Studien, die sich ebenfalls mit den Therapieoptionen Stent bzw. Lyse im akuten Myokardinfarkt auseinandersetzen, wiederzufinden [Arntz et al. 2000; Boersma et al. 1996; Chesebro et al. 1987; Effects of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction Trial 1988; Grines et al.

1991; Gruppo italiano Io Studio della Streptocinasi nell Infarto Miocardico (GISSI) 1986; Gruppo italiano Io Studio della Streptocinasi nell Infarto Miocardico (GISSI) 1987; ISAM Study Group 1986; Schömig et al. 1997].

Der Zeitraum zwischen Symptombeginn und Einlieferung in die Klinik durfte maximal 12 Stunden betragen. Im Vergleich zu anderen Studien, in denen dieser auf 5 [Wilcox et al. 1988], 6 [Effects of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction Trial 1988; Lundergan et al. 1998] oder 7 Stunden [Effects of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction Trial 1988] festgesetzt war, war der zeitliche Rahmen so bemessen, dass nicht nur die Patienten mit den prognostisch günstigen, kurz zurückliegenden Infarkten [Boersma et a. 1996; Brener et al. 1998; Fibrinolytic Therapy Trialist (FTT) Collaborative Group 1994; ISAM Study Group 1986], sondern auch jene mit längerem zeitlichen Verlauf in der Studienpopulation repräsentiert wurden. In Studien, die die Stenttherapie beim akuten Myokardinfarkt untersuchen, liegen die Zeiträume tlw. auch breiter gestreut bei 48 Stunden [Neumann et al. 1996; Neumann et al. 1998; Schömig et al. 1996].

Die Ausschlusskriterien entsprachen vornehmlich den allgemein gültigen Kontraindikationen für eine thrombolytische Therapie [Karow et al. 2001, S. 240]. Der Ausschluss bei fehlender Einwilligung der Patienten erfolgte aus ethischen Gründen.

Insgesamt kann eine positive Selektion von Patienten mit möglichst günstiger Prognose und damit eine positive Beeinflussung der Studienergebnisse ausgeschlossen werden.

Die demographischen Basisdaten wie Alter, Geschlechtsverteilung oder kardiovaskuläre Risikofaktoren der Patienten im Stent-Arm der Studie zeigen im Vergleich mit denen der Lyse-Gruppe keine signifikanten Unterschiede. Damit sind für beide Studiengruppen gleiche Grundvoraussetzungen geschaffen, die einen realistischen und validen Vergleich der klinischen Ergebnisse miteinander ermöglichen.

Mehrere Studien der letzten Jahre konnten eine Beeinflussung der klinischen Ergebnisse durch Unterschiede der demographischen Basisdaten zwischen den zu vergleichenden Patientenkollektiven - und damit der zu vergleichenden Therapiemöglichkeiten - nicht ausschließen. Eine solche mögliche Beeinflussung ergibt sich z.B. durch eine unterschiedliche Geschlechtsverteilung mit höherem Mortalitätsrisiko für Frauen [Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group 1994; Vaccarino et al. 1999], durch das Alter (je höher, umso höher auch das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko) [Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group 1994], oder durch vorhandene Begleiterkrankungen. Hier ist v.a. die Erkrankung an Diabetes mellitus zu nennen, nicht zuletzt auch deswegen, weil die diabetische Neuropathie zu einer verzögerten oder fehlenden Symptomatik führen kann [Fibrinolytic

Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group 1994; Mak et al. 2000]. Aber auch die Hypertonie, das Rauchen, die Hypercholesterinämie oder ein Reinfarkt sind ausschlaggebende Begleiterkrankungen, bei denen eine ungleiche Verteilung in den zu untersuchenden Gruppen zur Beeinflussung der Ergebnisse führen kann [Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group 1994; Hasdai et al. 2000]. Eine solche Beeinflussung kann in den Basisdaten unserer beider Therapiegruppen durch fehlende signifikante Unterschiede ausgeschlossen werden.

Auch im Hinblick auf vergleichbare Studien zeigen sich in der Stentgruppe keine Abweichung von der üblichen Verteilung der demographischen Basisdaten [Arntz et al. 2000; Morice et al. 1998; Neumann et al. 1999; Schömig et al. 1997; Stone et al. 1999]. Hinsichtlich vorausgegangener Eingriffe wie z.B. einer Bypass-Operation liegen die erhobenen Daten im Rahmen vergleichbarer Werte [Arntz et al. 2000; Neuman et al. 1999; Schömig et al. 1997]. Die demographischen Basisdaten der Lyse-Gruppe zeigten ebenfalls keine Abweichung von der Verteilung in vergleichbaren Studien [Effect of Intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction trial 1988; Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group 1994; ISAM Study Group 1986; The GUSTO Angiographic Investigators 1993; The GUSTO Investigators 1993; Wilcox et al. 1988]. Im Hinblick auf vorausgegangene Eingriffe ließen sich keine Unterschiede feststellen, so lag die Anzahl der Bypass-Operationen mit 4,3% nicht höher als in den Untersuchungen der GUSTO-Gruppe [The GUSTO Angiographic Investigators 1993; The GUSTO Investigators 1993].

Die Anzahl der Patienten mit einem Reinfarkt lag mit 9,9% in der Stent- und 14,5% in der Lyse-Gruppe im Bereich der Rate in anderen Studien. Hier reichte die Anzahl der Reinfarkt in Studien mit Thrombolyse-Therapie von 12 – 27% [Chesebro et al. 1987; Effects of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction group 1988; Fischmann et al. 1994; French et al. 1996] und in Studien, die die Effektivität der Stenttherapie untersuchten zwischen 10 und 17% [Davies et al. 1986; TIMI IIIb Investigators 1994; Topol et al. 1997, S. 395 – 435; Zijlstra et al. 1999]. Gleichmaßen verhielt es sich mit dem Anteil der Mehrgefäßerkrankungen, die zwischen 33 und 62,0% betragen. Damit lag der Anteil der Mehrgefäßerkrankungen von 52,1% in der Stentgruppe im Rahmen [Arntz et al. 2000; Brener et al. 1998; Chesebro et al. 1987; ISAM Study Group 1986; Schömig et al. 1997; Yusuf et al. 1985].

In beiden Studiengruppen war die Verteilung der Infarktlokalisierung mit der in anderen Studien vergleichbar, bei denen es sich in der überwiegenden Zahl der Fälle wie auch in dieser Studie um Vorderwandinfarkte handelte [Chesebro et al. 1987; ISAM Study Group

1986; Morice et al. 1998; The GUSTO Investigators 1993]. Der Anteil der Patienten mit Killip Klasse 4 lag in der Lyse-Gruppe dieser Studie mit 2,9% etwas höher als beispielsweise in Untersuchungen der GUSTO-Gruppe, die von 0,3 – 0,6% Patienten der Killip Klasse 4 berichten [Lundergan et al. 1998; The GUSTO IIb angioplasty substudy group 1997; The GUSTO III Investigators 1993] oder der der ASSENT-Studie, die eine Anzahl an Killip-IV-Patienten von 0,4% nennt [Assessment of the Savety and Efficacy of a new Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators 1999]. Dies mag sich nachteilig auf die Erfolgsrate der thrombolytischen Therapie auswirken. Die Killip-Klasse IV war in der Stent-Gruppe mit 4,2% vertreten, in vergleichbaren Studien lag die Anzahl zwischen 0,8 und 6% [De Moer et al. 1994; Neumann et al. 1998; The GUSTO IIb angioplasty substudy group 1997; Yusuf et al. 1985]. Damit liegt der Anteil der Hochrisikopatienten in unserem Patientenkollektiv der Stent-Gruppe in einem vergleichbaren Rahmen.

