

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik  
Homburg/Saar  
Klinik für Innere Medizin III  
(Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin)  
Direktor: Univ.-Professor Dr. med. Michael Böhm

Fachbereich 2  
der Universität des Saarlandes

**SÜDWESTDEUTSCHE INTERVENTIONSSTUDIE  
BEIM AKUTEN MYOKARDINFARKT  
SIAM III**

**DISSERTATION ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES  
DOKTORS  
DER MEDIZIN DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2006

vorgelegt von  
Fernando Gatto  
geboren am 23.03.1975 in Völklingen

---

**Meinen Eltern in tiefster Dankbarkeit  
gewidmet**

## Zusammenfassung:

Die Behandlung des akuten Myokardinfarktes (AMI) mittels Thrombolyse ist durch Offenheitsraten von lediglich 60% nach 90 Minuten limitiert. Mit der primären PTCA kann bei über 90% der Patienten ein Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Fluss Grad III nach 90 Minuten erreicht werden. Frühere Untersuchungen zeigten keinen Vorteil für eine Kombinationstherapie aus Thrombolyse und nachfolgender PTCA gegenüber einer alleinigen Thrombolysetherapie. Koronare Stents erlauben heutzutage die Behandlung komplexerer Koronarläsionen.

Das Ziel der **Südwestdeutschen Interventionsstudie beim Akuten Myokardinfarkt (SIAM-III)** war es, die Strategie des Patiententransfers zur Stentimplantation nach Thrombolysetherapie (Gruppe I) mit einem zunächst konservativen Vorgehen zu vergleichen (Gruppe II).

Die SIAM-III-Studie war eine multizentrische, randomisierte, prospektive und kontrollierte Studie. Es wurden Patienten mit AMI eingeschlossen, bei denen eine Thrombolysetherapie innerhalb von 12 Stunden nach Symptombeginn durchgeführt wurde. Patienten der Frühgruppe wurden innerhalb von sechs Stunden nach der Thrombolysetherapie in ein interventionelles Zentrum zur Koronarangiographie, einschließlich der Stentimplantation des Infarktgefäßes, verlegt. In der Spätgruppe wurde elektiv zwei Wochen nach Thrombolysetherapie eine Koronarangiographie mit Stentimplantation, falls erforderlich, durchgeführt.

197 Patienten wurden randomisiert, wovon 163 Patienten die sekundären angiographischen Einschlusskriterien erfüllten (82 Patienten der Frühgruppe, 81 Patienten der Spätgruppe). Nach sechs Monaten war die direkte Stentimplantation mit einer signifikanten Reduktion des kombinierten Endpunktes (ischämische Ereignisse, Tod, Reinfarkte, erneute Revaskularisationsmaßnahmen; 25,6% vs. 50,6%,  $p=0.001$ ) verbunden. Dieser Vorteil beruht hauptsächlich auf der Reduktion erneuter ischämischer Ereignisse (4,9% gegenüber 28,4%,  $p=0.001$ ). Die linksventrikuläre Funktion nach zwei Wochen ( $56,7\pm 11,5\%$  gegenüber  $52,5\pm 13,1\%$ ,  $p=0.037$ ) und nach sechs Monaten ( $61,5\pm 12,0\%$  gegenüber  $56,4\pm 11,4\%$ ,  $p=0.018$ ) war in der Frühgruppe signifikant besser.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass ein Patiententransfer zur direkten Stentimplantation nach Thrombolysetherapie zu einer signifikanten Reduktion klinischer Ereignisse führt. Ebenso kommt es in der Frühgruppe zu einer signifikanten Steigerung der linksventrikulären Funktion nach zwei Wochen und nach sechs Monaten.

## **Summary:**

Treatment of acute myocardial infarction (AMI) by thrombolysis is limited by TIMI-III-flow rates of only 60% and high reocclusion rates of the infarct related artery (IRA). Prior studies showed no benefit of coronary angioplasty following thrombolysis compared to thrombolytic therapy alone. However, this observation has been challenged by the superiority of primary stenting versus balloon angioplasty in AMI.

The objective of the **South West German Interventional Study in Acute Myocardial infarction (SIAM-III)** was to compare the strategy of immediate stenting after thrombolysis (group I) with a more conservative treatment (group II), i.e. invasive treatment two weeks after thrombolysis.

SIAM-III was a multicenter, randomized, prospective and controlled study in patients undergoing thrombolysis in AMI (<12 hrs). Patients of group I were transferred to the interventional center within 6 hours after thrombolysis for coronary angiography including stenting of the IRA. Group II had elective coronary angiography after two weeks with stenting of the IRA at this time.

197 patients were initially randomized, 163 patients fulfilled the secondary angiographic inclusion criteria (82 in group I, 81 in group II). After 6 months, immediate stenting was associated with a significant reduction of the combined end point (ischemic events, death, reinfarction, target lesion revascularization; 25.6% vs. 50.6%,  $p=0.001$ ). This beneficial effect was mainly driven by the reduction of ischemic events (4.9% vs. 28.4%,  $p=0.001$ ). Left ventricular ejection fraction after two weeks ( $56.7\pm 11.5\%$  vs.  $52.5\pm 13.1\%$ ,  $p=0.037$ ) and after 6 months ( $61.5\pm 12.0\%$  vs.  $56.4\pm 11.4\%$ ,  $p=0.018$ ) was significantly better in the group with immediate stenting.

Immediate stenting after thrombolysis leads to a significant reduction of major adverse events and a better preservation of left ventricular function compared to a more conservative approach including elective stenting after two weeks.

# Inhaltsverzeichnis:

	Seite
<b>1. Einleitung und Fragestellung</b>	1-5
<b>2. Methodik</b>	6-22
2.1. Studiendesign	6
2.2. Patienten	6
2.2.1. Primäre Einschlusskriterien	6
2.2.2. Primäre Ausschlusskriterien	7
2.2.3. Sekundäre Einschlusskriterien	8
2.2.4. Sekundäre Ausschlusskriterien	8
2.3. Randomisierung	9
2.4. Endpunkte der Studie	10
2.4.1. Primärer Endpunkt	10
2.4.1.1. Tod	10
2.4.1.2. Reinfarkt	10
2.4.1.3. Target lesion Restenose	11
2.4.1.4. Ischämische Ereignisse	11
2.5. Sicherheit	11
2.5.1. Zerebrale Komplikationen	11
2.5.2. Blutungskomplikation	12
2.5.3. Schwerwiegende Behinderung	12
2.6. Koronarangiographie	13
2.7. Stentimplantation	14
2.8. Weitere Zielgrößen und Untersuchungen innerhalb der Studie	14
2.8.1. Infarktstenose	14
2.8.2. Globale linksventrikuläre Funktion	15
2.9. Ermittlung der quantitativen Parameter der Herzkatheteruntersuchung	15
2.10. Koronarstent	16
2.11. Studienmedikation	17
2.12. Entfernen der arteriellen Schleuse	18
2.13. Klinischer Status	18

2.14. Weiterverfolgung der endgültig in die Studie eingeschlossenen Patienten der Früh- und Spätgruppe	20
2.15. Kontrollangiographie nach sechs Monaten	20
2.16. Statistische Analyse	21
2.17. Dokumentation und Auswertung	21
2.18. Ethische Anforderungen	22
2.19. Persönlich eingesetzte Methoden	22
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>23-54</b>
3.1. Patienten	23
3.1.1. Teilnehmende Krankenhäuser und Primäreinschluss der Patienten	23
3.1.2. Sekundärer Patientenausschluss	24
3.1.2.1. Sekundäre Ausschlussgründe	25
3.1.3. Sekundär eingeschlossene Patienten	29
3.1.4. Thrombolysetherapie	32
3.2. Koronarangiographie	33
3.2.1. Angiographische Daten zum Zeitpunkt der Erstangiographie	35
3.2.2. Kontrollangiographie nach sechs Monaten	37
3.2.3. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI)-Flussgrad im Infarktgefäß	38
3.3. Sicherheitsaspekte	42
3.4. Medikamentöse Therapie	43
3.4.1. Medikamentöse Therapie während des initialen stationären Aufenthaltes und bei Entlassung	43
3.4.2. Medikamentöse Therapie nach zwei und vier Monaten	44
3.4.3. Medikamentöse Therapie nach sechs Monaten	46
3.5. Klinischer Status	47
3.6. Auftreten der einzelnen Endpunkte sowie des kombinierten Endpunktes nach 30 Tagen	49
3.7. Follow-up	50
3.7.1. Zwei Monats-Follow-up	50
3.7.2. Vier Monats-Follow-up	50
3.7.3. Sechs Monats-Follow-up	51
3.8. Linksventrikuläre Funktion	52
3.9. Endpunkte in Abhängigkeit vom initialen TIMI-Fluss	53
<b>4. Diskussion</b>	<b>55-60</b>
<b>5. Alphabetisches Literaturverzeichnis</b>	<b>61-77</b>

<b>6. Danksagung</b>	78
<b>7. Lebenslauf</b>	79
<b>8. Anhang</b>	80

# Abkürzungsverzeichnis:

ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
ACB	Aortokoronarer Bypass
AMI	Akuter Myokardinfarkt
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CK	Kreatinkinase
CRF	Case report forms
F	French
GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonist	Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonist
I.E.	Internationale Einheiten
KHK	Koronare Gefäßerkrankung
LAD	Linke Koronararterie
LAO	Left Anterior Oblique/ linke vordere Schrägposition
MLD	Minimaler Lumendurchmesser einer Stenose
NYHA	New York Heart Association
p. o.	per os
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
QCA	Quantitative Koronarangiographie
RAO	Right Anterior Oblique/ rechte vordere Schrägposition
RCA	Rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus der linken Koronararterie
RLD	Referenzlumendurchmesser der Stenose
r-Pa	Reteplase
rt-Pa	Alteplase
SIAM	Südwestdeutsche Interventionsstudie beim akuten Myokardinfarkt
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TLR	Target lesion Restenose
U	Units

# Tabellenverzeichnis

Seite 1:	Tabelle 1:	Häufigsten Todesursachen in Deutschland
Seite 2:	Tabelle 2:	Eigenschaften thrombolytischer Substanzen
Seite 13:	Tabelle 3:	Einteilung des Kontrastmittelflusses gemäß der Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI)-Studiengruppe
Seite 14:	Tabelle 4:	Stenoseklassifikation nach Ellis
Seite 17:	Tabelle 5:	Studienmedikation
Seite 19:	Tabelle 6:	New York Heart Association und Canadian Cardiovascular Society Stadieneinteilung
Seite 23:	Tabelle 7:	Teilnehmende Krankenhäuser in der Reihenfolge ihres Studieneintritts. Anzahl primär eingeschlossener Patienten
Seite 24:	Tabelle 8:	Anzahl der von den einzelnen Kliniken sekundär ein- bzw. ausgeschlossenen Patienten
Seite 26:	Tabelle 9:	Sekundäre Ausschlussgründe
Seite 27:	Tabelle 10:	Basisdaten der in die Studie endgültig eingeschlossenen und sekundär ausgeschlossenen Patienten
Seite 29:	Tabelle 11:	Endgültig eingeschlossene Patienten nach Vorliegen des Koronarangiographiebefundes, sowie deren Verteilung in Früh- und Spätgruppen in den einzelnen Kliniken
Seite 30:	Tabelle 12:	Basisdaten der sekundär eingeschlossenen Patienten der Früh- und Spätgruppe
Seite 32:	Tabelle 13:	Verwendete Thrombolytika in der Früh- und Spätgruppe
Seite 33:	Tabelle 14:	Durchführung der Thrombolystherapie sowie Durchführung der Angiographien nach Auftreten der Symptomatik, sowie vorzeitige Angiographien

Seite 35:	Tabelle 15:	Charakterisierung der Infarktläsion nach Lokalisation, Läsionstyp, Thrombusnachweis. Verwendung von Abciximab
Seite 36:	Tabelle 16:	Mittels quantitativer Koronarangiographie (QCA) bestimmte Referenzlumendurchmesser (RLD), minimale Lumendurchmesser (MLD), sowie Stenosegrade vor Intervention
Seite 37	Tabelle 17:	RLD, MLD sowie Stenosegrade nach Intervention (QCA). Häufigkeit von akutem Gefäßverschluss oder No-Reflow, Stentdurchmesser, Stentlänge und Anzahl implantierter Stents
Seite 37:	Tabelle 18:	RLD,MLD sowie Stenosegrade nach sechs Monaten (QCA)
Seite 42:	Tabelle 19:	Übersicht über die Sicherheit
Seite 43:	Tabelle 20:	Entlassungsmedikation der Früh- und Spätgruppe
Seite 44:	Tabelle 21:	Nach zwei Monaten verabreichte Medikamente in der Früh- und Spätgruppe
Seite 45:	Tabelle 22:	Nach vier Monaten verabreichte Medikamente in der Früh- und Spätgruppe
Seite 46:	Tabelle 23:	Nach sechs Monaten verabreichte Medikamente in der Früh- und Spätgruppe
Seite 49:	Tabelle 24:	Übersicht über die Häufigkeit des primären Endpunktes, sowie der einzelnen Endpunkte beider randomisierten Gruppen innerhalb von 30 Tagen
Seite 51:	Tabelle 25:	Übersicht über das Auftreten des kombinierten Endpunktes, sowie der einzelnen Endpunkte in beiden Gruppen nach sechs Monaten
Seite 52:	Tabelle 26:	Todesursachen nach sechs Monaten
Seite 53:	Tabelle 27:	Übersicht über die klinischen Endpunkte der Studie in Abhängigkeit vom TIMI-Fluss zum Zeitpunkt der ersten Koronarangiographie in der Frühgruppe
Seite 54:	Tabelle 28:	Übersicht über die klinischen Endpunkte der Studie in Abhängigkeit vom TIMI-Fluss zum Zeitpunkt der ersten Koronarangiographie in der Spätgruppe

# Abbildungsverzeichnis

Seite 3:	Abbildung 1:	Zeitabhängige Sterblichkeitsreduktion durch Thrombolyse bei Patienten mit akutem Herzinfarkt
Seite 4:	Abbildung 2:	Vergleich zwischen Thrombolyse und primärer perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) bzgl. Tod, nicht tödlichem Reinfarkt, Schlaganfall, sowie dem Auftreten einer zerebralen Blutung in einer Metaanalyse von Keeley bei 7739 Patienten
Seite 9:	Abbildung 3:	Randomisierungsschema und zeitliche Abfolge der Koronarangiographien
Seite 16	Abbildung 4:	Multilink Duet-Stent
Seite 16:	Abbildung 5:	Multilink Tristar-Stent
Seite 25:	Abbildung 6:	Häufigkeitsverteilung der sekundären Ausschlussgründe
Seite 28:	Abbildung 7:	Prävalenz kardialer Risikofaktoren der sekundär ein- und geschlossenen Patienten
Seite 31:	Abbildung 8:	Prävalenz kardialer Risikofaktoren in der Früh- und Spätgruppe
Seite 34:	Abbildung 9:	Gründe einer vorzeitigen Koronarangiographie in der Spätgruppe.
Seite 38:	Abbildung 10:	Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI)-Fluss in beiden Gruppen zum Zeitpunkt der ersten Angiographie
Seite 39:	Abbildung 11:	TIMI-Fluss in beiden Gruppen nach zwei Wochen
Seite 40:	Abbildung 12:	TIMI-Fluss in beiden Gruppen nach durchgeführter Intervention
Seite 41:	Abbildung 13:	TIMI-Fluss in beiden Gruppen nach sechs Monaten
Seite 47:	Abbildung 14:	Klinischer Status der Patienten der Früh- und Spätgruppe bei Entlassung, sowie nach zwei und vier Monaten anhand der Canadian Cardiovascular Society (CCS-Stadien)
Seite 48:	Abbildung 15:	Klinischer Status der Patienten der Früh- und Spätgruppe bei Entlassung, sowie nach zwei und vier Monaten anhand der New York Heart Association (NYHA)-Stadien
Seite 52:	Abbildung 16:	Verlauf der linksventrikulären Funktion in beiden Gruppen in der Akutphase, nach zwei Wochen, sowie nach sechs Monaten

# 1. Einleitung:

Die koronare Herzerkrankung ist in Deutschland die führende Todesursache (89). Viele dieser Todesfälle sind auf einen akuten Myokardinfarkt (AMI) zurückzuführen.

<b>Sterbefälle in Deutschland in 2003 nach den 10 häufigsten Todesursachen</b>		
<b>Todesursache</b>	<b>Gestorbene insgesamt</b>	
	<b>Anzahl</b>	<b>Anteil in %</b>
<b>Chronisch ischämische Herzkrankheit</b>	92.673	10.9
<b>Akuter Myokardinfarkt</b>	64.229	7.5
<b>Herzinsuffizienz</b>	59.117	6.9
<b>Bösartige Neubildung der Bronchien/ Lunge</b>	39.286	4.6
<b>Schlaganfall</b>	37.579	4.4
<b>Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit</b>	21.282	2.5
<b>Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet</b>	20.888	2.4
<b>Bösartige Neubildung des Dickdarmes</b>	19.925	2.3
<b>Bösartige Neubildung der Mamma</b>	17.437	2.0
<b>Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus</b>	16.678	2.0

**Tabelle1: Häufigsten Todesursachen in Deutschland 2003 (89)**

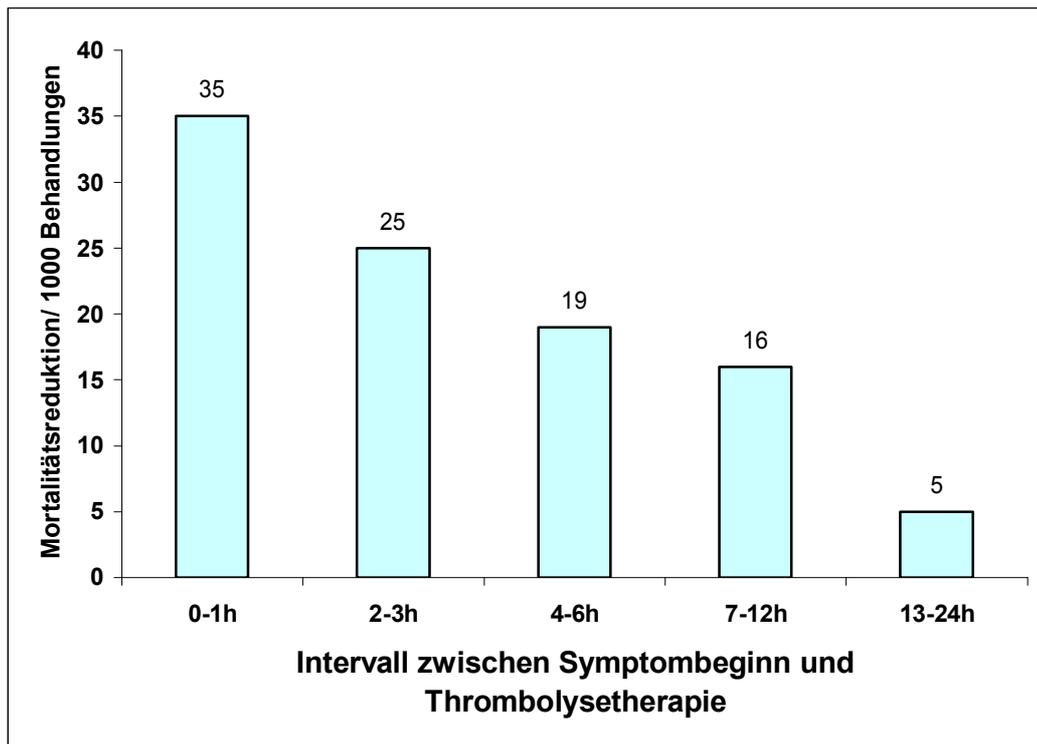
Die Ursache eines AMI stellt in 90% der Fälle die Ruptur lipidhaltiger, arteriosklerotischer Plaques in den Koronargefäßen dar (32). Durch die Ruptur werden thrombogene Bestandteile der Gefäßwand freigesetzt, die wiederum das Gerinnungssystem aktivieren. Es kommt zur Thrombozytenaggregation mit nachfolgender Aktivierung der Gerinnungskaskade und Ausbildung eines fibrinreichen Thrombus (120). Dieser Thrombus verlegt das gesamte Gefäßlumen und unterbricht somit die Sauerstoffversorgung des vom entsprechenden Koronargefäß versorgten Herzmuskels (38). Hält der Verschluss und die damit verbundene Myokardischämie länger als 20 Minuten an, kommt es zum Myokardinfarkt mit irreversiblen Verlust der kontraktilen Funktion (75).

Eine schnellstmögliche und permanente Wiederherstellung der Perfusion in dem Infarktgefäß ist das Hauptziel der Behandlung des akuten Myokardinfarktes (104). Medikamentös kann dies durch die intravenöse Gabe von Thrombolytika erreicht werden (47). Für die Thrombolysetherapie stehen heute unterschiedliche Wirkstoffe zur Verfügung. Sie entfalten alle ihre Wirkung durch Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin. Die Streptokinase ist ein bakterielles Protein, das im gesamten Gefäßsystem unspezifisch Plasminogen aktiviert und eine systemische Thrombolyse induziert. Der physiologische Gewebsplasminogenaktivator Alteplase (rt-Pa) dagegen aktiviert Plasminogen fibrinspezifisch, d.h. überwiegend Plasminogenmoleküle, die an einem Thrombus gebunden sind. Reteplase (r-Pa) und Tenecteplase (TNK-tPa) sind gentechnisch hergestellte Mutanten von Alteplase, die ebenfalls nur an einem Thrombus gebundenes Plasminogen aktivieren.

	<b>Streptokinase</b>	<b>Alteplase</b>	<b>Reteplase</b>	<b>Tenecteplase</b>
<b>Molekulargewicht</b>	47000	70000	39000	70000
<b>Halbwertszeit [min]</b>	23-29	4-8	11-15	20
<b>Fibrinspezifität</b>	-	++	+	+++
<b>Dosis</b>	1.5Mio.I.E./60min	100mg/90min	2x10U als Doppel Bolus in 30min	0,5mg/kg/KG als einmaliger Bolus
<b>Antigenität</b>	+	-	-	-
<b>Durchgängigkeit des Infarktgefäßes nach 90 Minuten</b>	+	+++	++++	++++

**Tabelle 2: Eigenschaften thrombolytischer Substanzen (115)**

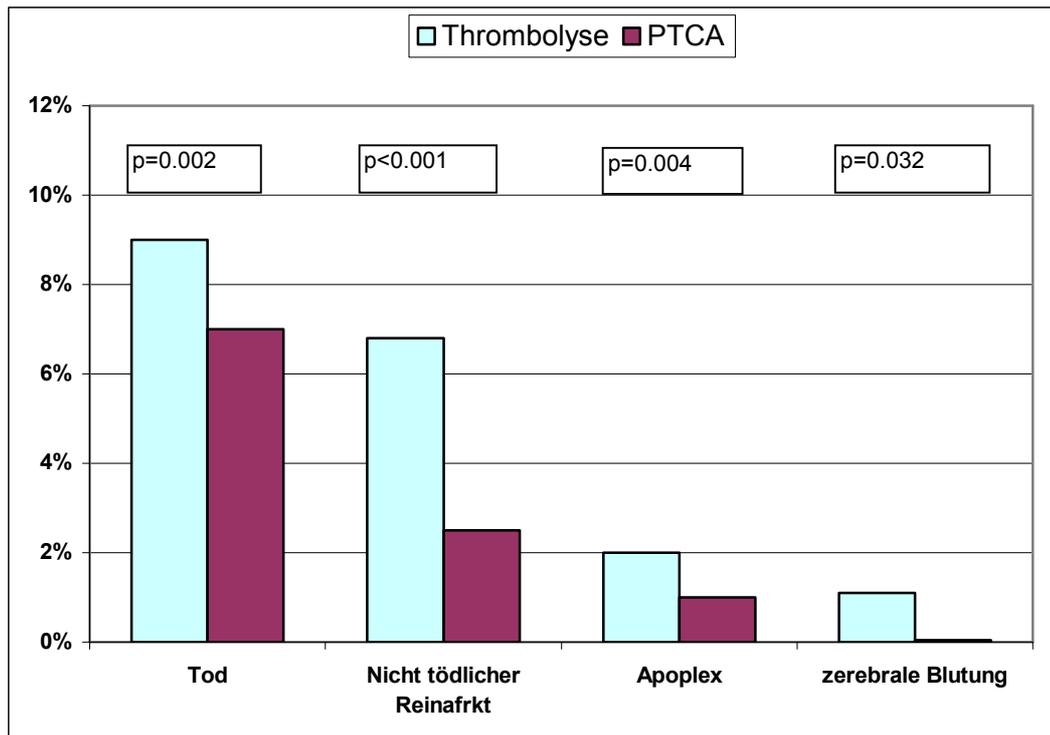
Durch die Thrombolyse lässt sich eine Reduktion der Infarktgröße, verbunden mit einer verbesserten linksventrikulären Funktion und eine Abnahme der Mortalität nachweisen (115). Diese Mortalitätsreduktion ist abhängig vom Zeitpunkt des Behandlungsbeginnes (36).



**Abbildung 1: Zeitabhängige Sterblichkeitsreduktion durch Thrombolyse bei Patienten mit akutem Herzinfarkt (36)**

Vorteile der Thrombolysetherapie sind die breite Verfügbarkeit, die schnelle Durchführbarkeit und die geringeren Kosten. Die Wirksamkeit der Behandlung ist jedoch limitiert. So lässt sich bei lediglich 60% der Patienten innerhalb von 90 Minuten ein Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Fluss Grad III erzielen (103). Zum anderen ist die Behandlung durch eine hohe Reokklusionsrate des Infarktgefäßes bzw. wiederkehrenden Ischämien vor der Krankenhausentlassung limitiert. So zeigten in der GUSTO-I Studie ein Drittel der Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mittels Thrombolyse behandelt wurden, eine erneute Ischämie während des stationären Aufenthaltes (74). Ein weiterer Nachteil der Thrombolysebehandlung sind ihre zahlreichen Kontraindikationen (fortgeschrittene maligne Grunderkrankung, gastrointestinale Blutung, diabetische Retinopathie, intramuskuläre Injektionen etc.). Die gefürchtetste Nebenwirkung der thrombolytischen Therapie ist die zerebrale Blutung. Diese tritt bei ca. 0,5-1% der behandelten Patienten auf und verläuft in 30-40% der Fälle tödlich (117).

Gegenüber der Thrombolyse führt die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) zu höheren Wiedereröffnungsraten des Infarktgefäßes, geringeren Residualstenosen, weniger Reokklusionen, besserer linksventrikulären Funktion, weniger intrazerebralen Blutungen und weniger Reinfarkten. Ebenso konnte eine Mortalitätsreduktion für die PTCA gezeigt werden (55).



**Abbildung 2: Vergleich zwischen Thrombolyse und primärer perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) bzgl. Tod, nicht tödlichem Reinfarkt, Schlaganfall, sowie dem Auftreten einer zerebralen Blutung in einer Metaanalyse von Keeley bei 7739 Patienten (55)**

Die Akut-PTCA kann weiterhin bei Patienten mit Kontraindikationen für eine Thrombolyseetherapie angewendet werden. Durch die vorangehende Diagnostik kann der gesamte Koronarstatus erhoben und ein rationalerer Therapieplan aufgestellt werden (114). Ein Nachteil der primären PTCA ist ihre Limitation auf interventionelle Zentren. Patienten, die zunächst in Regelversorgungskliniken ohne interventionelle Möglichkeiten aufgenommen werden, müssen verlegt werden. Außerdem ereignet sich nach erfolgreicher konventioneller Ballon-PTCA bei ca. 10-15% der Patienten eine erneute Ischämie vor Krankenhausentlassung (100). Diese werden vor allem durch Gefäßdissektionen am dilatierten Koronarsegment, einer erheblichen Thromozytenaktivierung sowie elastische Rückstellkräfte hervorgerufen (92). Nach sechs Monaten entwickeln 35-50% der Patienten eine Restenose (12, 93). Diese späten Restenosen entstehen durch eine Intimahyperplasie und ein Gefäßremodelling im Infarktgefäß (92). Hinzu kommt, dass der Erfolg der Primär-PTCA einerseits von der Erfahrung des Untersuchers (111), andererseits vom Volumen der durchgeführten Interventionen des Zentrums abhängig ist (18). So konnte Magid zeigen, dass in Zentren, in denen jährlich weniger als 48 perkutane Koronarinterventionen durchgeführt werden, ähnliche Mortalitätsraten erreicht werden, wie mit der alleinigen Thrombolyseetherapie (61).

Die Kombination beider Verfahren könnte die Nachteile der jeweiligen Methode überwinden. Für diese Kombination ließ sich bislang allerdings kein Vorteil nachweisen. Im Vergleich zur konservativen Therapie war die Ballon-PTCA 12-24 Stunden nach einer Thrombolysebehandlung mit erhöhten Komplikationen und einer erhöhten Letalität vergesellschaftet (64). Eine mögliche Ursache ist, dass die PTCA nach vorangegangener Thrombolyse mit einer erhöhten Blutungsneigung einhergeht. Diese führt einerseits zu einer erhöhten Rate an Gefäßkomplikationen im Bereich der arteriellen Punktionsstelle. Andererseits kommt es offensichtlich vermehrt zu intramuralen und perivaskulären Hämatomen im Bereich der Interventionsstelle, die zu einer höheren Rate an Reokklusionen führt (112).

Mit Einführung der Stents in die interventionelle Kardiologie (86) konnte gezeigt werden, dass sich bei elektiver Stentimplantation eine Reduktion der Restenoserate sowie erneuter Revaskularisatmaßnahmen erzielen lässt (37, 85). Stents ermöglichen es, Dissektionen an der Gefäßwand anzuheften, den Lumendurchmesser nach PTCA zu erhöhen und das elastische Recoil-Phänomen zu verhindern (5). Doch bestand für die Stentimplantation im akuten Myokardinfarkt initial eine Kontraindikation aufgrund des Risikos Stentthrombosen zu verursachen, die in bis zu 20% der Fälle beobachtet wurden (84). Die begleitende medikamentöse Therapie mit Antikoagulantien, Heparin und Antithrombotika reduzierte zwar diese Komplikationsrate, führte aber zu Blutungskomplikationen, insbesondere intrazerebrale, gastrointestinale, retroperitoneale Blutungen, sowie Leistenblutungen im Bereich der arteriellen Punktionsstelle (37, 85). Erst die Einführung neuerer Antithrombotika (Kombination Acetylsalicylsäure und Ticlopidin) führte zu einer entscheidenden Reduktion der Stentthrombosen ohne erhöhte Inzidenz an Blutungskomplikationen (58, 82). Hiernach durchgeführte prospektiv randomisierte Studien, die eine alleinige PTCA gegen eine PTCA mit Stentimplantation beim akuten Myokardinfarkt verglichen haben, zeigten eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunktes nach sechs Monaten bestehend aus Tod, Reinfarkt oder erneuter Revaskularisation des Infarktgefäßes in der Stentgruppe. Die Differenz war vor allem durch eine Reduktion der Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation durch Restenose bedingt (45, 79, 98, 123).

Das Ziel der vorliegenden prospektiven randomisierten SIAM-III-Studie war es, zu untersuchen, ob bei Patienten mit AMI nach einer Thrombolysebehandlung der Patiententransfer zur Koronarintervention mit Implantation eines Stents die Ergebnisse bezüglich Restenose, Reinfarkt, Tod sowie erneuten ischämischen Ereignissen gegenüber einer zunächst konservativen Therapie nach Thrombolyse verbessert.

## **2. Methodik:**

### **2.1. Studiendesign:**

Die SIAM-III-Studie wurde als multizentrische, randomisierte, prospektive und kontrollierte Studie durchgeführt.

### **2.2. Patienten:**

In der Zeit von Juli 1998 bis April 2001 wurden 197 Patienten mit akutem Myokardinfarkt (AMI) primär in diese Studie eingeschlossen. Die teilnehmenden Krankenhäuser waren:

- Universitätsklinikum des Saarlandes Homburg/Saar
- Kreiskrankenhaus St. Ingbert
- Städtisches Klinikum Neunkirchen/Saar
- Kreiskrankenhaus Ottweiler
- St. Elisabeth Klinik Zweibrücken

Diese befanden sich in einer maximalen Entfernung von 35 km um das interventionelle Studienzentrum Homburg, mit einer durchschnittlichen Fahrzeit von einer halben Stunde. Die Patienten wurden nach Aufklärung über die Studie, Überprüfung der primären Einschlusskriterien und schriftlicher Einverständnis in die Studie eingeschlossen.

#### **2.2.1. Primäre Einschlusskriterien:**

- Anhaltender, infarkttypischer Schmerz von mindestens 30 Minuten Dauer, ST-Streckenhebung  $\geq 0,1\text{mV}$  in mindestens zwei benachbarten EKG-Ableitungen oder neu aufgetretener kompletter Linksschenkelblock
- Symptombeginn  $\leq 12$  Stunden
- Transportfähigkeit des Patienten
- Einverständnis des Patienten nach Aufklärung über mögliche Alternativen
- Alter  $>18$  Jahre

### **2.2.2. Primäre Ausschlusskriterien:**

- Patienten, die nicht bereit oder fähig waren, an der Studie teilzunehmen (z.B. ausländische Patienten, die nicht Deutsch sprechen), ebenso Patienten, die eine Koronarangiographie ablehnten, keine telefonischen Rückfragen beantworten mochten oder eine elektronische Speicherung ihrer Daten ablehnten
- Kontraindikationen gegen eine Thrombolyse:
  - hämorrhagische Diathese
  - Antikoagulation mit Cumarinderivaten
  - frische gastrointestinale Blutung
  - medikamentös nicht beherrschbare Hypertonie
  - hämorrhagischer Schlaganfall <sechs Monate
  - neurochirurgische Eingriffe <sechs Monate
  - Operation/Trauma/Organbiopsie <sechs Wochen
  - Aortendissektion
  - akute Pankreatitis
  - akute Perikarditis
  - akute Endokarditis
  - frischer Ventrikelthrombus
  - dialysepflichtige Niereninsuffizienz
  - schwere Leberfunktionsstörung (Spontanquickwert <50%)
  - fortgeschrittene maligne Grunderkrankung
  - Schwangerschaft ( $\beta$ -HCG-Test für alle fertilen Frauen obligat)
  - Unverträglichkeit von Aspirin, Heparin und/oder Ticlopidin
  - Sekundärer bzw. iatrogener Myokardinfarkt
  - Patienten mit einer voraussichtlichen Lebenserwartung <ein Jahr aufgrund von Begleiterkrankungen
  - Hyperthyreose

Die primär eingeschlossenen Patienten erhielten nach schriftlicher Zustimmung eine systemische Thrombolyse mit Reteplase (r-Pa, Rapilysin<sup>®</sup>, Hoffmann La Roche AG, Grenzach-Wyhlen). Gleichzeitig wurden die Patienten telefonisch randomisiert (siehe Punkt 2.3).

Bei Randomisierung in die Frühgruppe wurden die Patienten innerhalb von sechs Stunden nach Beginn der Thrombolyse in das interventionelle Zentrum zur Koronarangiographie verlegt. Bei Randomisierung in die Spätgruppe war die Koronarangiographie elektiv nach  $14 \pm 7$  Tage nach Thrombolysetherapie vorgesehen.

Nach Vorliegen des angiographischen Befundes wurden die sekundären Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Bei Erfüllen der sekundären Einschlusskriterien wurde der Patient endgültig in die Studie eingeschlossen.