Die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und der Aufnahme eines Patienten in die Klinik lag in beiden Gruppen im Median bei 150 min, die Zeit von der Aufnahme bis zum Beginn der Lyse-Therapie im Median bei 30 min. Vergleichbare Studien nennen in ihren Ergebnissen v.a. die Zeiten von Symptombeginn bis zum Therapiebeginn, diese liegen z.B. bei 168 min [Assessment of the Savety and Efficacy of a new Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators 1999], 162 min [The GUSTO III Investigators 1997], 174 min [Grines et al. 1991] oder 180 min [Continous Infusion versus Double-bolus Administration of Alteplase (COBALT) Investigators 1997] im Median. Auch wenn hier kein direkter Vergleich der Daten möglich ist, kann man im Überblick doch davon ausgehen, dass die Patienten in unserer Studie die thrombolytische Therapie in einem vergleichbaren Zeitrahmen erhielten. Auffallend ist aber hier im Vergleich unserer Ergebnisse miteinander, dass die Zeit zwischen Aufnahme in die Klinik und Therapiebeginn in der Lyse-Gruppe mit 30 min deutlich kürzer ist als dieselbe Zeitspanne in der Stent-Gruppe, in der sie im Median 65 min betrug. (p Lyse – Stent: < 0,001). Demnach kann man durchaus behaupten, dass die lysierten Patienten durch die schneller erfolgte Therapie einen Vorteil erfahren haben.

Die unterschiedliche Begleitmedikation ist wohl zurückzuführen auf neue Erkenntnisse in der Pharmakotherapie – so war die Gabe Nitraten im Myokardinfarkt beispielsweise lange Zeit wichtiger Therapiebestandteil und wird heute bei weitem weniger verwendet, da ein prognostisch günstiger Effekt bezüglich Mortalität und Morbidität ebenso wie für Calciumantagonisten nicht nachgewiesen werden konnte [Karow et al. 2001, S. 241]. Allerdings ist ein Vergleich der gegebenen Medikamente mit denen in anderen Studien nur schwer möglich, da in der Mehrzahl die additional Therapie nicht erwähnt wird.

Klinische Ergebnisse in den ersten 30 Tagen nach Therapiebeginn

Die Untersuchungen der GUSTO-Studiengruppe hatten im Vorfeld bereits gezeigt, dass in der thrombolytischen Therapie die akkzellerierte Gabe von tPA anderen thrombolytischen Agentien überlegen ist. Dies zeigt sich zum einen in einer höheren Rate an Gefäßdurchgängigkeit nach 90 Minuten (81% versus 54 bis 73% in den Vergleichsgruppen), zum anderen auch in einer geringeren Anzahl an Todesfällen nach 30 Tagen (Mortalität 5,3% unter akzellerierter tPA versus 6,5 bis 7,8% in den Vergleichsgruppen) [The GUSTO Angiographic Investigators 1993]. Demnach kann man davon ausgehen, dass den Patienten der vorliegenden Studie, die dem Lyse-Arm zugeteilt wurden, die zum Zeitpunkt der Durchführung optimale und beste thrombolytische Therapie zuteil wurde. Unsere klinischen Ergebnisse der ersten 30 Tage nach Therapiebeginn sind vergleichbar mit denen weiterer Studien.

Die Mortalitätsrate im genannten Zeitraum von 5,8% liegt im Rahmen derjenigen anderer Studien, die Werte von 6,2% bis 7,53 % nennen [Assessment of the Safety and Efficacy of a new Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators 1999; Continuous Infusion of a Double-bolus Administration of Alteplase (COBALT) Investigators 1997; Grines et al. 1999; The GUSTO IIb angioplasty substudy group 1997; The GUSTO III Investigators 1997]. Gleichermäßen verhält es sich mit der Mortalitätsrate in den ersten 24 Stunden nach Therapiebeginn von 2,9%, die in der GUSTO-Studie genannten Werte liegen bei 2,3 bis 2,9% [The GUSTO Investigators 1993]. Die Anzahl der Reinfarkte liegt mit 5,8% etwas über dem Schnitt von 3,8 bis 4,1% [Assessment of the Safety and Efficacy of a new Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators 1999; Continuous Infusion of a Double-bolus Administration of Alteplase (COBALT) Investigators 1997; Grines et al. 1993]. Zu beachten ist hierbei, dass die Zeit zwischen Symptombeginn und Therapie in einigen der verglichenen Studien auf 6 Stunden limitiert ist [Assessment of the Safety and Efficacy of a new Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators 1999; Continuous Infusion of a Double-bolus Administration of Alteplase (COBALT) Investigators 1997], in der vorliegenden Studie hingegen liegt diese Grenze bei 12 Stunden. Der Vorteil eines möglichst frühen Therapiebeginns bezüglich des klinischen Verlaufs wurde in der Einleitung bereits ausführlich dargelegt. Bei 2 Patienten (2,9%) traten schwerwiegende Blutungskomplikationen auf. In vergleichbaren Studien wurden diesbezüglich 0,4% – 5,94% angegeben [Assessment of the Safety and Efficacy of a new Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators 1999; Continuous Infusion of a Double-bolus Administration of Alteplase (COBALT) Investigators 1997; The GUSTO Angiographic

Investigators 1993; The GUSTO Investigators 1993]. Im Bezug auf die klinischen Ergebnisse der ersten 30 Tage im Vergleich mit den genannten Studien kann man davon ausgehen, dass die Thrombolyse hier unter den bestmöglichen Bedingungen und zu allgemein anerkannten und verwendeten Konditionen durchgeführt wurde und zu mit den o.g. anderen Untersuchungen vergleichbaren Ergebnissen führte.

Auch die klinischen Ergebnisse der Patienten der Stent-Gruppe lassen sich gut mit denen anderer Studien vergleichen.

Die Anzahl der Todesfälle liegt mit 4,2% durchaus in einem realistischen Rahmen. So nennt eine Untersuchung von Grines et al. eine Mortalitätsrate von 3,5% [Grines et al. 1999], weitere Studien nennen Zahlen von 4% [Arntz et al. 2000], 2,5% [Kastrati et al. 2000], (wobei hier alle Patienten mit kardiogenem Schock, also Killip Klasse IV ausgeschlossen waren), oder 5,9% [Morice et al. 1998]. Gleichermaßen verhält es sich mit der Anzahl der Patienten, die in den ersten 30 Tagen einen Reinfarkt erlitten. In der vorliegenden Studie sind es 2,8%, vergleichbare Studien nennen Werte von 0,4% [Grines et al. 1993], 1% [Arntz et al. 2000; Morice et al. 1998] oder 1,5% [Neumann et al. 1996]. Möglicherweise ist die höhere Reinfarktrate in unserer Studie beeinflusst durch einen höheren Anteil an Risikofaktoren – beispielsweise liegt die Zahl der Diabetiker mit 21,1% höher als in den anderen Studien [Arntz et al. 2000; Grines et al. 1999]. Auch die große Anzahl der Patienten mit Killip-Klassen III und IV – immerhin 8,4% - mag unsere Ergebnisse nachteilig beeinflussen.

Blutungskomplikationen traten mit 4,2%iger Häufigkeit auf. Ein vergleichbarer Wert liegt bei 2,1% (hier allerdings nur Anzahl der Blutungskomplikationen während des Krankenhausaufenthalts) [Morice et al. 1998]. Die in der Literatur genannten Zahlen für Revascularisationen im Zielgefäß liegen zwischen 1,3% und 4,2%, unser Wert mit 5,6% damit im oberen Normbereich [Arntz et al. 2000, Grines et al. 1999; Kastrati et al. 2000; Stone et al. 1999]. Die Anzahl der Patienten mit Apoplex liegt mit 0% hingegen unter den Werten anderer Studien, die von 0,2 bis 1,6% sprechen [Grines et al. 1999; Schömig et al. 1997]. Leicht über der Norm wiederum liegt die Anzahl der notwendigen Bypass-Operationen mit 1,4% im Vergleich zu 0,6% [Arntz et al. 2000].

Insgesamt konnte nun also die Reabilität der klinischen Ergebnisse des ersten Monats nach Therapiebeginn beider Gruppen durch den Vergleich mit anderen Studien aufgezeigt werden. Zieht man jetzt den eigentlich wichtigen Vergleich der beiden Studiengruppen Stent und Lyse gegeneinander, so lässt sich bezüglich der 30-Tage Ergebnisse noch kein signifikanter Unterschied feststellen. Die Mortalität liegt mit 7,2% in der Lyse-Gruppe gegenüber 4,2% in der Stentgruppe etwas höher, gleichermaßen verhält es sich mit der Anzahl der Reinfarkte

(5,8% versus 2,8%) und des kombinierten Endpunktes aus Tod-Reinfarkt-Apoplex (13% versus 7%). Aber auch wenn also noch kein signifikanter Unterschied festzustellen ist, kann man doch eine klare Tendenz in Richtung Stent zur optimale Behandlung des akuten Myokardinfarkts erkennen.

Klinische Ergebnisse in den ersten 6 Monaten nach Therapiebeginn

Von den 68 lebenden Patienten konnten die Angaben über klinische Ereignisse bzw. Komplikationen innerhalb der ersten 6 Monate nach der Intervention bei 67 (98,5%) abgeschlossen werden. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist im Vergleich mit anderen Studien, die mit einer Follow-up-Rate von 100% alle Patienten erfassen konnten [Arntz et al. 2000] durch nur einen fehlenden Patienten nicht als beeinträchtigt zu sehen.

Die Mortalität lag bei 4,2% im Gesamtzeitraum und 0% innerhalb des 31. – 180. Tages.

Eine vergleichbare Studie verzeichnete unter Stenttherapie eine Mortalitätsrate von ebenfalls 4,2% in den ersten 6 Monaten nach Intervention [Grines et al. 1999]. Der kombinierte Endpunkt Tod – Reinfarkt – Apoplex trat bei 8,5% der Patienten ein, keiner von ihnen erlitt einen Apoplex. In der oben bereits erwähnten Studie war die Anzahl an Tod – Reinfarkt – Apoplex mit 6,6% nach 6 Monaten geringer [Grines et al. 1999]. Allerdings lag die Patientenzahl in unserer Studie niedriger als in der Vergleichsstudie, die insgesamt über 1000 Patienten einschloss. Dies mag als mögliche Erklärung dienen, da sich bereits kleine Veränderungen in einem kleineren Patientenkollektiv viel deutlicher in den Ergebnissen widerspiegeln. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass unsere Ergebnisse in der Stent-Gruppe insgesamt vergleichbar sind mit den Ergebnissen, die bisher unter Stenttherapie mit zusätzlicher Abciximab-Gabe erzielt werden konnten.

In der Patientengruppe, die eine pharmakologische Reperfusionstherapie erhalten hatte, liegt die Höhe der Reinfarkte mit 10,1% im Rahmen der Ergebnisse anderer Untersuchungen, die von 3,6% bis 7,2% reichen [Garcia et al. 1999; Yusuf et al. 1985]. Gleichermaßen verhält es sich mit der Mortalitätsrate. In der vorliegenden Studie sind insgesamt 7 Todesfälle zu verzeichnen, entsprechend 13,4%, andere nennen eine Anzahl von 11,7% oder 14,1% im selben Zeitraum [Garcia et al. 1999; Karow et al. 2001, S. 241]. Der kombinierte Endpunkt aus Tod, Reinfarkt und Apoplex trat bei 23,2% der Patienten auf.

Angiographische Ergebnisse im Vergleich mit anderen Studien

80,3% der Patienten, die für eine Stentimplantation vorgesehen waren, wiesen vor der Intervention einen TIMI-Fluß Grad 0 oder 1 auf. Durch die Stentimplantation konnte bei 95,8% der Patienten der anterograde Blutfluß (TIMI 3) völlig wiederhergestellt werden.

Im Vergleich dazu erreichten Grines et al. in ihrer Studie, in der die Patienten keine medikamentöse Zusatztherapie zur Fibrinogen-Rezeptor-Blockade erhielten, bei nur 90% der Patienten einen TIMI-Fluß Grad 3 [Grines et al. 1999]. In einer weiteren Studie, in der der Anteil der Patienten mit einem TIMI-Fluß Grad 0-1 vor der Intervention bei 36% lag und 61% der Patienten eine elektive Stentimplantation erhielten, konnte bei lediglich 93% eine völlige Wiederherstellung des anterograden Blutflusses verzeichnet werden [Alfonso et al. 1997]. Dieser höhere Anteil an postinterventionellen TIMI 3 Flüssen kann wohl der positiven Wirkung der Glykoprotein IIb/ IIIa-Rezeptorblockade zugeschrieben werden. Auch Kothari et al. bestätigen in ihrer Studie den positiven Effekt dieser Rezeptorblockade auf den postinterventionellen Verlauf von und den Benefit für Infarktpatienten [Mc Guire et al. 2000]. Ebenso spricht Neumann et al. von einem wichtigen Effekt von Abciximab auf mikrovaskuläre Durchblutung, das postinterventionelle Offenbleiben des Infarktgefäßes und die linksventrikuläre Funktion [Neumann et al 1998].

180 Tage nach Therapiebeginn zeigt der Vergleich der beiden Therapieoptionen eine klare Tendenz, welche der beiden den Therapien einen größeren Benefit bietet:

So liegt die Anzahl der Komplikationen in der Patientenpopulation, die eine Stentimplantation erhalten hatte deutlich niedriger. Während hier die Höhe der nötigen Reinterventionen am Zielgefäß bei 10% liegt, findet sich in der Lyse-Gruppe eine mehr als dreifach höhere Anzahl von 34,9%.

Gleichmaßen verhält es sich mit der Mortalität, die im Gegensatz zur thrombolytischen Therapie (13%) bei lediglich 4,2% liegt.