### **2.2.3. Sekundäre Einschlusskriterien:**

- Infarktgefäß eindeutig definierbar
- Infarktstenose mindestens 70% oder signifikante Flussreduktion ( Thrombolysis In Myocardial Infarction [TIMI]-Fluss <III)

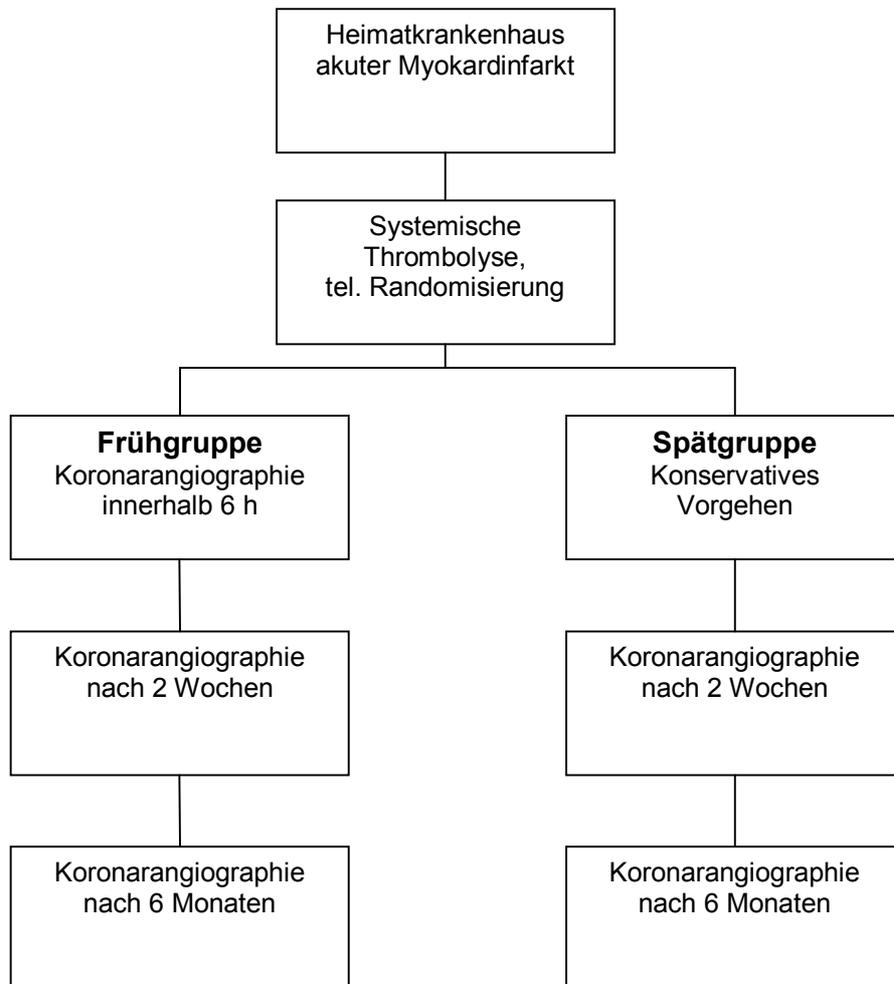
### **2.2.4. Sekundäre Ausschlusskriterien:**

- Ausgedehnte Vorinfarkte im Bereich der zu intervenierenden Koronararterie
- Zur Stenteinlage ungeeignete Koronaranatomie:
  - Gefäßdurchmesser <2,5mm:
  - "jailed"-Situation eines Hauptnebengefäßes >2,5mm
  - gewundene Gefäße, die eine Stenteinlage verhindern würden
  - sonstige durch den Operateur explizit dargelegte Gründe
  - Indikation zur operativen Myokardrevaskularisation

Bei den endgültig eingeschlossenen Patienten wurde eine Koronarintervention mit Stenteinlage im Bereich der Infarktstenose durchgeführt. Bei fortbestehendem Thrombusnachweis im Koronargefäß bzw. bei Verdacht auf distale Embolisation von thrombotischem Material in die Gefäßperipherie war zusätzlich – unter Abwägung eines erhöhten Blutungsrisikos – die Gabe eines Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (Abciximab, ReoPro<sup>®</sup>, Firma Lilly, Bad Homburg) erlaubt.

### 2.3. Randomisierung:

Die Randomisierung wurde mittels eines speziellen Computerprogramms in die Früh- oder Spätgruppe vorgenommen.



**Abbildung 3: Randomisierungsschema und zeitliche Abfolge der Koronarangiographien**

Nach Übermittlung der Patientendaten an die medizinische Intensivstation des Universitätsklinikum des Saarlandes und ihrer Eingabe in das Randomisierungsprogramm wurde die Einteilung in beide Gruppen vorgenommen.

Patienten der Frühgruppe wurden auf die medizinische Intensivstation des Universitätsklinikum des Saarlandes übernommen. Patienten der Spätgruppe verblieben im primär aufnehmenden Krankenhaus. Die Herzkatheteruntersuchung wurde im Zeitrahmen von 14 Tagen terminiert.

## **2.4. Endpunkte der Studie:**

Der primäre Endpunkt der Studie war ein kombinierter Endpunkt. Zusätzlich erfolgte eine Betrachtung der Einzelpunkte.

### **2.4.1. Primärer Endpunkt:**

Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus folgenden vier separaten Endpunkten:

- Tod
- Reinfarkt
- Restenose im Bereich der Infarktstenose
- Ischämisches Ereignis

Die einzelnen Endpunkte waren wie folgt definiert:

#### **2.4.1.1. Tod:**

Es wurden alle Todesfälle mit Angabe von Todesdatum und Todesursache dokumentiert. Gezählt wurden alle Todesfälle, sowohl kardialer als auch nicht kardialer Ursache.

#### **2.4.1.2. Reinfarkt:**

Ein Reinfarkt wurde bei Vorliegen von zwei der drei folgenden Kriterien angenommen:

- infarkttypische Brustschmerzen, die länger als 30 Minuten andauerten
- signifikante EKG-Veränderungen, die für einen Myokardinfarkt typisch waren (0,1mV ST- Streckenhebung in mindestens zwei benachbarten EKG-Ableitungen oder neu aufgetretener kompletter Linksschenkelblock)
- signifikanter Anstieg (mehr als zweifacher Anstieg über den oberen Normwert) der kardialen Enzyme Kreatinkinase (CK) und CK-MB

Jeder Brustschmerz, der zur Koronarangiographie innerhalb von sechs Stunden nach durchgeführter Intervention führte und im Vergleich zur Vorangiographie ein total verschlossenes Gefäß zeigte, galt als Reinfarkt, auch ohne typische EKG-Veränderungen und/oder Enzymanstieg.

#### **2.4.1.3. Target lesion Restenose:**

Eine Restenose >50% im Infarktgefäß (gemessen mittels quantitativer Koronarangiographie, QCA, CAAS-II-System, Pie Medical, Niederlande) innerhalb von sechs Monaten wurde als "target lesion Restenose" gewertet.

#### **2.4.1.4. Ischämische Ereignisse:**

Als ischämisches Ereignis wurde vor der initialen Entlassung aus dem Krankenhaus jeder Brustschmerz gezählt, der trotz Nitrattherapie mehr als 15 Minuten andauerte und entweder von EKG-Veränderungen, Lungenödem oder Hypotonie begleitet war und/oder jeder Brustschmerz, der die Gabe von Analgetika erforderte, beides ohne dass eine ungewöhnliche körperliche Anstrengung vorausging. Nach Erstentlassung aus dem Krankenhaus galt ein Brustschmerz als ischämisches Ereignis, wenn dieser zur erneuten stationären Aufnahme führte.

#### **2.5. Sicherheit:**

Unter Sicherheit wurden zerebrale Komplikationen, Blutungskomplikationen und sonstige schwere körperliche Behinderungen in Folge der durchgeführten Therapie zusammengefasst.

#### **2.5.1. Zerebrale Komplikation:**

Dokumentiert wurden alle zerebralen Komplikationen (Transitorische Ischämische Attacke, Prolongiertes Reversibles Ischämisches Neurologisches Defizit, Insult) mit Angabe des Zeitpunktes des Auftretens der Symptome, evtl. Computertomographiebefunde und den bleibenden Defekten.

### **2.5.2. Blutungskomplikation:**

Eine Blutungskomplikation war dann eingetreten, wenn eine der folgenden Kriterien erfüllt wurde:

1. Blutung, die eine Bluttransfusion in zeitlichem Zusammenhang mit der Thrombolyse bzw. Koronarintervention erforderte
2. Blutung, die eine chirurgische Intervention in zeitlichem Zusammenhang mit der Thrombolyse bzw. Koronarintervention erforderte
3. Mittels Computertomographie und/oder Ultraschall dokumentierte Blutung in zeitlichem Zusammenhang mit der Thrombolyse bzw. Koronarintervention, die entweder intrazerebral, retroperitoneal, abdominal, intestinal oder urogenital lokalisiert waren
4. Hämoglobin-Abfall um >4g innerhalb 72 Stunden
5. Jede Blutung, die die Krankenhausentlassung verzögerte

### **2.5.3. Schwerwiegende Behinderung:**

Als schwerwiegende Behinderung infolge der Therapie galten Amputationen einer Gliedmaße, Verlust der Sehkraft in einem oder beiden Augen, prolongierter Krankenhausaufenthalt (>3 Monate) und/oder ähnlich schwere Erkrankungen.

## **2.6. Koronarangiographie:**

Die Herzkatheteruntersuchungen in der Frühgruppe wurden nach Verlegung innerhalb von sechs Stunden nach Thrombolyse-therapie durchgeführt. Eine Kontrollangiographie war nach 14 Tagen und nach sechs Monaten geplant.

Bei den Patienten der Spätgruppe war die erste Koronarangiographie 14 Tage nach der Thrombolyse-therapie geplant. Eine Kontrollangiographie wurde ebenfalls nach sechs Monaten durchgeführt.

Die Herzkatheteruntersuchung wurde mittels arteriellen transfemoralem Zugang nach Judkins durchgeführt (54). Der Kontrastmittelfluss im Infarktgefäß wurde gemäß der Thrombolyse In Myocardial Infarction (TIMI)-Studiengruppe vorgeschlagenen Einteilung vorgenommen (108):

<b>TIMI-Grad 0:</b>	Kein antegrader Kontrastmittelfluss hinter der Stenose erkennbar
<b>TIMI-Grad I:</b>	Kontrastmittel passiert die Stenose, füllt aber das Koronar-gefäß hinter der Stenose während der Filmsequenz nicht aus
<b>TIMI-Grad II:</b>	Kontrastmittel passiert die Stenose und füllt das Koronar-gefäß hinter der Stenose komplett aus; der antegrade Kontrastmittelfluss in das Gefäß hinein, sowie der Kon- trastmittelabfluss verlaufen hinter der Stenose deutlich langsamer als in vergleichbaren, nicht stenosierte Gefäß- abschnitten, z.B. vor der Stenose oder in anderen Gefäßen gleichen Kalibers
<b>TIMI-Grad III:</b>	Kontrastmittel passiert die Stenose und füllt das Koronar-gefäß hinter der Stenose komplett aus; der antegrade Kontrastmittelfluss in das Gefäß hinein, sowie der Kon- trastmittelabfluss verlaufen hinter der Stenose genauso schnell wie in vergleichbaren, nicht stenosierte Gefäß- abschnitten, z.B. vor der Stenose oder in anderen Gefäßen gleichen Kalibers

**Tabelle 3: Einteilung des Kontrastmittelflusses gemäß der Thrombolyse In Myocardial Infarction (TIMI)-Studiengruppe (108)**

## **2.7. Stentimplantation:**

Die Stentimplantation wurde primär und entsprechend den üblichen klinischen Standards über einen femoralen Zugang mit sechs French (F) oder sieben F Führungskathetern in Monorail Technik durchgeführt. Nach korrekter Platzierung des Stents in der Stenose wurde dieser mittels einer Inflation von mindestens zehn Sekunden Dauer mit einem Druck von mindestens zehn atm (1010kPa) implantiert. Die erforderliche Stentgröße wurde während der Intervention visuell von dem Untersucher abgeschätzt und festgelegt.

## **2.8. Weitere Zielgrößen und Untersuchungen innerhalb der Studie:**

### **2.8.1. Infarktstenose:**

Die Charakterisierung der Indexläsion erfolgte in Prozent Diameter-Reduktion, minimalem Lumendurchmesser (MLD), Referenzlumendurchmesser (RLD) und Läsionlänge (LL). Alle Werte wurden mittels QCA ermittelt. Die Stenose wurde anhand der Stenoseklassifikation nach Ellis eingeteilt (28).

	<b>Typ A</b>	<b>Typ B</b>	<b>Typ C</b>
<b>Länge (mm)</b>	<10	10-20	>20
<b>Morphologie</b>	Konzentrisch	Exzentrisch	
<b>Stenosekontur</b>	Glatt	Irregulär	
<b>Erreichbarkeit</b>	Gut	1-2 Gefäßschlingen	> 2 Gefäßschlingen
<b>Angulation</b>	<45°	45°bis 90°	> 90°
<b>Verkalkung</b>	Keine/Wenig	Mäßig/Schwer	
<b>Lokalisation</b>	Nicht Ostial	Ostial	
<b>Seitastbeziehung</b>	Kein Seitast	2 Drahttechnik erforderlich	Seitast nicht schützbar
<b>Thrombus</b>	Kein	Vorhanden	
<b>Bypasstenose</b>			degenerierter Venenbypass

**Tabelle 4: Stenoseklassifikation nach Ellis (28)**

### **2.8.2. Globale linksventrikuläre Funktion:**

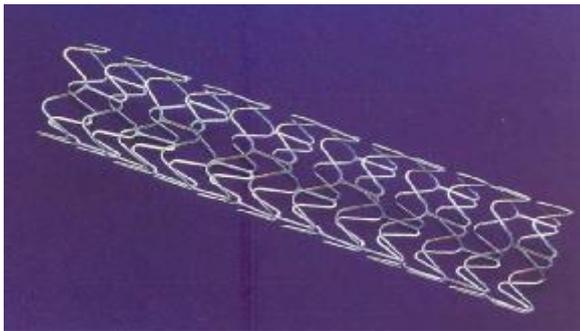
Die globale biplan gemessene Ejektionsfraktion wurde in der Frühgruppe akut, in beiden Gruppen nach zwei Wochen und nach sechs Monaten bestimmt.

### **2.9. Ermittlung der quantitativen Parameter der Herzkatheteruntersuchung:**

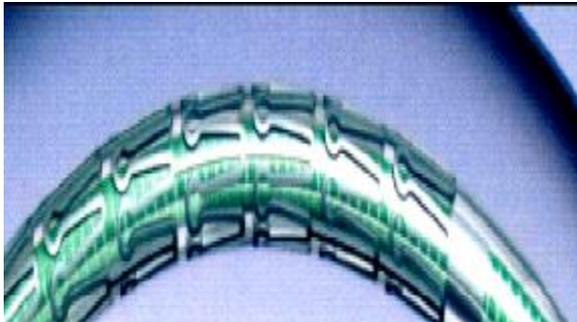
Die Auswertungen der linksventrikulären Funktion mittels Wandmotilitätsanalyse sowie der globalen Ejektionsfraktion und die quantitativen Stenoseparameter vor, während und nach Intervention wurden mit dem Cardiovascular Angiography Analysis System (CAAS-II, Pie Data Medical Systems, Maastricht, Niederlande, Hardware: Tagano Koronarfilmprojektor mit integrierter Videokamera, Power Macintosh-Computer mit Bildwandlerkarte) vorgenommen. Die Kontrollangiographien wurden auf die gleiche Art und Weise analysiert. Die einzelnen Darstellungen wurden mit Angabe von Röhrenstellung, Tischhöhe, Führungskathetergröße und gegebener Medikation protokolliert. Zu Untersuchungsbeginn wurde eine biplane Lävographie in der Right Anterior Oblique (RAO) 30° und Left anterior oblique (LAO) 60° Position durchgeführt. Vor, während und nach der Intervention, sowie bei allen Kontrollangiographien wurden die initial gewählten, optimalen und identischen Projektionen (max. Stenosegrad, gute Sichtbarkeit der Stenose inklusive ausreichend nicht stenosiertes Gefäßareal proximal und distal der Stenose, keine Überlappung mit Seitästen oder anderen Gefäßen) verwendet. Der Führungskatheter wurde zu Beginn jeder Filmsequenz gut sichtbar ohne Kontrastmittel zur Kalibrierung gefilmt. Die Insufflation der Ballonkatheter inklusive der Stentimplantationen wurden ebenfalls gefilmt und damit dokumentiert. Nach jedem Einzelschritt der Intervention erfolgte jeweils eine Kontrastdarstellung des Gefäßes.

## **2.10. Koronarstent:**

Als Koronarstent kam der "ACS RX MultiLink Duet" Stent bzw. ab September 1999 das Nachfolgemodell "ACS Tristar Stent" zum Einsatz (Guidant GmbH & Co., Isernhagen). Es handelte sich dabei um slotted-tube Stents, die mittels Lasertechnologie aus 316L Edelstahl geschnitten wurden. Die Stents waren, auf einem Ballon vormontiert, als Monorail verfügbar. Die möglichen Stentlängen waren 15mm, 25mm und 35mm, die möglichen Stentdurchmesser 2,5mm, 3,0mm, 3,5mm und 4,0mm.



**Abbildung 4: Multilink Duet-Stent**



**Abbildung 5: Multilink Tristar-Stent**

## 2.11. Studienmedikation:

Bei allen Patienten, sowohl der Früh- als auch der Spätgruppe, wurde die Thrombolyse-therapie mittels r-Pa durchgeführt. Diese erfolgte in einer Gesamtdosis von 20 Units (U), wobei initial 10U als Injektion verabreicht wurden, gefolgt von einer erneuten Injektion mit 10U nach 30 Minuten. Zusätzlich erhielten alle Patienten 250mg Acetylsalicylsäure (ASS) intravenös (Aspisol, Bayer Vital, Deutschland). Weiterhin wurde allen Patienten initial 5.000 internationale Einheiten (I.E.) Heparin intravenös als Bolus verabreicht. Die weitere intravenöse Heparin-gabe richtete sich nach der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) mit einem Zielwert 1-1,5-fach über dem Normwert. Die Heparin-gabe erfolgte bis zwei Stunden vor Entfernen der arteriellen Schleuse. Nach der Intervention erhielten alle Patienten entweder Ticlopidin per os (p.o.) mit einer Tagesdosis von 2 x 250mg oder Clopidogrel p.o. mit einer loading Dosis von 300mg, gefolgt von einer Tagesdosis mit 75mg. Diese wurden jeweils für vier Wochen, in Kombination mit ASS 300mg p.o., täglich nach Intervention verabreicht.

<b>Thrombolyse</b>	Retepase	zweimalige Bolusinjektion 10 + 10U in 30-minütigem Abstand	
	Heparin	initial 5.000I.E. intravenös	
	Acetylsalicylsäure (ASS)	250mg intravenös	
		Frühgruppe	Spätgruppe
<b>Koronarintervention</b>	Heparin	aPTT-gesteuert mit einem Zielwert 1-1,5-fach über dem Normwert	
<b>Ende der Prozedur bis 24 Stunden danach</b>	Heparin bis 2 Stunden vor Schleusenentfernung	aPTT-gesteuert mit einem Zielwert 1-1,5-fach über dem Normwert	
	ASS	250 – 320mg per os tgl.	
	Ticlopidin oder Clopidogrel	2 x 250mg p. o. tgl. Loading dose: 300mg p.o.	
<b>Ende der Intervention bis 4 Wochen danach</b>	ASS	250 - 320mg p.o. tgl.	
	Ticlopidin oder Clopidogrel	2x 250mg p.o. tgl. 75mg p.o. tgl.	

**Tabelle 5: Studienmedikation**

Die übrige Medikation während der Studie wurde nicht durch das Studienprotokoll festgelegt und oblag den behandelnden Ärzten.

### **2.12. Entfernen der arteriellen Schleuse:**

Die arterielle Schleuse wurde am Morgen des Folgetages nach der Intervention entfernt, sofern nicht eine Reangiographie zur Kontrolle des Interventionsergebnisses oder zur Fortführung der Intervention vorgesehen war. Die Heparin-gabe wurde zwei Stunden vor Schleusenentfernung gestoppt. Nach Entfernen der Schleuse wurde die Punktionsstelle bis zum völligen Stillstand der Blutung manuell komprimiert. Am Tag nach der Schleusenentfernung wurden die Patienten mobilisiert, sofern keine Komplikationen auftraten.

### **2.13. Klinischer Status:**

Zum Zeitpunkt der Randomisierung, in einer telefonischen Befragung des Patienten nach zwei und vier Monaten (siehe 2.14) sowie nach sechs Monaten zum Zeitpunkt der Kontrollangiographie wurde der klinische Status des Patienten erfasst. Zum einen erfolgte die Einteilung der Herzinsuffizienz in Anlehnung an die von der New York Heart Association vorgeschlagenen Klassifikation (NYHA-Stadien I-IV). Zum anderen wurde die pektanginöse Beschwerdesymptomatik in Anlehnung an die von der Canadian Cardiovascular Society vorgeschlagenen Klassifikation (CCS-Stadien I-IV) eingeteilt.

	<b>NYHA-Einteilung</b>	<b>CCS-Einteilung</b>
<b>I</b>	Herzranke ohne jede fassbare Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit im Alltag: Bei alltäglichen körperlichen Betätigungen treten weder Dyspnoe, noch Brustschmerzen, weder Palpitationen, noch eine schnelle Ermüdung auf. Nur bei außergewöhnlichen Belastungen treten die obigen Symptome auf.	Keine Schmerzen bei normaler körperlicher Aktivität. Angina pectoris tritt nur während plötzlichen, sehr starken oder lang anhaltenden Anstrengungen oder in der anschließenden Erholungsphase auf.
<b>II</b>	Patienten mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistung auf Grund der Herzkrankheit. Diese Kranken fühlen sich in Ruhe und bei leichter Tätigkeit wohl. Beschwerden machen sich bei alltäglichen Belastungen bereits bemerkbar. Es treten entweder Dyspnoe oder Brustschmerzen, Palpitationen oder eine schnelle Ermüdung auf.	Leichte Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität. Angina pectoris tritt beim Gehen, Berghochgehen oder Treppensteigen nur unter besonderen Bedingungen wie nach Mahlzeiten, in Kälte oder bei windigem Wetter, unter emotionalem Stress oder in den ersten Stunden nach dem Aufstehen auf. Angina pectoris unter normalen Bedingungen tritt bei deutlicher Belastung auf, wie nach einer Gehstrecke von 1000 Metern oder beim Steigen von mehr als einem Treppenabsatz.
<b>III</b>	Patienten mit starker Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit auf Grund der Herzkrankheit. Diese Kranken fühlen sich in Ruhe wohl, haben aber schon bei geringen Belastungen Beschwerden. Trotz deutlicher Einschränkung ihrer Aktivität kommt es entweder zum Auftreten von Dyspnoe, Palpitationen oder schneller Ermüdung.	Deutliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität. Angina pectoris tritt bei einer Gehstrecke von 500 bis 1000 Metern oder bereits beim Steigen von einem Treppenabsatz auf.
<b>IV</b>	Patienten, die keine körperliche Tätigkeit ausüben können, ohne dass Beschwerden auftreten. Die Symptome der Herzinsuffizienz oder Brustschmerzen können in Ruhe vorhanden sein und werden durch jede körperliche Tätigkeit verstärkt.	Unfähigkeit, irgendeine körperliche Aktivität ohne Beschwerden zu verrichten. Angina pectoris kann in Ruhe auftreten.

**Tabelle 6: NYHA- und CCS-Stadieneinteilung (16, 69). CCS: Canadian Cardiovascular Society; NYHA: New York Heart Association (NYHA)**

## **2.14. Weiterverfolgung der endgültig in die Studie eingeschlossenen Patienten der Früh- und Spätgruppe:**

Die Patienten wurden telefonisch nach zwei und vier Monaten befragt. Es wurde der klinische Status der Patienten anhand der NYHA- und CCS-Stadien erhoben. Weiterhin wurde der Patient in Bezug auf ischämische Ereignisse, d.h. stationäre Aufenthalte, Reinfarkte, erneute erforderliche Revaskularisationsmaßnahmen, sowie über das Auftreten einer schwerwiegenden Behinderung oder sonstige Komplikationen befragt. Es wurde ebenso die zum Zeitpunkt des telefonischen Kontaktes eingenommene Medikation jedes Patienten dokumentiert. Falls der Patient verstorben war, wurde das Sterbedatum und die Ursache – sofern bekannt- vermerkt.

## **2.15. Kontrollangiographie nach sechs Monaten:**

Eine Kontrollangiographie wurde bei allen Patienten nach Ablauf von mindestens sechs Monaten durchgeführt. Kontrollangiographien vor Ablauf der sechs Monate waren nicht vorgesehen und wurden nur durchgeführt, wenn eine klinische Indikation hierzu vorlag. Wurde eine vorzeitige Reangiographie durchgeführt, so wurde diese als Kontrollangiographie gewertet. Auf die Durchführung einer erneuten Kontrollangiographie wurde in diesem Fall nach Ablauf von sechs Monaten verzichtet.

## **2.16. Statistische Analyse:**

Die statistischen Auswertungen wurden mit dem Software Paket SPSS 10.0 für Windows durchgeführt (SPSS Inc., Chicago, USA). Der Fallzahlschätzung mit 163 eingeschlossenen randomisierten Patienten lag folgende Annahme zugrunde: Nach einem Follow-up von sechs Monaten wurde eine Abnahme des kombinierten Endpunktes um 50% in der Frühgruppe erwartet. Die Annahmen der Ereignisraten basierten auf den Daten der SIAM-I- und SIAM-II-Studien. Vergleiche der beiden Therapiegruppen wurden mittels der „real-treatment“- und der „intention-to-treat“-Analyse vorgenommen. Die Werte der kontinuierlichen Variablen wurden mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Unterschiede zwischen den kategorischen Variablen wurden mittels Chi-Quadrat Test, Differenzen zwischen den kontinuierlichen Variablen mittels dem student's t-Test ermittelt.

## **2.17. Dokumentation und Auswertung:**

Für jeden Patienten wurde ein Prüfbogen angelegt (Case Report Forms, CRF). Im CRF wurden alle Daten bzgl. Anamnese und Prüfparameter des Patienten festgehalten. Dabei wurde die primäre papiergebundene Dokumentation durch eine direkte Onlineerfassung mittels einer Datenbank ergänzt.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden dokumentiert. Sie sollten dem Prüfungsleiter sofort mitgeteilt werden. Vom Leiter der klinischen Prüfung sollte, unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses entschieden werden, ob die Prüfung beendet werden sollte.

### **2.18. Ethische Anforderungen:**

Es wurden die Bestimmungen der Erklärung von Helsinki und die WHO-Guidelines eingehalten. Desgleichen die Anforderungen der Paragraphen 40 bis 42 des zweiten Arzneimittelgesetzes sowie der good clinical practice-Richtlinien zur Durchführung von klinischen Studien. Danach musste jeder Patient ausreichend über Absicht, Durchführung, erwarteten Nutzen und Risiken der Prüfung sowie über möglicherweise damit verbundene Störungen des Wohlbefindens unterrichtet werden. Jeder Patient wurde darauf hingewiesen, dass er eine einmal gegebene Einwilligung jederzeit hätte widerrufen können. Die Zustimmung des Studienteilnehmers erfolgte schriftlich. Der Prüfplan lag der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes vor.

### **2.19. Persönlich eingesetzte Methoden:**

Im Rahmen der vorliegenden SIAM III Studie sind von mir persönlich als Doktoranden folgende Methoden eingesetzt worden:

Gemeinsam war ich mit Herrn Privatdozent Scheller, der die Studie initiierte, an der Mitgestaltung des Studienprotokolls bzw. an der Studienplanung beteiligt. Nachdem die primären Ein- und Ausschlusskriterien in dem primär aufnehmenden Krankenhaus überprüft wurden, erfolgte meinerseits die Überprüfung der sekundären Ein- und Ausschlussgründe nach Vorliegen des Koronarangiographiebefundes im Studienzentrum Homburg. Weiterhin wertete ich mit Herrn Scheller die quantitativen Parameter der Herzkatheteruntersuchung mittels CAAS II aus. Zudem führte ich das telefonische Follow-up nach zwei und vier Monaten mit Erfassung der klinischen Daten durch und organisierte bzw. koordinierte gleichzeitig die angiographischen Kontrolltermine nach sechs Monaten für die Patienten.

## **3. Ergebnisse:**

### **3.1. Patienten:**

#### **3.1.1. Teilnehmende Krankenhäuser und Primäreinschluss der Patienten:**

Von Juli 1998 bis April 2001 wurden 197 Patienten in fünf Krankenhäusern mit akutem Myokardinfarkt nach Überprüfung der primären Ein- und Ausschlusskriterien, Aufklärung des Patienten über die Studie, sowie nach schriftlichem Einverständnis, in die Studie aufgenommen.

<b>Klinik</b>	<b>Patientenzahl</b>
<b>Studienzentrum Uniklinikum Homburg</b>	36 (18,3%)
<b>Kreiskrankenhaus Ottweiler</b>	48 (24,4%)
<b>Städtisches Krankenhaus Neunkirchen</b>	65 (33,0%)
<b>Krankenhaus St. Elisabeth Zweibrücken</b>	30 (15,2%)
<b>Krankenhaus St. Ingbert</b>	18 ( 9,1%)
<b>Gesamt</b>	<b>197 (100%)</b>

**Tabelle 7: Teilnehmende Krankenhäuser in der Reihenfolge ihres Studieneintritts. Anzahl primär eingeschlossener Patienten**

### **3.1.2. Sekundärer Patientenausschluss:**

Von den 197 primär eingeschlossenen Patienten wurden 94 primär in die Früh- und 103 primär in die Spätgruppe randomisiert. 163 Patienten (82,7%) erfüllten nach Vorliegen des Koronarangiographiebefundes die sekundären Einschlusskriterien und wurden endgültig in die Studie aufgenommen. 34 Patienten (17,3%) erfüllten diese nicht.

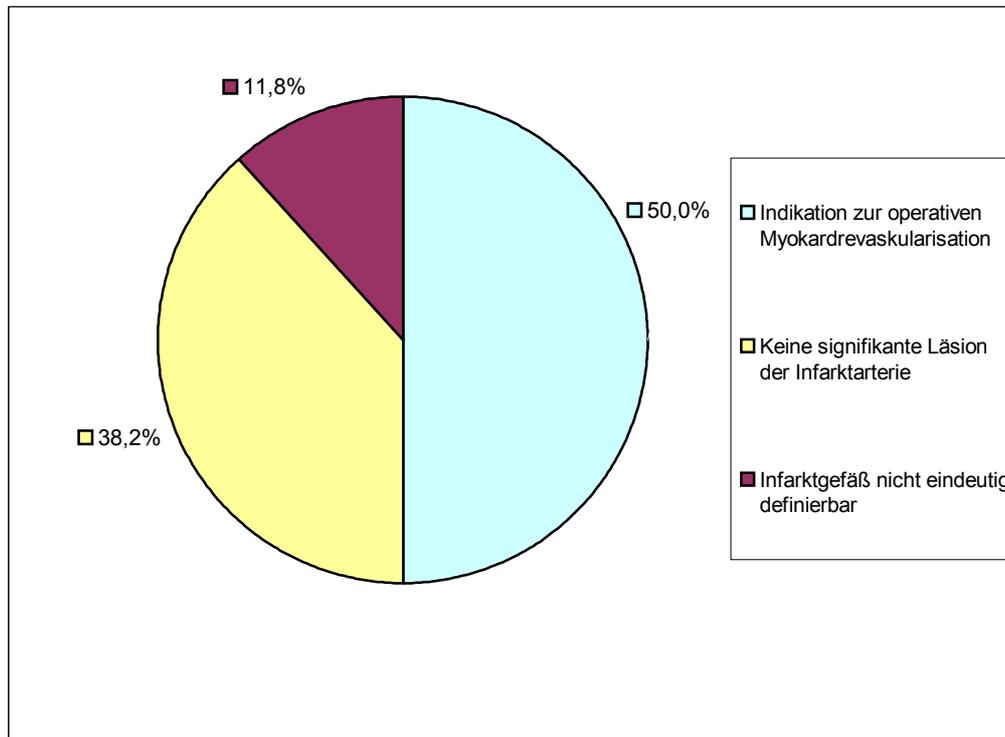
<b>Klinik</b>	<b>Sekundär eingeschlossene Patienten</b>	<b>Sekundär ausgeschlossene Patienten</b>
<b>Homburg</b>	29 (14,7%)	7 (3,6%)
<b>Ottweiler</b>	43 (21,8%)	5 (2,6%)
<b>Neunkirchen</b>	49 (24,9%)	16 (8,1%)
<b>Zweibrücken</b>	25 (12,7%)	5 (2,6%)
<b>St. Ingbert</b>	17 (8,6%)	1 (0,5%)
<b>Gesamt</b>	163 (82,7%)	34 (17,3%)

**Tabelle 8: Anzahl der von den einzelnen Kliniken sekundär ein- bzw. ausgeschlossenen Patienten**

Von den 34 sekundär ausgeschlossenen Patienten waren 12 initial in die Früh- und 22 in die Spätgruppe randomisiert. Damit wurden aus der Frühgruppe 12 der 94 Patienten (12,8%) und aus der Spätgruppe 22 der 103 Patienten (21,4%) sekundär von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Diese Differenz war statistisch nicht signifikant ( $p=0.132$ ).

### **3.1.2.1. Sekundäre Ausschlussgründe:**

34 Patienten wurden nach Durchführung der Koronarangiographie aufgrund der in der folgenden Abbildung angezeigten drei Gründe aus der Studie sekundär ausgeschlossen. Hauptgrund hierfür war eine koronare DreifäÙerkrankung mit Indikation zur operativen Myokardrevaskularisation (50%). Bei fast 12% der Patienten war das InfarktgefäÙ nicht eindeutig zu identifizieren.



**Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der sekundären Ausschlussgründe**

Die Gründe für den sekundären Ausschluss der 34 Patienten in der Früh- bzw. Spätgruppe sind der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen.