Abschließend kann man auch beim Vergleich des Kombinationsendpunktes eine Tendenz zu besseren Ergebnissen unter Stenttherapie in Kombination mit der Gabe von Abciximab erkennen: Während bei den Patienten der Lyse-Gruppe in 23,4% der Fälle dieser Endpunkt verzeichnet werden musste, waren es unter der Stentimplantation nur 8,5% und damit deutlich weniger.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass im Vergleich der beiden Therapieoptionen Stent und Lyse zwar kein signifikanter Unterschied festgestellt werden kann, dass aber eine klare Tendenz zugunsten des Stentings erkennbar ist.

Die anfänglich durch die Thrombogenität des Materials bestehenden Schwierigkeiten der Stent-Therapie bei koronaren Gefäßkrankheiten im Allgemeinen und dem akuten Myokardinfarkt im Besonderen scheinen nach einem ersten Fortschritt durch Gabe des Ticlopidins nun mit der Entdeckung der GlykoproteinIIb/IIIa – Inhibition gelöst zu sein.

Für Kliniken, an denen die Möglichkeit der Koronarangiographie und damit der Stent-Therapie besteht, ist diese ein wichtiger Therapiefortschritt und scheint unseren Ergebnissen nach auch der thrombolytischen Therapie überlegen zu sein.

Limitationen der Studie

Allerdings sind auch verschiedene Faktoren zu berücksichtigen, die eine gewisse Einschränkung der Aussagekraft unserer Ergebnisse bedingen:

In der hier untersuchten Studie wurden zwei Therapieoptionen miteinander verglichen: Die Thrombolyse in Form einer accelerierten tPA-Gabe und die Implantation eines Stents in Kombination mit der Gabe eines Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Blockers, dem Abciximab. Die positive Tendenz der Stentimplantation bezüglich der Morbidität und Mortalität wurde im Rahmen der Arbeit dargelegt.

Aber ist der Benefit allein der Stentimplantation zuzuschreiben oder auch dem zusätzlich gegebenen Abciximab? Welchen Anteil an dem vorteilhaften Ergebnis hat die Implantation des Stents, welchen die Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Blockade? Wie in der Diskussion bereits erläutert wurde, hat Abciximab mehreren Studien zufolge durchaus einen positiven Effekt auf den klinischen Verlauf.

Möglicherweise ist auch die thrombolytische Therapie durch die Gabe von Abciximab in ihren Ergebnissen weiter optimierbar.

Einen Vergleich der Kombination rt-PA und Abciximab mit der Stentimplantation und Abciximab gibt es bislang nicht.

Außerdem werden die Ergebnisse der Studie von der Tatsache beeinflusst, dass das durchführende Klinikum ein bezüglich der Katheterintervention bestens geschultes Personal beschäftigt, das mit der Stentimplantation sehr gut vertraut ist. Könnte in einem weniger gut ausgebildeten Personalrahmen die gleichen Ergebnisse erzielt werden?

Auch die Größe der Studienpopulation bleibt zu berücksichtigen. Die primäre Intention zur Definition der nötigen Größe ging aus von einer möglichst effizienten Beurteilung des Benefits durch die Myokardszintigraphie. Zur definitiven Aussage über einen klinischen Benefit sind demnach wohl weitere Studien mit einer größeren Anzahl an Patienten zu empfehlen.

Schlußfolgerung

Die Option der Stentimplantation in Kombination mit der Gabe von Abciximab eröffnet in der Therapie des akuten Myokardinfarkts vielversprechende Möglichkeiten. Dennoch sollte auch eine mögliche Verbesserung der thrombolytischen Therapie durch die zusätzliche Gabe von Abciximab genauer untersucht und als mögliche Alternative und v.a. als nicht invasive Behandlungsmethode ohne den Bedarf an vielfältigen technischen Voraussetzungen in Betracht gezogen werden.

6 Zusammenfassung

Die schnelle und effektive Wiederherstellung des Blutflusses im Infarktgefäß ist das Ziel jeder Therapie des akuten Myokardinfarkts.

Lange Jahre galt die systemische Thrombolyse als Goldstandard in der Behandlung des Myokardinfarkts. In den letzten Jahren wurden aber auch neue Möglichkeiten der Therapie entdeckt. Nachdem zunächst die PTCA als wichtige Therapiealternative galt, konnte sich nun schließlich auch die Stentimplantation als weitere Behandlungsstrategie bewähren.

In den letzten Jahren war die Effektivität der Thrombolyse in verschiedenen Studien mit der der PTCA verglichen worden. Ein Vergleich der klinischen Ergebnisse unter systemischen Lyse mit denen unter Stentimplantation stand bisher noch aus, die Stentimplantation wurde außerdem lange durch die Thrombogenität des Stentmaterials kompliziert.

Mit der Entdeckung der Glykoprotein IIb/ IIIa-Inhibition durch Abciximab konnte in der Stenttherapie ein entscheidender Fortschritt erreicht werden.

Ein Vergleich der klinischen Ergebnisse nach Thrombolyse durch die accelerierte rt-PA-Gabe mit der Stentimplantation plus Glykoprotein IIb/ IIIa-Inhibition war bisher noch nicht gezogen worden.

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 140 Patienten mit akutem Myokardinfarkt entweder mit einer accelerierten rt-PA-Lyse oder Stentimplantation plus Glykoprotein IIb/ IIIa-Inhibition behandelt und in den ersten 6 Monaten nach dem Infarkt ereignis beobachtet sowie die klinisch relevanten Ereignisse Reinfarkte, Reinterventionen, Apoplex und Mortalität dokumentiert.

Innerhalb der ersten 30 Tage nach Therapiebeginn verstarben in der Stentgruppe 4,2% der Patienten, in der Lyse-Gruppe waren es 7,2%. 2 Patienten erlitten nach erfolgreichem Stenting einen Reinfarkt, nach thrombolytischer Therapie kam es in 4 Fällen zum nicht-tödlichen Reinfarkt.

Der kombinierte Endpunkt aus Tod, Reinfarkt und Apoplex fand sich in der Stent-Gruppe in 7% der Fälle, in der Lyse-Gruppe in 13%.

In jeder Gruppe wurde bei einem Patienten eine notfallmäßige Bypass-Operation notwendig. Schwerwiegende Blutungskomplikationen traten bei 3 Patienten der Stent- und 2 der Lyse-Gruppe auf.

Nach 6 Monaten lag die Mortalitätsrate in der Stent-Gruppe bei weiterhin 4,2%, in der Lyse-Gruppe bei 13% (relatives Risiko: 0,31). Der kombinierte Endpunkt trat nach 6 Monaten in der Stent-Gruppe mit einer Häufigkeit von 8,5% auf, in der Lyse-Gruppe lag der prozentuale Anteil nach 6 Monaten bei 23,2%. Reinterventionen im Zielgefäß wurden bei 10% der gestenteten und 34,9% der lysierten Patienten nötig (relatives Risiko: 0,24).

Im Vergleich zeigten sich zwischen beiden Therapiegruppen keine signifikanten Unterschiede in den klinischen Ergebnissen, es lässt sich aber eine klare Tendenz zugunsten der Stenttherapie erkennen.

Stenting plus Abciximab wird so zur wichtigen und effektiven Bereicherung in der Therapie des akuten Myokardinfarkts.

Ein Vergleich der beiden Therapiealternativen in einem größeren Patientenkollektiv sowie ein Vergleich der Stentimplantation plus Abciximab mit der accelerierten rt-PA-Lyse plus Abciximab wird unumgänglich sein.