	<b>Frühgruppe</b>	<b>Spätgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Initial randomisiert</b>	94	103	
<b>Sekundär ausgeschlossene Patienten</b>	12	22	0.132
<b>Indikation zur operativen Myokardrevaskularisation</b>	5	12	0.721
<b>Keine signifikante Infarktläsion/ TIMI-III-Fluss</b>	4	8	0.627
<b>Infarktgefäß nicht eindeutig</b>	2	8	0.432
<b>Vorinfarkte</b>	0	1	1.000
<b>Infarktgefäß zur Stenteinlage ungeeignet</b>	1	0	0.721

**Tabelle 9: Sekundäre Ausschlussgründe**

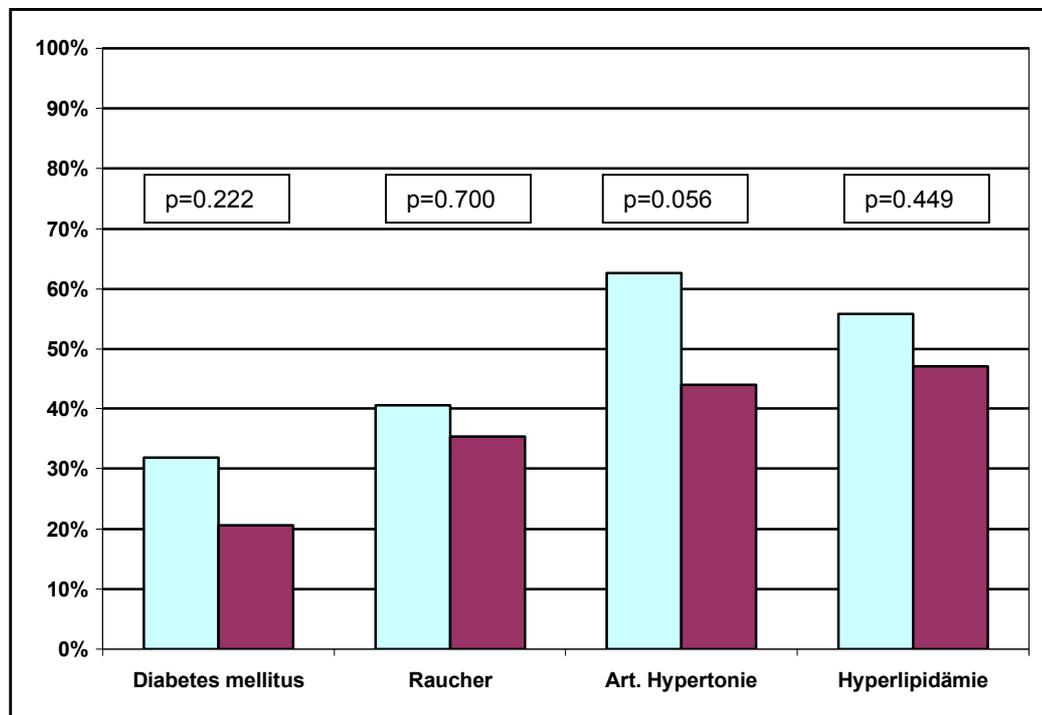
Die Gegenüberstellung der klinischen Basisparameter der ein- und ausgeschlossenen Patienten ist in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

	<b>Sekundär eingeschlossene Patienten</b>	<b>Sekundär ausgeschlossene Patienten</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Patientenanzahl</b>	163	34	
<b>Geschlecht männlich</b>	78,5%	76,5%	0.474
<b>Alter [Jahre]</b>	63±11	68±13	0.017
<b>Zeitdauer vom Schmerzbeginn bis zur Durchführung der Thrombolysetherapie [Stunden]</b>	3,4±2,4	3,2±1,9	0.710
<b>CK [U/l]</b>	951±781	833±732	0.566
<b>CK-MB [U/l]</b>	121±97	135±126	0.683
<b>Koronare Dreifäßerkrankung</b>	27,0%	58,8%	0.001
<b>Linksventrikuläre Ejektion Fraktion</b>	54,7±12,4%	56,8±12,9%	0.422
<b>Kardiogener Schock zum Zeitpunkt der Randomisierung</b>	2,5%	0	0.466
<b>Vorderwandinfarkt</b>	42,3%	26,5%	0.122
<b>Hinterwandinfarkte</b>	57,7%	70,0%	
<b>Frühere Infarkte</b>	6,8%	8,8%	0.704
<b>Vorinterventionen in Form einer PTCA</b>	5,5%	0	0.453
<b>operativen Myokardrevaskularisation</b>	0	8,8%	

**Tabelle 10: Basisdaten der in die Studie endgültig eingeschlossenen und sekundär ausgeschlossenen Patienten**

Die ausgeschlossenen Patienten waren signifikant älter und hatten signifikant häufiger eine koronare Dreifäßerkrankung. Weiterhin befanden sich die Patienten der sekundär eingeschlossenen Patienten häufiger im kardiogenen Schock (4 von 163 Patienten). Bei den sekundär ausgeschlossenen Patienten war keiner der Patienten im kardiogenen Schock. Dieser Unterschied war jedoch wegen der kleinen Fallzahl nicht signifikant.

Bei der Prävalenz kardialer Risikofaktoren zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den sekundär ein- und ausgeschlossenen Patienten.



**Abbildung 7: Prävalenz kardialer Risikofaktoren der sekundär ein- und ausgeschlossenen Patienten**

### **3.1.3. Sekundär eingeschlossene Patienten:**

Von den 163 verbliebenen und endgültig in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden 82 Patienten (50,3%) in die Frühgruppe und 81 (49,7%) in die Spätgruppe randomisiert.

<b>Klinik</b>	<b>Frühgruppe</b>	<b>Spätgruppe</b>	<b>Gesamtanzahl</b>
<b>Homburg</b>	17 (20,7%)	12 (14,8%)	29 (17,8%)
<b>Ottweiler</b>	18 (22,0%)	25 (30,9%)	43 (26,4%)
<b>Neunkirchen</b>	28 (34,1%)	21 (25,9%)	49 (30,1%)
<b>Zweibrücken</b>	11 (13,4%)	14 (17,3%)	25 (15,3%)
<b>St. Ingbert</b>	8 (9,8%)	9 (11,1%)	17 (10,4%)
<b>Gesamt:</b>	82 (50,3%)	81 (49,7%)	163 (100%)

**Tabelle 11: Endgültig eingeschlossene Patienten nach Vorliegen des Koronarangiographiebefundes, sowie deren Verteilung in Früh- und Spätgruppen in den einzelnen Kliniken**

Die Basisdaten der beiden Patientengruppen wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

	<b>Frühgruppe</b>	<b>Spätgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Patientenanzahl</b>	82	81	
<b>Geschlecht männlich</b>	76,8%	80,2%	0.367
<b>Alter [Jahre]</b>	62,4±11,2	63,4±9,9	0.562
<b>Zeitdauer vom Schmerzbeginn bis zur Durchführung der Thrombolyse [Stunden]</b>	3,2±2,2	3,6±2,6	0.273
<b>CK [U/l]</b>	945±874	969±684	0.860
<b>CK-MB [U/l]</b>	125±101	116±95	0.629
<b>Koronare Dreifäßkrankung</b>	28%	25,9%	0.449
<b>Kardiogener Schock zum Zeitpunkt der Randomisierung</b>	3,7%	1,2%	0.315
<b>Vorderwandinfarkt</b>	43,9%	40,7%	0.401
<b>Hinterwandinfarkt</b>	56,1%	59,3%	
<b>Vorinfarkte</b>	7,3%	6,4%	0.535
<b>Vorinterventionen</b>	4,9%	6,2%	0.492

**Tabelle 12: Basisdaten der sekundär eingeschlossenen Patienten der Früh- und Spätgruppe**

Bei den endgültig eingeschlossenen Patienten gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Prävalenz kardialer Risikofaktoren.

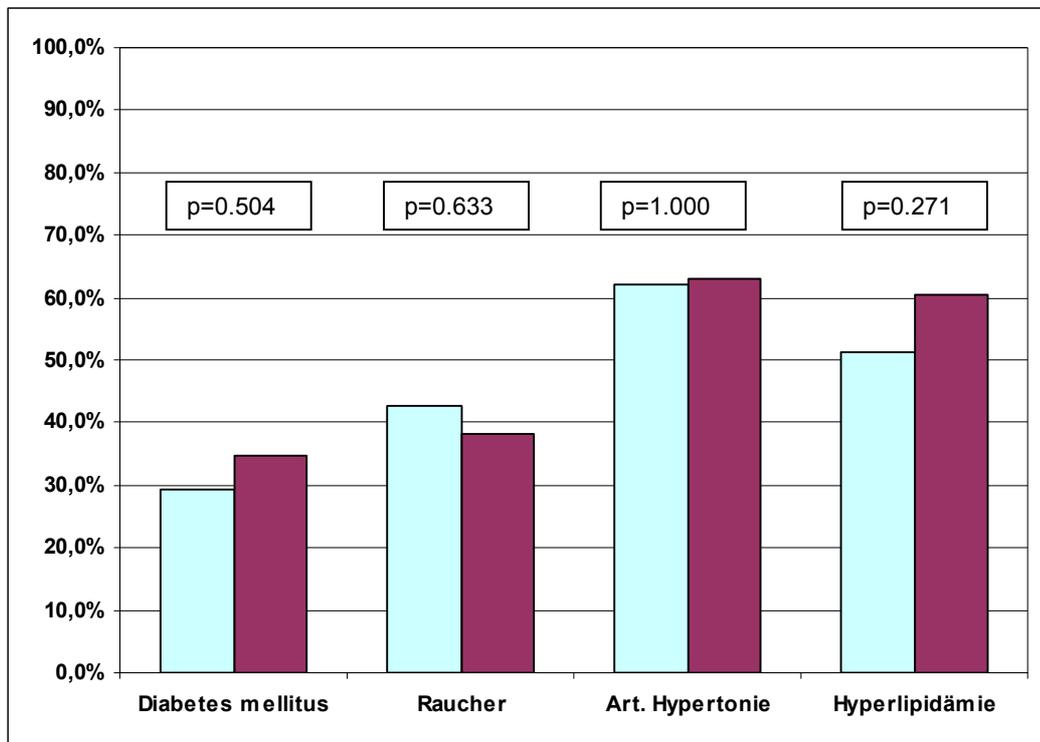


Abbildung 8: Prävalenz kardialer Risikofaktoren in der Früh- und Spätgruppe

### **3.1.4. Thrombolysetherapie:**

Die Zeit vom Auftreten des Schmerzeignisses bis Durchführung der Thrombolysetherapie betrug in der Frühgruppe im Mittel  $3,2 \pm 2,2$  Stunden, in der Spätgruppe  $3,6 \pm 2,6$  Stunden. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p=0.273$ ).

Alle 82 Patienten der Frühgruppe wurden lysiert. 79 der 82 Patienten (96,3%) erhielten, wie im Studienprotokoll vorgesehen, Reteplase (r-Pa) als Thrombolytikum in einer Dosierung von 20U. Ein Patient erhielt Alteplase (rt-Pa) nach dem Neuhaus-Schema (15mg intravenös als Bolus über ein bis zwei Minuten gefolgt von einer Infusion mit 50mg über 30 Minuten. Zusätzlich 35mg über 60 Minuten; insgesamt 100mg über 90 Minuten). Zwei Patienten erhielten Streptokinase in einer Dosierung von 1,5 Millionen I.E. intravenös über 60 Minuten.

Alle 81 Patienten der Spätgruppe wurden lysiert. Von diesen erhielten 79 Patienten r-Pa als Thrombolytikum (97,5%). Ein Patient erhielt (rt-Pa) ebenfalls nach dem Neuhaus-Schema. Ein Patient erhielt Streptokinase in oben genannter Dosierung.

	<b>Frühgruppe</b>	<b>Spätgruppe</b>
<b>Reteplase 20 U</b>	79	79
<b>Alteplase 15/35/50mg</b>	1	1
<b>Streptokinase 1,5Millionen I.E.</b>	2	1

**Tabelle 13: Verwendete Thrombolytika in der Früh- und Spätgruppe**

### **3.2. Koronarangiographie:**

Alle eingeschlossenen Patienten wurden im Rahmen der Studie auf Grund des Studienprotokolls mindestens einmal angiographiert.

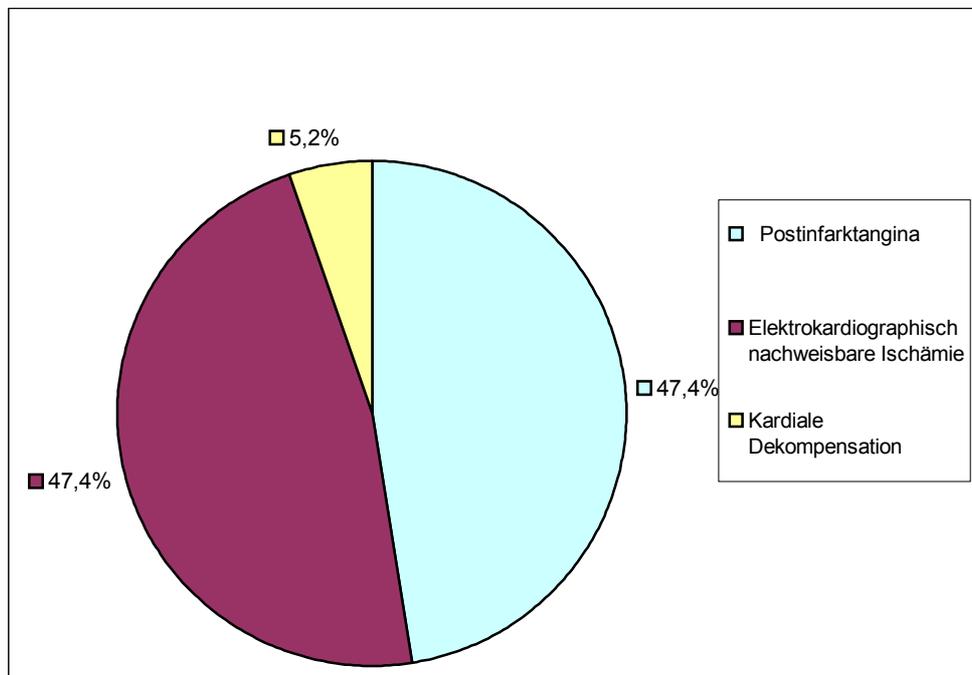
Die Zeitdauer vom Auftritt des ersten Schmerzereignisses bis zur ersten Angiographie betrug in der Frühgruppe im Mittel  $6,7 \pm 2,9$  Stunden, in der Spätgruppe  $11,7 \pm 6,8$  Tage ( $p=0.001$ ). Die Zeit zwischen Beginn der Thrombolyse und der ersten Angiographie betrug in der Frühgruppe  $3,5 \pm 2,7$  Stunden, in der Spätgruppe  $11,7 \pm 6,8$  Tage (Minimum 1,4 Stunden, Maximum 40 Tage,  $p=0.001$ ).

Nach Studienprotokoll war in der Spätgruppe die erste Koronarangiographie am 14. Tag vorgesehen. Bei 19 der 81 Patienten (23,5%) wurde vorzeitig eine Koronarangiographie vorgenommen (Abbildung 9). Dies geschah im Mittel  $2,5 \pm 3,7$  Tage nach Einschluss in die Studie (Minimum 1,4 Stunden, Maximum 11 Tage). Bei 8 dieser 19 Patienten (42%) wurde die Angiographie innerhalb von sechs Stunden nach erfolgter Thrombolyse durchgeführt. Bei den restlichen 62 Patienten der Spätgruppe erfolgte die Angiographie innerhalb von  $14 \pm 4,8$  Tage nach Thrombolyse (Minimum 4 Tage, Maximum 40 Tage).

	<b>Frühgruppe</b>	<b>Spätgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Zeitdauer vom Schmerzbeginn bis zur Durchführung der Thrombolyse [Stunden]</b>	3,2±2,2	3,6±2,6	0.273
<b>Zeitdauer vom Schmerzbeginn bis zur ersten Angiographie</b>	6,7±2,9 Stunden	11,7±6,8 Tage	0.001
<b>Zeitdauer von der Durchführung der Thrombolyse bis zur ersten Angiographie</b>	3,5±2,7 Stunden	11,7±6,8 Tage	0.001
<b>Vorzeitige Angiographien [N]</b>	0	19 (23,5%)	0.001

**Tabelle 14: Durchführung der Thrombolysetherapie sowie Durchführung der Angiographie nach Auftreten der Symptomatik, sowie vorzeitige Angiographien**

Die Gründe für die vorzeitige Durchführung der Angiographie in der Spätgruppe sind in dem folgenden Diagramm aufgeführt. Die Mehrzahl der Patienten (18 der 19 Patienten) wurde wegen fortgesetzter Ischämie, entweder manifest durch Angina pectoris oder EKG-Veränderungen, vorzeitig zur Koronarangiographie verlegt.



**Abbildung 9: Gründe einer vorzeitigen Koronarangiographie in der Spätgruppe**

### **3.2.1. Angiographische Daten zum Zeitpunkt der Erstangiographie:**

In beiden Gruppen war die rechte Herzkranzarterie das häufigste Infarktgefäß (47,6% in der Früh- und 54,3% in der Spätgruppe,  $p=0.672$ ). Betrachtet man sich die Verteilung der Infarktläsionen anhand der Ellis-Klassifikation, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen. In der Frühgruppe war der Läsionstyp C mit 58,5% der häufigste, in der Spätgruppe der Läsionstyp B mit 55% ( $p=0.166$ ). Ein Thrombus im Infarktgefäß konnte angiographisch signifikant häufiger in der Frühgruppe (73,2%) als in der Spätgruppe (46,9%) nachgewiesen werden ( $p=0.001$ ). Im Gegensatz hierzu war die Verwendung von GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten in der Spätgruppe deutlich häufiger als in der Frühgruppe (9,8% versus 16%), jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p=0.167$ ).

	<b>Frühgruppe</b>	<b>Spätgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Infarktgefäß</b>			
<b>LAD</b>	41,5%	37,0%	0.672
<b>RCX</b>	11,0%	8,6%	
<b>RCA</b>	47,6%	54,3%	
<b>Läsionstyp nach Ellis</b>			
<b>A</b>	1,2%	1,3%	0.166
<b>B</b>	40,2%	55,0%	
<b>C</b>	58,5%	43,8%	
<b>Angiographischer Nachweis eines Thrombus</b>	73,2%	46,9%	0.001
<b>Abciximab</b>	9,8%	16,0%	0.167

**Tabelle 15: Charakterisierung der Infarktläsion nach Lokalisation, Läsionstyp, Thrombusnachweis. Verwendung von Abciximab**

Die mittels quantitativer Koronarangiographie gemessenen Referenzlumendurchmesser (RLD), minimalen Lumendurchmesser (MLD) sowie Stenosegrade des Infarktgefäßes vor Intervention zeigten in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

<b>Ausgangsbefunde der Infarktstenose</b>			
	<b>Frühgruppe</b>	<b>Spätgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Referenzdurchmesser (RLD) [mm]</b>	3,1±0,6	3,1±0,7	0.962
<b>Minimaler Lumen-durchmesser (MLD) [mm]</b>	0,4±0,3	0,4±0,4	0.924
<b>Stenosegrad [%]</b>	85,8±10,8	84,9±14,4	0.664

**Tabelle 16: Mittels quantitativer Koronarangiographie (QCA) bestimmte Referenzlumendurchmesser (RLD), minimale Lumendurchmesser (MLD) sowie Stenosegrade vor Intervention**

Postinterventionell zeigten sich bezüglich des RLD, MLD sowie der Stenosegrade ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Ein akuter Gefäßverschluss durch Intimadisektion und erheblicher Thrombozytenaktivierung bzw. durch ein No-Reflow-Phänomen nach Intervention trat häufiger in der Spät- als in der Frühgruppe auf (4,9% vs. 6,2%), jedoch ohne signifikanten Unterschied ( $p=0.492$ ). Als No-Reflow wurde ein fehlender Kontrastmittelabfluss im intervenierten Gefäß vermutlich in Folge einer Mikrozirkulationsstörung bezeichnet (73). In beiden Gruppen wurde im Mittel eine nahezu gleiche Anzahl an Stents implantiert. Die verwendeten Stentdurchmesser sowie die Länge des gestenteten Segmentes zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied.

	<b>Frühgruppe</b>	<b>Spätgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>RLD nach Intervention [mm]</b>	3,3±0,4	3,3±0,5	0.642
<b>MLD nach Intervention [mm]</b>	3,0±0,6	2,9±0,8	0.637
<b>Stenosegrad nach Intervention [%]</b>	9,6±15,2	12,3±20,6	0.372
<b>Akuter Gefäßverschluss oder No-Reflow-Phänomen nach Intervention</b>	4,9%	6,2%	0.492
<b>Stentdurchmesser [mm]</b>	3,4±0,4	3,4±0,5	0.762
<b>Stentlängen [mm]</b>	20,3±7,4	20,5±9,7	0.878
<b>Anzahl der implantierten Stents</b>	1,1±0,5	1,0±0,6	0.350

**Tabelle 17: RLD, MLD sowie Stenosegrade nach Intervention (QCA). Häufigkeit von akutem Gefäßverschluss oder No-Reflow, Stentdurchmesser, Stentlänge und Anzahl implantierter Stents**

### **3.2.2. Kontrollangiographie nach sechs Monaten:**

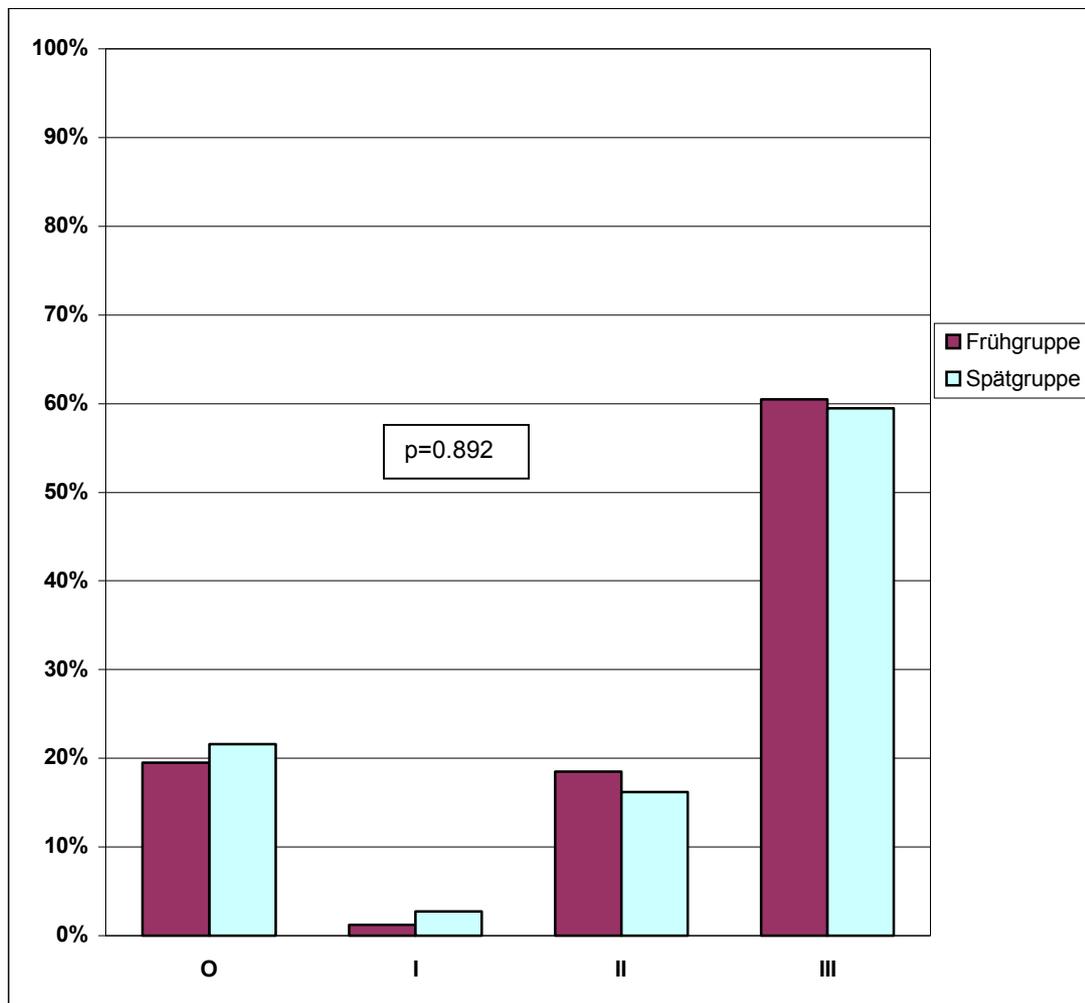
In der Kontrollangiographie nach sechs Monaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied der RLD in beiden Gruppen. Der MLD war in der Frühgruppe um 0,3mm deutlich, jedoch nicht statistisch signifikant ( $p=0.081$ ) größer als in der Spätgruppe. Der mittlere Stenosegrad war in der Frühgruppe mit  $31,5\pm 25,3\%$  signifikant geringer als in der Spätgruppe mit  $43,4\pm 27,7\%$  ( $p=0.015$ ).

	<b>Frühgruppe</b>	<b>Spätgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>RLD nach 6 Monaten [mm]</b>	3,0±0,5	3,1±0,8	0.457
<b>MLD nach 6 Monaten [mm]</b>	2,1±0,9	1,8±1,0	0.081
<b>Stenosegrad nach 6 Monaten [%]</b>	31,5±25,3	43,4±27,7	0.015

**Tabelle 18: RLD, MLD sowie Stenosegrade nach sechs Monaten (QCA)**

### 3.2.3. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI)-Flussgrad im Infarktgefäß:

Obwohl die Spätgruppe im Mittel nahezu 11 Tage später als die Frühgruppe erstmals angiographiert wurde, zeigte der Kontrastmittelfluss im Infarktgefäß bei der jeweils ersten Koronarangiographie keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Interventionsgruppen. Insbesondere waren nahezu 20% der Gefäße zum Zeitpunkt der Erstangiographie nach vorangehender Thrombolyse funktionell bzw. anatomisch komplett verschlossen bzw. wiesen einen Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI)-Fluss-0 oder I auf.



**Abbildung 10: Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI)-Fluss in beiden Gruppen zum Zeitpunkt der ersten Angiographie**

Ein TIMI-III-Fluss nach zwei Wochen zeigte sich bei signifikant mehr Patienten der Frühgruppe (98,6% versus 58,9%,  $p=0.001$ ). Dies beruht darauf, dass zu diesem Zeitpunkt die Patienten der Frühgruppe bereits interveniert waren. Bei den Patienten der Spätgruppe stand die Intervention noch an.

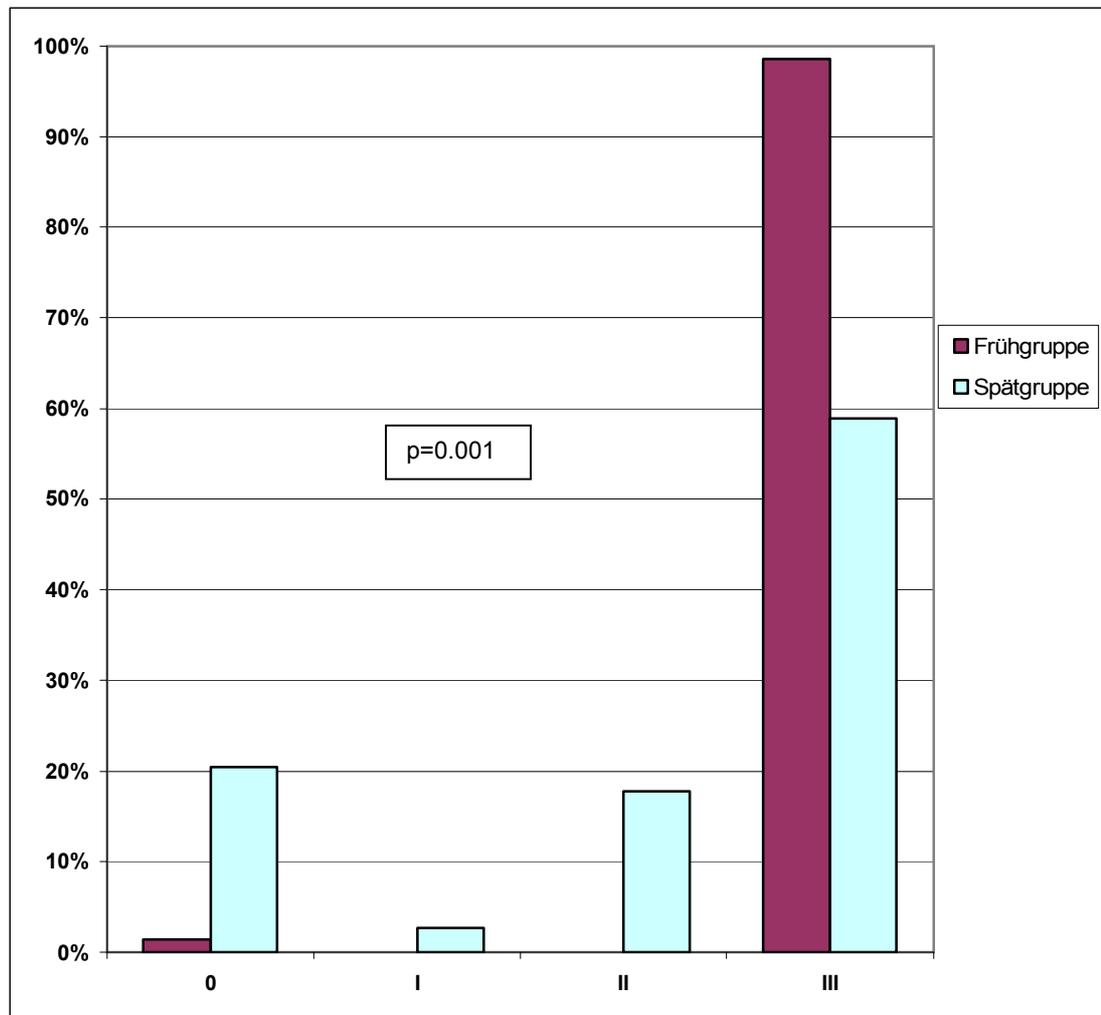
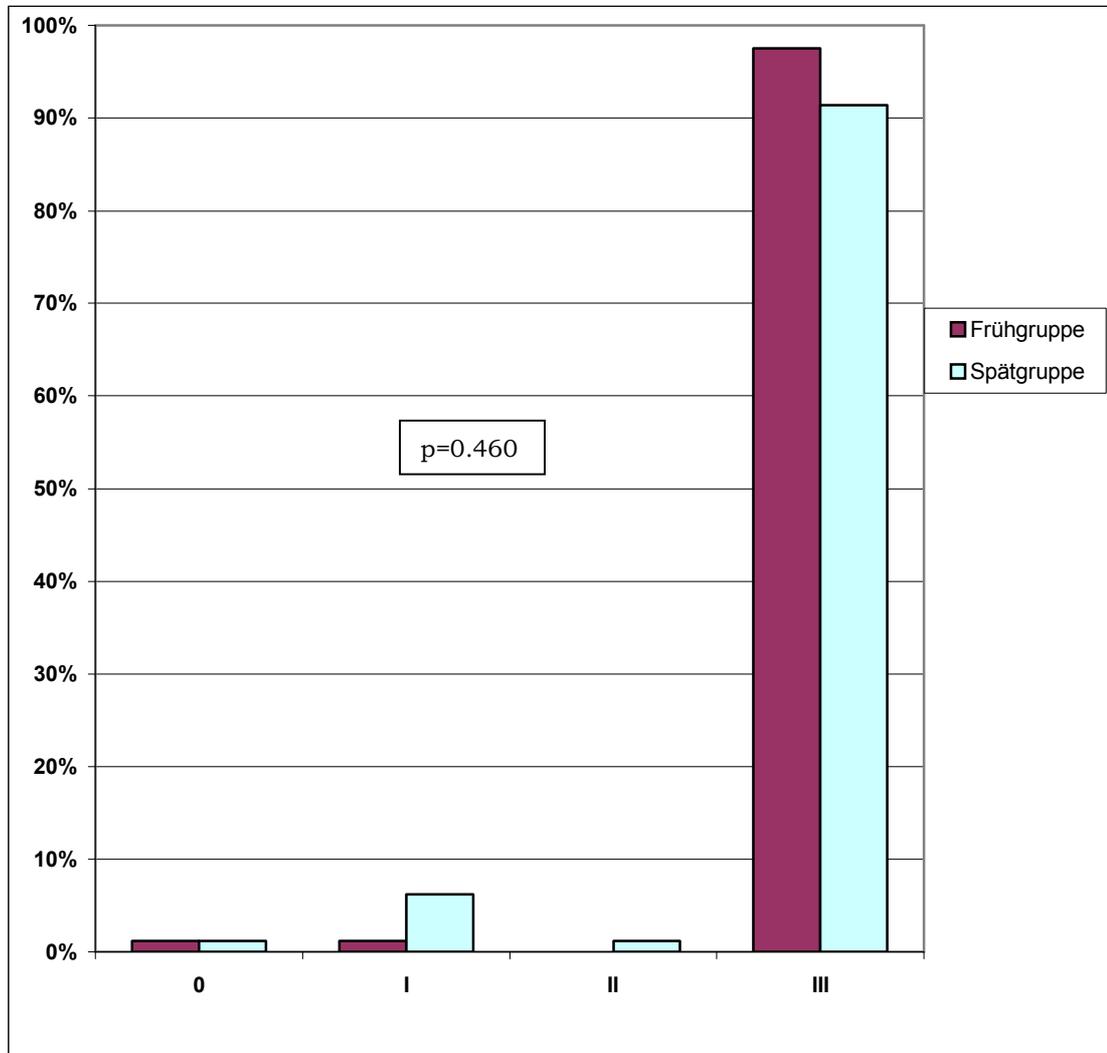


Abbildung 11: TIMI-Fluss in beiden Gruppen nach zwei Wochen

Ein TIMI-III-Fluss nach Intervention konnte bei 97,5% der Patienten der Frühgruppe sowie bei 91,9% der Spätgruppe erzielt werden. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p=0.460$ ).



**Abbildung 12: TIMI-Fluss in beiden Gruppen nach durchgeführter Intervention**

Nach sechs Monaten zeigten 95,5% der Patienten der Frühgruppe sowie 91,2% der Spätgruppe einen TIMI-III-Fluss. Dieser Unterschied war ebenfalls nicht signifikant ( $p=0.326$ ).

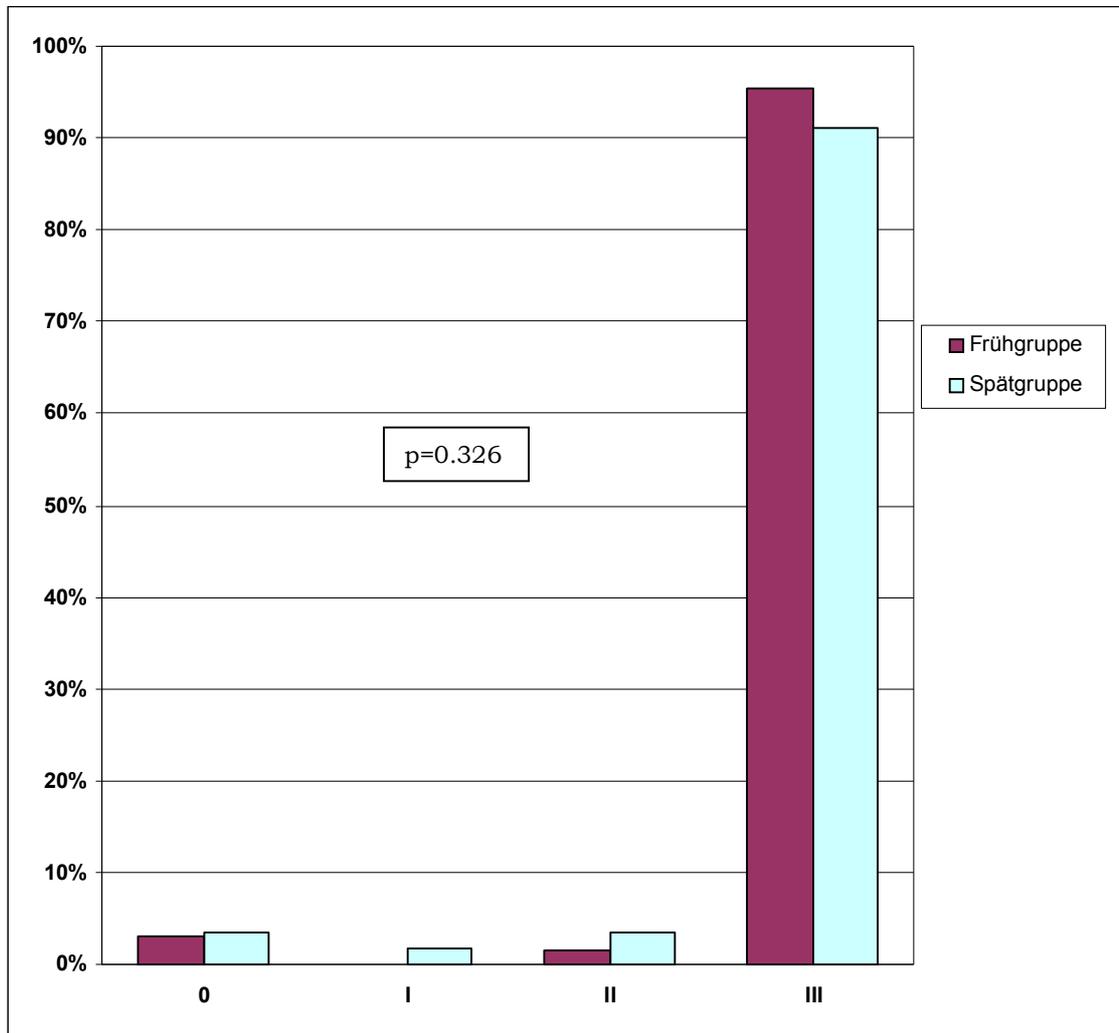


Abbildung 13: TIMI-Flussraten in beiden Gruppen nach sechs Monaten

### **3.3. Sicherheitsaspekte:**

Bezüglich der Sicherheitsrate, die das Auftreten einer zerebralen Komplikation, einer Blutungskomplikation oder sonstigen schwerwiegenden Behinderung in Folge der durchgeführten Therapie beinhaltet, zeigten sich in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

	<b>Frühgruppe</b>	<b>Spätgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Starke Blutung</b>	9,8%	7,4%	0.400
<b>zerebrale Komplikation nach Therapie</b>	2,4%	2,5%	0.685
<b>Schwerwiegende Behinderung</b>	0	0	

**Tabelle 19: Übersicht über die Sicherheit**

### **3.4. Medikamentöse Therapie:**

#### **3.4.1. Medikamentöse Therapie während des initialen stationären Aufenthaltes und bei Entlassung:**

Die medikamentöse Therapie während des initialen stationären Aufenthaltes unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Es wurden lediglich signifikant häufiger Nitratpräparate in der Spätgruppe verordnet (57,6% versus 77,8%,  $p=0.012$ ).