7 Literaturverzeichnis

Alfonso, F., Rodriguez, P., Phillips, P., Goicolea, R., Hernández, R., Pérez-Vizcayno, J., Fernández-Ortiz, A., Segovia, I., Banuelos, C., Aragoncillo, P., Macaya, S. Clinical and angiographical implications of coronary stenting in thrombus-containing lesions. *J Am Coll Cardiol* 29 (1997) 725 – 33

Antoniucci, D., Santoro, G.M., Bolognese, L., Valenti, R., Trapani, M., Fazzini, P.F. A clinical trial comparing primary stenting of the infarct-related artery with optimal primary angioplasty for acute myocardial infarction. Results from the Florence Randomized Elective Stenting in Acute Coronary Occlusion (FRESCO) Trial. *J Am Coll Cardiol* 31(1998) 1234 – 1239

Arntz, H.R., Bossaert, L., Chamberlain, D., Carli, P., Davies, M., Dellborg, D., Dick, W., Haghfelt, T., Hapnes, S., Juchems, R., Loewel, H., Koster, R., Leizoroviez, A., Marzilli, M., Rawles, J., Robertson, D., Ruano, M. Prähospitales Management des akuten Herzanfalls. *Notfall & Rettungsmedizin* 3 (2000) 199 – 224

Assessment of the Safety and Efficacy of a new Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double blind randomised trial. *Lancet* 354 (1999) 716 – 722

Blumgart, H.L., Gilligan, D.R., Schlesinger, M.J. Experimental studies of the effect of temporary occlusion of coronary arteries. II. *Am Heart J* 22 (1941) 374 – 389

Bode, C., Smalling, R.W., Berg, G., Burnett, C., Lorch, G., Kalbfleisch, J.M., Chernoff, R., Christie, L.G., Feldman, R.L., Seals, A.A., Weaver, W.D. for the RAPID II Investigators. 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. *Circulation* 94 (1996) 891 – 898

Boersma, E., Maas, A.C.P., Deckers, J.W. Simoons, M.L. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 348 (1996) 771 - 775

Brener, S.J., Barr, L.A., Burchenal, J.E.B., Katz, S., George, B.S., Jones, A.A., Cohen, E.D., Gainey, P.C., White, H.J., Cheek, H.B., Moses, J.W., Moliterno, D.J., Effron, M.B., Topol, E.J. on behalf of the ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein Iib/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 98 (1998) 734 – 741

Brener, S.J., Barr, L.A., Burchenal, J.E.B., Katz, S., George, B.S., Jones, A.A., Cohen, E.D., Gainey, P.C., White, H.J., Cheek, H.B., Moses, J.W., Moliterno, D.J., Effron, M.B., Topol, E.J. on behalf of the ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomization Trial (RAPPORT) Investigators. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein Iib/ IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 98 (1998) 734 - 741

Brener, S.J., Barr, L.A., Burchenal, J.E.B., Wolski, K.E., Effron, M.B., Topol, E.J. for the RAPPORT Investigators. Effects of abciximab on the pattern of reperfusion in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Am J Cardiol* 84 (1999) 728 – 730

Brodie, B.R., Grines C.L., Ivanhoe, R., Knopf, W., Taylor, G., O’Keefe, J., Weintraub, R.A., Berdan, L.G., Tchong, J.E., Woodlief, L.H., Califf, R.M., O’Neill, W.W. Six-month and angiographic follow-up after direct angioplasty for acute myocardial infarction. Final results from the primary angioplasty registry. *Circulation* 90 (1994) 156 – 162

Brott, T., Thalinger, K., Hertzberg, V. Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 17 (1986) 1078-1083

Califf, R.M. Glykoprotein Iib/IIIa blockade and thrombolysis: early lessons from the SPEED and GUSTO IV trials. *Am heart J* 138 (1999) 12 - 25

Chesebro, J.H., Knatterud, G., Roberts, R., Borer, J., Cohen, L.S., Dalen, J., Dodge, H.T., Francis, C.K., Hillis, D., Ludbrook, P., Markis, J.E., Mueller, H., Passamani, E.R., Powers, E.R., Kao, A.K., Robertson, T., Ross, A., Ryan, T.J., Sobel, B.E., Willerson, J., Williams,

D.O., Zaret, B.L., Braunwald, E. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation* 76 (1987) 142 – 154

Colombo, A., Hall, P., Nakamura, S. Almagor, Y., Maiello, L., Gaglione, A., Goldberg, S., Tobis, J.M. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasonic guidance. *Circulation* 91 (1995) 1676 – 1688

Continuous Infusion versus Double-bolus Administration of Alteplase (COBALT) Investigators. A comparison of continuous infusion of alteplase with double-bolus administration for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 337 (1997) 1124 – 1130

Davies, M.J., Thomas, A.C., Knapman, P.A., Hangartner, J.R. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation* 73 (1986) 418 – 427

De Moer, M.J., Hoorntje, J.C.A., Ottervanger, J.P., Reiffers, S., Suryapranata, H., Zijlstra, F. Immediate coronary angioplasty versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction: Left ventricular ejection fraction, hospital mortality and reinfarction. *J Am Coll Cardiol* 23 (1994) 1004 – 1008

Effects of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 1 (1988) 545-549

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* 343 (1994) 311 – 322

Fischmann, D.L., Leon, M.B., Baim, D.S., Schatz, R.A., Savage, M.P., Penn, I., Dertre, K., Veltri, L., Ricci, D., Nobuyoshi, M., Cleman, M., Heuser, R., Almond, D., Teirstein, P.S., Fish, R.D., Colombo, A., Brinker, J., Moses, J., Shaknovich, A., Hirschfeld, J., Bailey, S., Ellis, S., Rake, R., Goldberg, S. for the Stent Restenosis Study Investigators. A randomized

trial of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 331 (1994) 496 – 501

French, J.K., Williams, B.F., Hamish, H.H., Wyatt, S., Polle, J.E., Ingram, C., Ellis, C.J., Williams, M.G., White, H.D. Prospektive evaluation of eligibility for thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *BMJ* 312 (1996) 1637 – 1641

Frink, R.J., Rooney, P.A. Jr, Trowbridge, J.O., Rose, J.P. Coronary thrombosis and platelet/fibrin microemboli in death associated with acute myocardial infarction. *Br Heart J* 59 (1988) 196 - 200

Füllgraf, G., Palm, D. Therapie mit Antikoagulantien und Thrombolytika. In: „Pharmakotherapie und klinische Pharmakologie“. Füllgraf, G., Palm, D. (Hrsg.) Gustav Fischer Verlag Stuttgart (1997), 10. Auflage, 119-128

Fuster, V., Badimon, L., Badimon, J.J., Chesebro, J.H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndroms, part 1. *N Engl J Med* 326 (1992) 242 – 250

Fye, W.B. A historical perspective on arteriosclerosis and coronary artery disease. In: „Artherosclerosis and Coronary Artery Disease“. Fuster V.R., Topol E.J., (Hrsg.) Lipincott-Raven Williams & Wilkins, Philadelphia (1997), 1. Auflage, 1 – 12