<b>Wirkstoff</b>	<b>Frühgruppe</b>	<b>Spätgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>ASS</b>			
<100mg	0%	0%	0.074
100-250mg	31,8%	38,7%	
250-320mg	68,2%	53,2%	
>320 mg	0%	1,6%	
<b>Ticlopidin 500mg</b>	28,8%	25,8%	0.931
<b>Clopidogrel 75 mg</b>	65,2%	67,2%	
<b>ACE-Hemmer</b>	93,9%	93,7%	0.615
<b>AT-1-Antagonist</b>	1,5%	1,6%	0.740
<b>β-Blocker</b>	77,3%	76,2%	0.525
<b>Nitrate</b>	57,6%	77,8%	0.012
<b>CSE-Hemmer</b>	62,1%	57,1%	0.346
<b>Marcumar</b>	1,5%	3,2%	0.494
<b>Diuretikum</b>	18,5%	23,8%	0.300
<b>Digitalis</b>	3,0%	0%	0.260
<b>Klasse-III-Antiarrhythmikum</b>	4,6%	1,6%	0.321

**Tabelle 20: Entlassungsmedikation der Früh- und Spätgruppe**

### 3.4.2. Medikamentöse Therapie nach zwei und vier Monaten:

Zwei und vier Monate nach Intervention bestanden bezüglich der Medikamentenverordnung im Wesentlichen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Lediglich in der Nitratmedikation zeigte sich sowohl nach zwei als auch nach vier Monaten ein signifikanter Unterschied (56,5 vs. 71,9%,  $p=0.048$ , 53,6% vs. 78,5%,  $p=0.002$ ).

Wirkstoff	Frühgruppe	Spätgruppe	p-Wert
<b>ASS Gesamt</b>			
<100mg	4,3%	1,6%	0.326
100-250mg	70,0%	57,8%	
250-320mg	18,6%	26,6%	
>320mg	0%	1,6%	
Ticlopidin 500mg	1,5%	6,3%	0.101
Clopidogrel 75 mg	3,0%	9,4%	
ACE-Hemmer	73,5%	73,4%	0.573
AT-1-Antagonist	1,6%	1,6%	0.748
β-Blocker	72,1%	75,0%	0.427
Nitrate	56,5%	71,9%	0.048
CSE-Hemmer	67,6%	61,5%	0.289
Marcumar	4,5%	6,2%	0.483
Diuretikum	40,6%	31,3%	0.174
Digitalis	3,0%	0%	0.260
Klasse-III-Antiarrhythmikum	1,5%	1,6%	0.740

**Tabelle 21: Nach zwei Monaten verabreichte Medikamente in der Früh- und Spätgruppe**

<b>Wirkstoff</b>	<b>Frühgruppe</b>	<b>Spätgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>ASS</b>			
<100mg	0%	0%	0.710
100-250mg	72,1%	63,1%	
250-320mg	14,7%	18,5%	
>320 mg	1,5%	3,1%	
<b>Ticlopidin 500mg</b>	2,9%	0%	
<b>Clopidogrel 75 mg</b>	4,4%	4,6%	
<b>ACE-Hemmer</b>	73,1%	73,8%	0.542
<b>AT-1-Antagonist</b>	4,5%	3,1%	0.507
<b>β-Blocker</b>	67,6%	70,8%	0.420
<b>Nitrate</b>	53,6%	78,5%	0.002
<b>CSE-Hemmer</b>	73,1%	63,1%	0.146
<b>Marcumar</b>	4,5%	7,7%	0.350
<b>Diuretikum</b>	40,3%	26,6%	0.069
<b>Digitalis</b>	5,9%	3,1%	0.362
<b>Klasse-III-Antiarrhythmikum</b>	1,5%	3,1%	0.494

**Tabelle 22: Nach vier Monaten verabreichte Medikamente in der Früh- und Spätgruppe**

### 3.4.3. Medikamentöse Therapie nach sechs Monaten:

Nach sechs Monaten bestand bezüglich der Medikation bis auf den signifikant erhöhten Nitratbedarf in der Spätgruppe weiterhin kein signifikanter Unterschied (29,7% vs. 57,1%, p=0.017).

Wirkstoff	Frühgruppe	Spätgruppe	p-Wert
<b>ASS</b>			
<100mg	0%	0%	
100-250mg	81,1%	91,2%	0.388
250-320mg	8,1	5,9%	
>320 mg	0%	0%	
<b>Ticlopidin 500mg</b>	5,6%	2,9%	0.863
<b>Clopidogrel 75 mg</b>	13,9%	14,7%	
<b>ACE-Hemmer</b>	81,1%	71,4%	0.246
<b>AT-1-Antagonist</b>	0%	5,9%	0.226
<b>β-Blocker</b>	78,4%	77,8%	0.587
<b>Nitrate</b>	29,7%	57,1%	0.017
<b>CSE-Hemmer</b>	75,7%	70,6%	0.414
<b>Marcumar</b>	0%	0%	
<b>Diuretikum</b>	27,0%	20,6%	0.362
<b>Digitalis</b>	0%	0%	
<b>Klasse-III-Antiarrhythmikum</b>	2,8%	2,9%	0.739

**Tabelle 23: Nach sechs Monaten verabreichte Medikamente in der Früh- und Spätgruppe**

### 3.5. Klinischer Status:

Bezüglich des klinischen Status anhand der CCS-/NYHA-Klassifikation lag sowohl bei Krankenhausentlassung als auch nach zwei und vier Monaten kein signifikanter Unterschied vor.

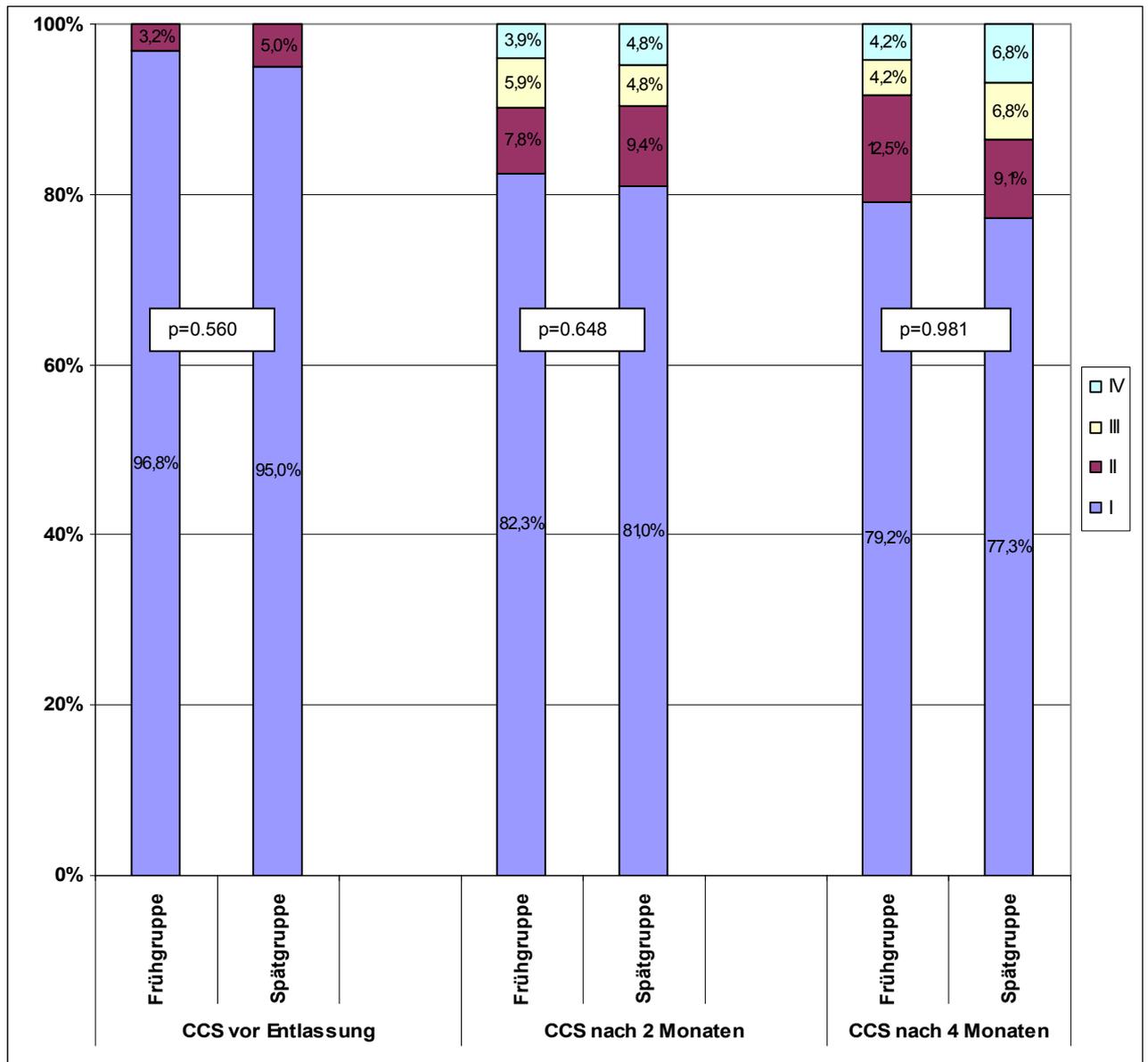
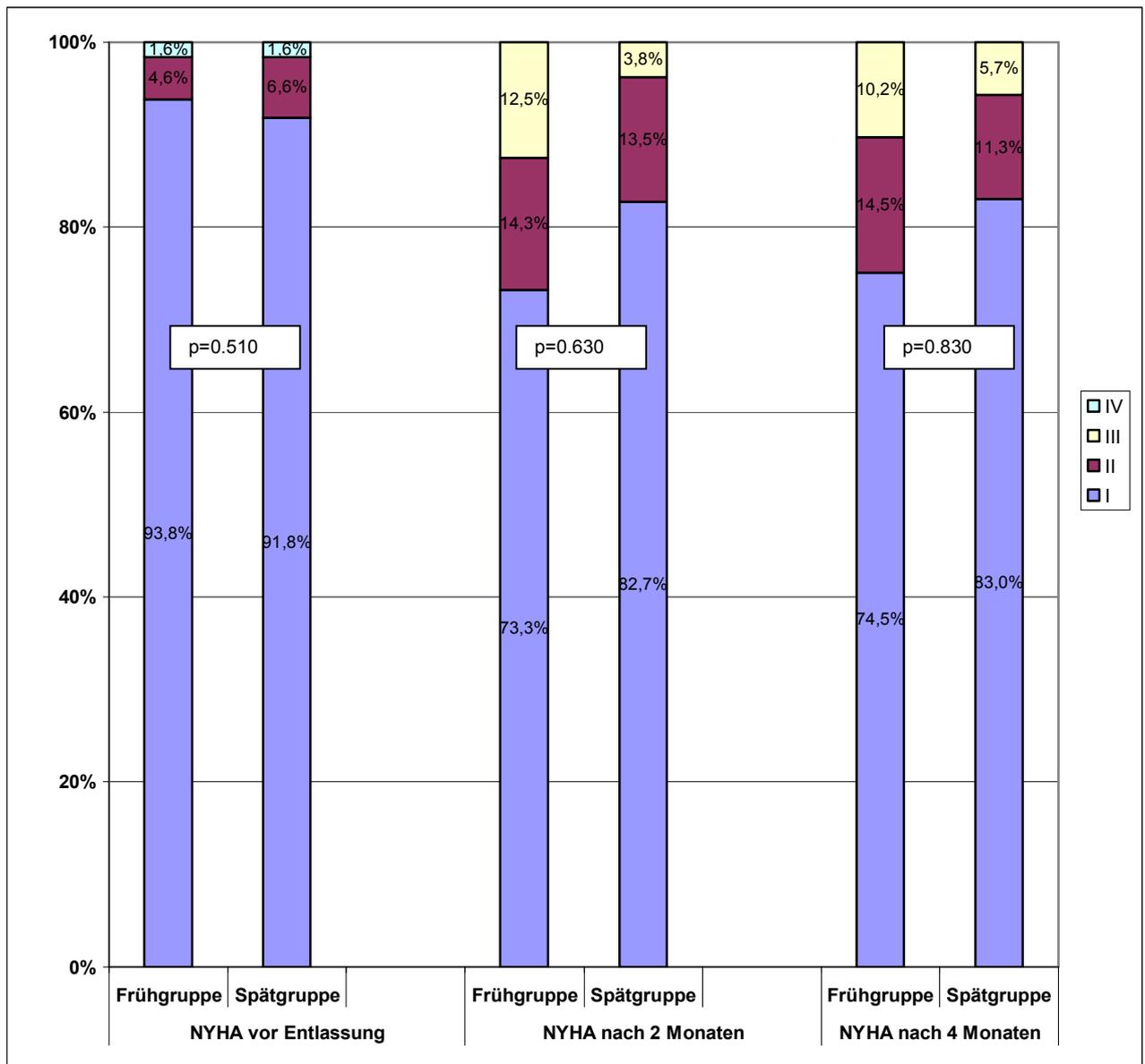


Abbildung 14: Klinischer Status der Patienten der Früh- und Spätgruppe bei Entlassung, sowie nach zwei und vier Monaten anhand der Canadian Cardiovascular Society (CCS-Stadien)



**Abbildung 15: Klinischer Status der Patienten der Früh- und Spätgruppe bei Entlassung, sowie nach zwei und vier Monaten anhand der New York Heart Association (NYHA)-Stadien**

### **3.6. Auftreten der einzelnen Endpunkte sowie des kombinierten Endpunktes nach 30 Tagen**

In der Frühgruppe traten ischämische Ereignisse innerhalb von 30 Tagen signifikant seltener als in der Spätgruppe auf (3,7% vs. 24,7%,  $p=0.001$ ). Reinterventionen (TLR) und Reinfarkte traten in vergleichbarer Häufigkeit auf. Doppelt so viele Patienten verstarben in der Spätgruppe. Allerdings war der Unterschied aufgrund der Fallzahl statistisch nicht signifikant (4,9% vs. 9,9,  $p=0.179$ )

Der kombinierte primäre Endpunkt aus Tod, Reinfarkt, TLR und erneutem ischämischen Ereignis trat signifikant seltener in der Frühgruppe auf (8,5% vs. 30,9%,  $p=0.001$ ).

	<b>Frühgruppe</b>	<b>Spätgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Reinterventionen [TLR]</b>	2,4%	2,5%	0.685
<b>Ischämische Ereignisse</b>	3,7%	24,7%	0.001
<b>Reinfarkt</b>	2,4%	2,5%	0.685
<b>Tod</b>	4,9%	9,9%	0.179
<b>Tod oder Reinfarkt</b>	7,3%	12,3%	0.208
<b>Tod, Reinfarkt, TLR</b>	7,3%	13,6%	0.146
<b>Tod, Reinfarkt, TLR, ischämische Ereignisse</b>	8,5%	30,9%	0.001

**Tabelle 24: Übersicht über die Häufigkeit des primären Endpunktes, sowie der einzelnen Endpunkte beider randomisierten Gruppen innerhalb von 30 Tagen**

### **3.7. Follow-up:**

#### **3.7.1. Zwei Monats-Follow-up:**

Das telefonische Follow-up nach zwei Monaten konnte bei 139 Patienten (85,3%) der 163 eingeschlossenen Patienten durchgeführt werden. Bei den restlichen 24 Patienten (14,7%) konnte das Follow-up aufgrund mangelnder Einwilligung zur telefonischen Befragung nicht durchgeführt werden. Von den 24 Patienten waren 9 Patienten (37,5%) in der Frühgruppe und 15 Patienten (62,5%) in der Spätgruppe. Das Follow-up konnte bei 73 Patienten (89%) der Frühgruppe und bei 66 Patienten (81,5%) der Spätgruppe durchgeführt werden.