Garcia, E., Elizaga, J., Perez-Castellano, N., Serrano, J.A., Soriano, J., Abeytua, M., Botas, J., Rubio, R., de Sa, E.L., Lopez-Sendon, J.L., Delcan, J.L. Primary angioplasty versus systemic thrombolysis in anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 33 (1999) 605 – 611

Grines, C.L., Cox, D.A., Stone, G.W., Garcia, E., Mottos, L.A., Giambartolomei, A., Brodie, B.R., Madonna, O., Eijgelshoven, M., Lansky, A.J., O’Neill, W.W., Morice, M.C., for the Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 341 (1999) 1949 – 1956

Grines, C.L., Browne, K.F., Marco, J., Rothbaum, D., Stone, G.W., O’Keefe, J., Overlie, P., Donohue, B., Chelliah, N., Timmis, G.C., Vlietstra, R.E., Strzelecki, M., Puchrowicz-

Ochocki, S., O'Neill, W.W. for the primary angioplasty in myocardial infarction study group. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 328 (1993) 673 – 679

Grines, C.L., Nissen, S.E., Booth, D.C., Gurley, J.C., Chelliah, N., Wolf, R., Blankenship, J., Branco, M.C., Bennett, K., DeMaria, A.N., and the Kentucky Acute Myocardial Infarction Trial (KAMIT) Group. A Prospective, Randomized Trial Comparing Combination Half-Dose Tissue-Type Plasminogen Activator and Streptokinase with Full-Dose Tissue-Type Plasminogen Activator. *Circulation* 84 (1991) 540 – 549

Gruppo italiano lo Studio della Streptocinasi nell 'Infarto Miocardico (GISSI). Long term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction. *Lancet* 2 (1987) 871 – 874

Gruppo italiano lo Studio della Streptocinasi nell Infarto Miocardico (GISSI) Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1(1986) 397- 402.

Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'infarto miocardico (GISSI). GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 336 (1990) 71-75

Hasdai, D., Califf, R.M., Thompson, T.D., Hochmann, J.S., Ohman, E.M., Pfisterer, M., Bates, E.R., Vahanian, A., Armstrong, P.W., Criger, D.A., Topol, E.J., Holmes, D.R. Predictors of cardiogenic shock after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 35 (2000) 136 - 143

Herrick, J.B. Landmark article (*JAMA* 1912). Clinical features of sudden obstruction of coronary arteries. By James B. Herrick. *JAMA* 250 (1983) 1757 – 1756S

Hunink, M.G., Goldmann, L., Tosteson, A.N., Mittleman, M.A., Goldman, P.A., Williams, L.W., Tsevat, J., Weinstein, M.C. The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980 – 1990. The effect of secular trends in risk factors and treatment. *JAMA* 277 (1997) 535 – 542

ISAM Study Group. A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (I.S.A.M.). Mortality, morbidity, and infarct size at 21 days. *N Engl J Med* 341 (1986) 1465-1471

ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral Aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 2 (1988) 349-360

ISIS-3 /Third International study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3: A randomized comparison of streptokinase versus tissue plasminogen activator versus anistreplase and of aspirin plus heparin versus aspirin among 41299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 339 (1992) 753 - 769

Judkins, M.P. Selektive coronary arteriography. I. A percutaneous transfemoral technique. *Radiology* 89 (1967) 815

Karow, T., Lang, R. Pharmakotherapie arterieller und venöser Durchblutungsstörungen. In: „Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie“. Karow, T., Lang, R. (Hrsg.) Bergisch-Gladbach (2001), 9. Auflage, 237 – 250

Kastrati, A., Pache, J., Dirschinger, J., Neumann, F.J., Walter, H., Schmitt, C., Schömig, A. Primary intracoronary stenting in acute myocardial infarction: Long-term clinical and angiographic follow-up and risk factor analysis. *Am Heart J* 139 (2000) 208 – 216

Kutryk, M.J.B., Serruys, P.W. Stenting. In: „Textbook of cardiovascular medicine“. Topol, E.J. (Hrsg.), Lipincott-Raven Publishers. Philadelphia 74 (1998) 2033 – 2064

Lincoff, A.M., Califf, R.M., Moliterno, D.J., Ellis, S.G., Ducas, J., Kramer, J.H., Kleiman, N.S., Cohen, E.A., Booth, J.E., Kapp, S.K., Cabot, C.F., Topol, E.J. for the Evaluation of Platelet IIb/ IIIa Inhibition in Stenting Investigators. Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of the platelet glykoprotein IIb/ IIIa receptors. *N Engl J Med* 341 (1999) 319 – 327

Lundergan, C.F., Reiner, J.S., McCarthy, W.F., Coyne, K.S., Califf, R.M., Ross, A.M., for the GUSTO-I Angiographic Investigators. Clinical Predictors of Early Infarct-Related Artery Patency Following Thrombolytic Therapie: Importance of Body Weight, Smoking History, Infarct-Related Artery and Choice of Thrombolytic Regimen: The GUSTO-I Experience. *J Am Coll Cardiol* 32 (1998) 641 – 647

Mak, K.-H., Topol, E.J. Emerging concepts in the management of acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 35 (2000) 563 – 568

Markis, J.E., Malagold, M., Parker, A., Silverman, K.J., Barry, W.H., Als, A.V., Paulin, S., Grossman, W., Braunwald, E. Myocardial salvage after after intracoronary thrombolysis with streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 305 (1981) 777- 782

Mc Guire, D.K., Hudson, M.P., East, M.A., Dyke, C.K., Cantor, W.J., Battle, J., Bahit, C., Al-Khatib, S.M., Alexander, J.H. Highlights from the American Heart Association 72nd scientific session: November 6 to 10, 1999. *Am Heart J* 139 (2000) 359 – 370

McGovern, P.G., Pankow, J.S., Shahar, E., Doliszny, K.M., Folsom, A.R., Blackburn, H., Luepker, R.V. Recent trends in acute coronary heart disease: Mortality, morbidity, medical care, and risk factors. *N Engl J Med* 334 (1996) 884 – 890

Morice, M.-C., Lefèvre, T., Louvard, Y., Dumas, P., Loubeyre, C. Stenting in acute myocardial infarction. *J Interven Cardiol* 3 (1998) 77 – 80

Neuhaus, K.L., Feuerer, W., Jeep-Tebbe, S., Niederer, W., Vogt, A., Tebbe, U. Improved thrombolysis with a modified dose regimen of recombinant tissue-type plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol* 14 (1989) 1566-1569

Neumann, F.J., Blasini, R., Schmitt, C., Alt, E., Dirschinger, J., Gawaz, M., Kastrati, A., Schämig, A. Effect of glycoprotein Ib/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation* 98 (1998) 2695 – 2701

Neumann, F.J., Gawaz, M., Ott, I. Prospective evaluation of hemostatic predictors of subacute stent thrombosis after coronary Palmaz-Schatz-Stenting. *J Am Coll Cardiol* 27 (1996) 15 – 21

Neumann, F.J., Walter, H., Schmitt, C., Schömig, A. Coronary Palmaz–Schatz stent implantation in acute myocardial infarction. *Heart* 75 (1996) 121 – 126

Neumann, F.J., Zohlnhöfer, D., Fakhoury, L., Ott, I., Meinrad, G., Schömig, A. Effect of glycoprotein Iib/IIIa receptor blockade on platelet-leukocyte interaction and surface expression of the leukocyte integrin mac-1 in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 34 (1999) 1420 – 1426

Nunn, C.M., O’Neill, W.W., Rothbaum, D., Stone, G.W., O’Keefe, J., Overlie, P., Donohua, B., Grines, L., Browne, K.F., Vliestra, R.E., Catlin, T., Grines, C.L. for the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction I Study Group. Long-term outcome after primary angioplasty: Report from the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI I) trial. *J Am Coll Cardiol* 33 (1999) 640 – 646

O’Neill, W.W., Weintraub, R., Grines. C.L., Meany, T.B., Brodie, B.R., Friedman, H.Z., Ramos, R.G., Gangadharan, V., Levin, R.N., Choksi, N., Westveer, D.C., Strzelecki, M., Timmis, G.C. A prospective, placebo-controlled, randomized trial of intravenous streptokinase and angioplasty versus lone angioplasty therapy of acute myocardial infarction. *Circulation* 86 (1992) 1710 – 1717

Reimer, K.A., Jennings, R.B. The „wavefront phenomenon“ of myocardial ischemic cell death. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bd size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest* 40 (1979) 633 - 644

Ribichini, F., Steffenino, G., DellaValle, A., Ferrero, V., Vado, A., feola, M., Uslenghi, E. Comparison of thrombolytic therapy and primary coronary angioplasty with liberal stenting for inferior myocardial infarction with precordial ST-segment depression. *J Am Coll Cardiol* 32 (1998) 1687 – 1694

Rodriguez A. Stent Trials in Acute Myocardial Infarction. *J Invas Cardiol* 11 (1999) 56 – 59

Schömig, A., Kastrati, A., Mudra, H., Blasini, R., Schühlen, H., Klauss, V., Richardt, G., Neumann, F.J. Four-year experience with Palmaz-Schatz stenting in coronary angioplasty complicated by dissection with threatened or present vessel closure. *Circulation* 90 (1994) 2716-2724

Schömig, A., Neumann, F.J., Kastrati, A., Schühlen, H., Blasini, R., Hadanitzky, 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* 334 (1996) 1084-89

Schömig, A., Neumann, F.J., Walter, H., Schühlen, H., Hadamitzky, M., Zitzmann-Roth, E.M., Dirschinger, J., Hausleiter, J., Blasini, R., Schmitt, C., Alt, E., Kastrati, A. Coronary Stent Placement in Patients With Acute Myocardial Infarction: Comparison of Clinical and Angiographic Outcome After Randomization to Antiplatelet or Anticoagulant Therapy. *J Am Coll Cardiol* 29 (1997) 28 – 34

Sheehan, F.H., Mathey, D.G., Schofer, J., Kribber, H.J., Dodge, H.T. Effect of intervention in salvaging left ventricular function in acute myocardial infarction: a study of intracoronary streptokinase. *Am J Cardiol* 52 (1983) 431 – 438

Sigwart, U., Puel, J., Mirkovitch, V., Joffe, F., Kappenberger, L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 316 (1987) 701 – 706

Sloan, M.A., Sila, C.A., Mahaffey, K.W., Granger, C.B., Longstreth, W.T., Koudstaal, P., White, H.D., Gore, J.M., Simoons, M.L., Weaver, W.D., Greens, C.L., Topol, E.J., Califf, R.M. Prediction of 30-day-mortality among patients with thrombolysis-related intracranial hemorrhage. *Circulation* 98 (1998) 1376-1382

Stempien-Otero, A., Weaver, D.W. Post-Myocardial Infarction Management. In: „Textbook of cardiovascular medicine“. Topol, E.J. (Hrsg.), Lipincott-Raven Williams & Wilkins (1997), 1. Auflage, 481 – 502

Stierle, U., Braun, J. Myokardinfarkt. In: „Klinikleitfaden Innere Medizin“. Braun, J., Dormann, A. (Hrsg.) Urban Fischer Verlag (2001), 8. Auflage, 140 – 150

Stone, G.W., Brodie, B.R., Griffin, J.J., Constantini, C., Morice, M.C., St. Goar, F.G., Overlie, P.A., Pompa, P.A., McDonnell, J., Jones, D., O'Neill, W.W., Grines, C.L. for the PAMI Stent Pilot Trial Investigators. Clinical and angiographic follow-up after primary stenting in acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) Stent Pilot Trial. *Circulation* 99 (1999) 1548 – 1554

Suryapranata, H. van't Hof, A.W.J., Hoorntje, J.C.A., deBoer, M.J., Zijlstra, F. Randomized comparison of coronary stenting with balloon angioplasty in selected patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 97 (1998) 2502 – 2505

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* 329 (1993) 1615 – 1623

The GUSTO IIb angioplasty substudy group. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 336 (1997) 1621 – 1628

The GUSTO III Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 337 (1997) 1118 – 1123

The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 329 (1993) 673 – 682

TIMI IIIb Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIb Trial. Thrombolysis in myocardial ischemia. *Circulation* 89 (1994) 1545 – 1546

Topol, E.J., Van de Werf, F.J. Acute myocardial infarction. Early diagnosis and Management. In: „Textbook of cardiovascular medicine“. Topol, E.J. (Hrsg.), Lipincott-Raven Williams & Wilkins. Philadelphia (1997), 1. Auflage, 395 – 435

Topol, E.J., Yadav, J.S. Recognition of the Importance of Embolization in Atherosclerotic Vascular Disease. *Circulation* 101 (2000) 570 – 580

Vaccarino, V., Parsons, I., Every, N.R., Barron, H.V., Krumholz, H.M. for the National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. Sex-based difference in early mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 341 (1999) 217 – 225

Vestraete, M., Bleifeld, W., Brower, R.W., Charbonnier, B., Colle, D., de Bono, D.P., Dunning, A.J., Lennane, R.J., Lubsen, S., Mathey, D.G. Double-blind randomised trial of intravenous tissue-type plasminogen activator versus placebo in acute myocardial infarction. *Lancet* 2 (1985) 965 – 969

Wilcox, R.G., Ollson, C.G., Skene, A.M., Lippe, von der G., Jensen G., Hampton, J.R. Trial of Tissue Plasminogen Activator for Mortality Reduction in Acute Myocardial Infarction. Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet* 2 (1988) 525 – 530

Yusuf, S., Collins, R., Peto, R., Furberg, C., Stampfers, M.J., Goldhaber, S.Z., Hennekens C.H. Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: Overview of results on mortality, reinfarction and side-effects from 33 randomized controlled trials. *European Heart Journal* 6 (1985) 556-585

Zijlstra, F., Hoorntje, J.C.A., de Boer, M.J., Reiffers, S., Miedema, K., Ottervanger, J.P., Van T'Hof, A.W.J., Suryapranata, H. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J* 341 (1999) 1413 – 1419

8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Thrombolyse-Therapie	S. 17
Abbildung 3-2: Schematische Darstellung der Stent-Therapie	S. 19
Abbildung 4-1: TIMI-Fluß vor und nach Stentimplantation	S. 30
Abbildung 4-2: Klinische Ergebnisse nach 30 Tagen in beiden Therapiegruppen im Vergleich	S. 32
Abbildung 4-3: Kombiniertes Endpunkt aus Tod, Reinfarkt und Apoplex in den ersten 6 Monaten nach erfolgter Randomisierung	S. 33
Abbildung 4-4: relatives Risiko für Tod, Reinfarkt oder Apoplex in den ersten 6 Monaten nach Randomisierung bezüglich verschiedener Zusatzcharakteristika (Vergleich der Gruppe mit mechanischer Reperfusionstherapie versus derer mit pharmakologischer Reperfusionstherapie)	S. 34
Tabelle 4-1: Demographische Basisdaten	S. 27
Tabelle 4-2: Klinische Daten	S. 28
Tabelle 4-3: Begleitmedikation	S. 29
Tabelle 4-4: Angiographische Charakteristika vor und nach Stentimplantation	S. 30

9 Anhang

LAUFZETTEL-INFARKTPATIENTEN

Name: _____
 Vorname: _____
 Geburtsdatum: __/__/____
Tag Monat Jahr

Verlegungsstation:
 2.1 2.2 2.4

Auswertige Lyse ? Ja Nein
 Lyse -Typ: Actilyse Streptokinase Sonstige: _____
 Lyse -Beginn (auswertige): __/__/____ Urzeit: __: __ KHz: _____
Tag Monat Jahr
 Post-Lyse -Ischämie: Ja Angina EKG Veränderungen
 Nein

Lysefähig? Ja 1. Arm Randomisierung: Lyse Stent R. Nr:
 Nein 3. Arm Randomisierung: PTCA Stent R. Nr:

Lysefähig nicht in 1. Arm randomisiert weil: _____

Lokalisation: anterior lateral inferior posterior unklar
Reinfarkt: gleiches Gefäß anderes Gefäß nein

Zeitpunkte:
 Schmerzbeginn: __/__/____ Urzeit: __: __
 Eintreffen auf 2.3: __/__/____ Urzeit: __: __
 MIBI-Spritze: __/__/____ Urzeit: __: __
 Randomisierung: __/__/____ Urzeit: __: __
 Lyse/HK-Beginn: __/__/____ Urzeit: __: __
 MIBI-Messung: __/__/____ Urzeit: __: __
Tag Monat Jahr

CV Risikofaktoren:

Nikotin:
 ≤ 0.5Pk/T nein
 0.5-1Pk/T Ex ≥1Monat
 ≥1Pk/T Ex ≤1Monat
D. mellitus: nein
 Diät Tabletten Insulin
Hypertonie: nein ja
Hyperchol.: nein
 unbehandelt behandelt
>240mg/dl
Familienanamnese:
(male relatives <55y/old, female relatives <65y/old)
 nein ja unbekannt

Labor:
 CK initial:
 CK max:
 CKMBmax:
 LDH initial:
 LDH max:
 Trop. max:

EKG:
 LSB Aufnahme: ja nein
 ST-Hebung: ja nein
 Q-Welle: keine Aufnahme Entlassung
Klinik:
 Killip: I Intubationspflichtig: ja nein
 II Kardiogener Shock: ja nein
 III Kammerflimmern: ja nein
 IV Schrittmacher-Impl.: ja nein

Anhang 3-1: Dokumentationsbogen gesamter stationärer Verlauf

Adrema

5-Tages-Follow-Up

Name, Vorname
Geb. Datum
Tel.-Nr.

Interventionsdatum

nach Intervention	ja	nein	Datum
Tod (kardial/nicht kardial/unbekannt)			
Okklusion			
Infarkt mit Q-wave			Lokalisation:
Infarkt ohne Q-wave			
NYHA bei Aufnahme		(I) (II) (III) (IV)	
erneute Angina CCS			(I) (II) (III) (IV)
Reintervention			läsionsbezogen ja / nein
Bypass-OP			läsionsbezogen ja / nein
Apoplex disabling			Ursache:
Apoplex non-disabling			Ursache:
klinisch relevante Blutung			Lokalisation:
Transfusion			

	Prä	8 h	16 h	24 h	48 h	72 h
CK (U/l)						
CK-MB (U/l)						
Troponin						
Thrombozyten (/µl)						
Hämoglobin (g/dl)						
CRP (mg/l)						

Unterschrift _____

Anhang 3-2: Dokumentationsbogen der fünf Tage nach Therapie

Adrema
(bitte großes Adrema verwenden)

Interventions-Erfassungsbogen Station: (2.1) (2.2) (2.3) (2.4) (0.5) bitte ankreuzen

Name, Vorname
geb.-Datum

Stent-Datum
PTCA-Datum
Lyse -Datum
Entlassungs-Datum

Pat.Tel-Nr.:
30 Tage-Datum
Recoro-Datum
MIBI-6 Monats -Datum

Tel.Nr.

	Komplikationen						Lipidstatus vor Interv.		Datum
	bis Entlassung		innerhalb 30 Tagen		innerhalb 6 Monate		Chol	HDL	
	ja	nein	Datum	ja	nein	Datum	ja	nein	Datum
Tod (kardial/nicht kardial/unbekannt)									
Okklusion									
Infarkt mit Q-wave									
Infarkt ohne Q-wave									
MIBI durchgeführt									
Ichämienachweis unter Bel. (Szinti/Bel.EKG)									
Reintervention									
Bypass-Operation									
Angina pectoris nach CCS		(I) (II) (III) (IV)		(I) (II) (III) (IV)		(I) (II) (III) (IV)			
Tiklyd/Iscover vorzeitig ab									
disabling stroke									
non-disabling stroke									
ReoPro/Tirofiban/Integrelin									
Neutropenie									
Thrombopenie									
Blutung/Transfusionen									
AV-Fistel									
Pseudoaneurysma									
Gefäßverschl. (peripher)									
CVRF:									
art. Hypertonie									
aktiver Raucher									
Ex-Raucher									
Hyperchol. behandelt (bei Aufnahme)									
Hyperchol. unbehandelt (bei Aufnahme)									
NIDDM									
IDDM									
pos. Familienanamnese									
letzter Kontakt Pat.-Arzt	Entl.-Station		Dat./Station		Dat./Station				
Unterschrift Arzt:							Alle Eintragungen müssen mit Datum und Unterschrift versehen werden!		
Bemerkungen:	Bitte Tel.-Nr. des Patienten eintragen. Bei _____ksprachen Drs. Pache/Schilling/v. Welsler bei _____richtigen								

Anhang 3-3: Dokumentationsbogen der sechs Monate nach Therapie

10 Danksagung

An allererster Stelle gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. A. Schömig und Frau Dr. J. Mehilli für die Vergabe des Themas.

Frau Dr. med. J. Mehilli möchte ich außerdem für die geduldige und nette Betreuung ganz herzlich danken. Trotz großer eigener Arbeitsbelastungen hat sie sich für meine Fragen und Probleme mit der Doktorarbeit stets Zeit genommen.

Den beiden Damen im Stenzimmer möchte ich für die nette Unterstützung bei der Arbeit mit der Datenbank und der Dokumentation danken.

Ein herzliches Dankeschön geht auch an meine Eltern Christa und Jakob Klemens, die mir während meiner Ausbildung stets helfend zur Seite standen und diese überhaupt erst ermöglichten.

Meinem Ehemann Martin Kleimann gilt mein herzlicher Dank für die unermüdliche und geduldige Hilfe im Kampf gegen den Computer und die ausdauernden Korrekturlesungen.