#### **3.7.2. Vier Monats-Follow-up:**

Das telefonische Follow-up nach vier Monaten konnte bei 136 Patienten (83,4%) der sekundär eingeschlossenen Patienten durchgeführt werden. 70 (51,4%) Patienten waren in der Frühgruppe, 66 Patienten (48,6%) in der Spätgruppe. Bei den restlichen 27 Patienten (16,6%) konnte das Follow-up aufgrund mangelnder Einwilligung zur telefonischen Befragung nicht durchgeführt werden. 12 (44,4%) dieser Patienten waren in der Frühgruppe, 15 (55,5%) in der Spätgruppe.

### **3.7.3. Sechs Monats-Follow-up:**

Das Follow-up nach sechs Monaten mit Durchführung einer Koronarangiographie erfolgte in der Frühgruppe innerhalb von 272±191 Tagen, in der Spätgruppe innerhalb von 302±256 Tagen (p=0.404). Eine Reintervention in Form einer erneuten perkutanen transluminalen Koronarangioplastie des primären Infarktgefäßes wurde in der Frühgruppe zu diesem Zeitpunkt bei 19,5% der Patienten, in der Spätgruppe bei 23,5% vorgenommen. Dieser Unterschied war nicht signifikant (p=0.336). Gleichzeitig wurde bei 7,3% der Patienten der Früh- und 7,4% der Patienten der Spätgruppe eine Indikation zur operativen Myokardrevaskularisation (ACB) gestellt (p=0.609). Die Reischämierate in beiden Gruppen zeigte einen signifikanten Unterschied. So betrug sie in der Frühgruppe 4,9%, in der Spätgruppe hingegen 28,4% (p=0.001). Die Reinfarkttrate (2,4% in der Früh- versus 2,5% in der Spätgruppe) und Todesrate (4,9% Früh- versus 11,1% Spätgruppe) alleine betrachtet, sowie zusammen, unterschieden sich nicht signifikant in beiden Gruppen. Der kombinierte klinische Endpunkt aus Tod, Reinfarkt, Reintervention des Zielgefäßes und rezidivierenden ischämischen Ereignissen trat nach sechs Monaten in der Spätgruppe mit 50,6% signifikant häufiger als in der Frühgruppe mit 25,6% auf (p=0.001).

	<b>Frühgruppe</b>	<b>Spätgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Follow-up [Tage]</b>	272,4 ± 191,0	302 ± 255,8	0.404
<b>ACB-OP</b>	7.3%	7,4%	0.609
<b>TLR</b>	19,5%	23,5%	0.336
<b>Ischämische Ereignisse</b>	4,9%	28,4%	0.001
<b>Reinfarkt</b>	2,4%	2,5%	0.685
<b>Tod</b>	4,9%	11,1%	0.119
<b>Tod oder Reinfarkt</b>	7,3%	13,6%	0.146
<b>Tod, Reinfarkt, TLR</b>	24,4%	35,8%	0.078
<b>Tod, Reinfarkt, TLR, ischämische Ereignisse</b>	25,6%	50,6%	0.001

**Tabelle 25: Übersicht über das Auftreten des kombinierten Endpunktes, sowie der einzelnen Endpunkte in beiden Gruppen nach sechs Monaten**

Insgesamt verstarben innerhalb der ersten sechs Monate nach dem Infarkt vier Patienten der Frühgruppe (4,9%) sowie neun Patienten (11,1) der Spätgruppe. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p=0.119$ ).

	Frühgruppe	Spätgruppe
<b>Kardial</b>	4	8
<b>Nichtkardial</b>	0	1

Tabelle 26: Todesursachen nach sechs Monaten

### 3.8. Linksventrikuläre Funktion:

Nach 14 Tagen zeigte sich in der Frühgruppe eine linksventrikuläre Funktion von  $56,7\pm 11,5\%$  im Vergleich zu  $52,5\pm 13,1\%$  in der Spätgruppe ( $p=0.037$ ). Nach sechs Monaten betrug sie in der Frühgruppe  $61,5\pm 12,0\%$  versus  $56\pm 11,4\%$  in der Spätgruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p=0.018$ ).

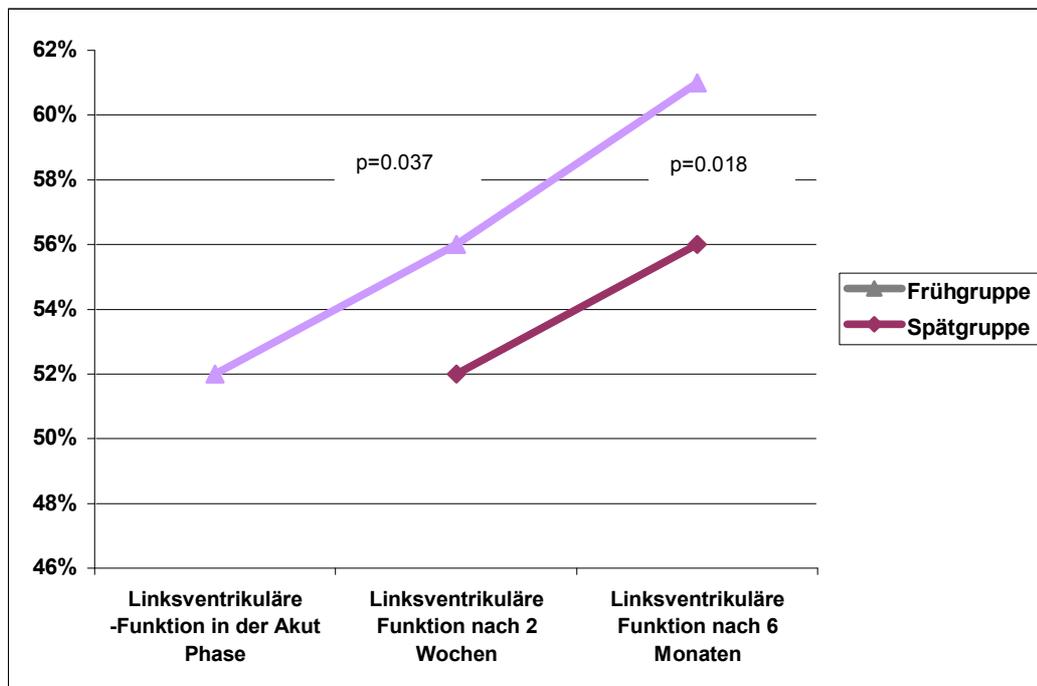


Abbildung 16: Verlauf der linksventrikulären Funktion in beiden Gruppen in der Akutphase, nach zwei Wochen, sowie nach sechs Monaten

### **3.9. Endpunkte in Abhängigkeit vom initialen TIMI-Fluss:**

Ein verschlossenes Infarktgefäß (TIMI-Fluss-0 oder I) wiesen nach der Thrombolyse zum Zeitpunkt der ersten Koronarangiographien 17 (20,7%) der 82 Patienten der Frühgruppe auf, einen TIMI-Fluss-II/III die verbleibenden 65 Patienten (79,3%).

Bei den Patienten mit TIMI-Fluss-0 oder I trat der primäre Endpunkt bei 29,4% der Patienten auf, in der Gruppe der Patienten mit TIMI-Fluss-II oder III hingegen bei 24,6%. Dieser Unterschied war nicht signifikant (p=0.452). Betrachtet man das Auftreten der einzelnen Endpunkte in Abhängigkeit vom TIMI-Fluss, so zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied.

<b>Frühgruppe</b>			
	<b>TIMI 0/I</b>	<b>TIMI II/III</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Patienten [N]</b>	17	65	
<b>TLR</b>	29,4%	16,9%	0.204
<b>Ischämische Ereignisse</b>	5,9%	4,6%	0.613
<b>Reinfarkte</b>	5,9%	1,5%	0.374
<b>Todesfälle</b>	0	6,2%	0.387
<b>Todesfälle oder Reinfarkte</b>	5,9%	7,7%	0.637
<b>Todesfälle, Reinfarkte, TLR</b>	29,4%	23,1%	0.400
<b>Todesfälle, Reinfarkte, TLR, ischämische Ereignisse</b>	29,4%	24,6%	0.452

**Tabelle 27: Übersicht über die klinischen Endpunkte der Studie in Abhängigkeit vom TIMI-Fluss zum Zeitpunkt der ersten Koronangiographie in der Frühgruppe**

Einen TIMI-Fluss-0 oder I nach Thrombolysetherapie zum Zeitpunkt der ersten Koronarangiographie nach  $11,7 \pm 6,8$  Tagen zeigten 18 (22,2%) der 81 Patienten der Spätgruppe. Die restlichen 63 Patienten (77,8%) hatten einen TIMI-Fluss-II oder III. Bei den Patienten mit TIMI-Fluss-0 oder I trat der primäre Endpunkt bei 72,2% der Patienten auf, in der Gruppe der Patienten mit TIMI-Fluss-II oder III hingegen bei 44,4%. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p=0.034$ ). Betrachtet man sich das Auftreten der einzelnen Endpunkte in Abhängigkeit vom TIMI-Fluss, so fällt auf, dass allein der Einzelpunkt erneutes ischämisches Ereignis signifikant häufiger bei Patienten mit einem TIMI-Fluss-0 oder I als bei Patienten mit TIMI-Fluss-II oder III zum Zeitpunkt der ersten Angiographie auftrat (50% vs. 22,2%,  $p=0.025$ ). Die restlichen Einzelpunkte wiesen keinen signifikanten Unterschied auf.

<b>Spätgruppe</b>			
	<b>TIMI 0/I</b>	<b>TIMI II/III</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Patienten [N]</b>	18	63	
<b>TLR</b>	27,8%	22,2%	0.419
<b>Ischämische Ereignisse</b>	50,0%	22,2%	0.025
<b>Reinfarkte</b>	5,6%	1,6%	0.397
<b>Todesfälle</b>	11,1%	11,1%	0.642
<b>Todesfälle oder Reinfarkte</b>	16,7%	12,7%	0.461
<b>Todesfälle, Reinfarkte, TLR</b>	44,4%	33,3%	0.275
<b>Todesfälle, Reinfarkte, TLR, ischämische Ereignisse</b>	72,2%	44,4%	0.034

**Tabelle 28: Übersicht über die klinischen Endpunkte der Studie in Abhängigkeit vom TIMI-Fluss zum Zeitpunkt der ersten Koronarangiographie in der Spätgruppe**

## **4. Diskussion:**

In Deutschland erleiden jährlich ca. 250.000 Menschen einen akuten Myokardinfarkt (AMI). Die Sterblichkeit im ersten Monat nach Infarkt beträgt 30 bis 50%. Die Hälfte davon verstirbt in den ersten zwei Stunden nach Symptombeginn (107).

In der Mehrzahl der Fälle wird der AMI durch die Ruptur einer vulnerablen arteriosklerotischen Plaque mit konsekutiver thrombotischer Okklusion der Koronararterie ausgelöst (33). Der irreversible Untergang von Myozyten beginnt bereits 15-30 Minuten nach dem Gefäßverschluss (75). Das wichtigste Therapieziel in der Frühphase des AMI ist die schnellstmögliche und vollständige Wiederherstellung des Koronarflusses im Infarktgefäß im Sinne eines Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI)-III-Flusses (104). Durch die rasche Wiedereröffnung wird ischämisches Myokard vor dem Zelltod gerettet, was im Erhalt der linksventrikulären Funktion resultiert (104).

Die primäre perkutane transluminale Koronarintervention (PCI) mit oder ohne Stentimplantation stellt derzeit die wirksamste Behandlung beim AMI dar, sofern diese innerhalb von 90 Minuten und in einem Zentrum mit einem erfahrenen Team durchgeführt wird (55). Dies traf in den vergangenen Jahren jedoch für weniger als 20% der Patienten zu (27). So stellt sich ein großer Teil der Patienten mit einem AMI in Krankenhäusern vor, die keine Möglichkeit zur Koronarangiographie mit gegebenenfalls nachfolgender PCI besitzen (20). Der Patient muss somit zunächst in ein interventionell tätiges Zentrum verbracht werden, was mit erheblichen Zeitverlusten verbunden ist. Die Thrombolysetherapie stellt dagegen eine rasch verfügbare Therapieoption dar. Die Wirksamkeit der Therapie ist jedoch limitiert. So lässt sich auch mit den modernen rekombinant hergestellten Plasminogenaktivatoren lediglich bei etwa 60% aller Patienten ein vollständiger Fluss im Infarktgefäß erzielen (103). In der DANAMI-II-Studie wurden beide Verfahren miteinander verglichen (2). Ein Teil der Patienten erhielt vor Ort eine Thrombolysetherapie mittels Alteplase nach dem Neuhauschema, der andere Teil der Patienten wurde zur Akut-Intervention in ein entsprechendes Zentrum verlegt. In dieser Studie zeigte sich ein deutlicher Vorteil der Akut-Intervention. Der kombinierte Endpunkt bestehend aus Schlaganfall, Reinfarkt sowie Tod nach vier Wochen trat signifikant seltener in der Interventionsgruppe auf (8,0% vs. 13,7%,  $p=0.001$ ). In dieser Studie betrug die Verzögerung der Therapie durch den Transport in das interventionelle Zentrum und durch die Vorbereitung zur Intervention im Mittel nur 64 Minuten. Im klinischen Alltag lassen sich derart kurze Transferzeiten allerdings sehr selten realisieren. Neben der Transportdistanz ist der Transport des Patienten oft ein nicht zu vernachlässigendes logistisches Problem

und mit erheblichen Zeitverlusten verbunden. Diese Zeitverluste können mehr als 120 Minuten betragen (17). Allerdings besteht eine Abhängigkeit der Wirksamkeit der primären PCI von der Zeit bis zur Reperfusion (25). In einer Metaanalyse konnte nachgewiesen werden, dass pro zehn Minuten Zeitverzögerung der Vorteil der primären PCI gegenüber der Thrombolyse bezüglich des kombinierten Endpunktes aus Mortalität, Reinfarkt und Schlaganfall um 1% gesenkt wird. Nach 60-90 Minuten ist der Vorteil der primären PCI gegenüber der Thrombolyse aufgehoben (67). Durch diese logistischen und personellen Einschränkungen und die Verteilung der Kathetermessplätze ergibt sich, dass für eine Vielzahl der Patienten mit AMI die Thrombolyse weiter die primäre Therapie darstellt. Dies entspricht auch der bislang in Deutschland üblichen Praxis. So zeigte sich in einer Auswertung der beiden Infarktregister MITRA und MIR, dass Anfang des Jahrtausends nur 14% der Infarktpatienten mittels primärer Koronarintervention, aber 86% der Patienten mit einer Thrombolyse behandelt wurden (121).

Möglicherweise kann die Kombination aus pharmakologischer und mechanischer Reperfusion die Nachteile beider Verfahren überwinden. Diese Kombination bezeichnet man als „facilitated PCI“ beziehungsweise „pharmakoinvasive Therapie“ (21). Das Ziel dieses Vorgehens ist es, bei möglichst vielen Patienten rasch einen vollständigen Koronarfluss herzustellen, bevor der Patient zur PCI in ein interventionelles Zentrum transferiert wird. Ein vor der Intervention bereits offenes Infarktgefäß bedeutet für den Infarktpatienten eine günstigere Prognose (14, 96). Patienten, die vor Koronarintervention einen TIMI-III-Fluss im Infarktgefäß hatten, zeigten nach sechs Monaten eine Mortalitätsrate von 0,5%. War das Gefäß verschlossen (TIMI-Fluss 0 oder I), betrug diese 4,4%.

Bereits in den späten 80-er und in den frühen 90-er Jahren wurde die Kombination aus Thrombolyse und früher Perkutaner Transluminale Koronarangioplastie (PTCA) untersucht. Es konnte jedoch kein Vorteil der frühen Koronarintervention nach Thrombolysetherapie im Vergleich zu einer konservativen Therapie nachgewiesen werden. In einigen Untersuchungen wurde sogar über eine höhere Letalität, eine höhere Reinfarktrate und eine höhere Rate an Notfall-Bypassoperationen bei kombinierter Anwendung von Thrombolyse und Ballondilatation im Vergleich zur alleinigen Lysetherapie berichtet (60, 99, 109). Nur für Patienten mit erfolgloser Lysetherapie zeigte die nachfolgende PTCA, die so genannte Rescue-PTCA, einen Vorteil. So konnten Letalität, Reinfarktrate und die Häufigkeit von Linksherzdekompensationen bei diesen Patienten durch die Kombinationstherapie reduziert werden (29). In der REACT-Studie wurden Patienten mit akutem Myokardinfarkt nach erfolgloser Thrombolysetherapie entweder einer

nachfolgenden PTCA, einer konservativen medikamentösen Therapie oder einer erneuten thrombolytischen Therapie zugeführt. Patienten in der PTCA-Gruppe erreichten nach sechs Monaten signifikant seltener den kombinierten Endpunkt (bestehend aus Tod, Reinfarkt, Schlaganfall oder schwerer Herzinsuffizienz), als die Patienten in den beiden anderen Gruppen (15,3% vs. 29,8% vs. 31,0%,  $p=0.003$ ) (41).

Ein wichtiger Grund für die schlechten Ergebnisse der Kombinationstherapie stellten Intima- und Mediaeinblutungen an dem intervenierten Gefäß dar. Diese führten zu erneuten Verschlüssen (112). Ebenso entsprachen die Interventionstechniken nicht dem heutigen Vorgehen. So wurden zu der Zeit, als die oben genannten Studien durchgeführt wurden, bei der Koronarintervention nur Ballondilatationen ohne nachfolgende Stentimplantation durchgeführt (40). Während der akute Myokardinfarkt lange Zeit als absolute Kontraindikation für die Implantation von Stents galt, konnte Anfang der 90-er Jahre nachgewiesen werden, dass durch die Implantation koronarer Stents die koronare Perfusion verbessert und die Häufigkeit früher Reokklusionen und später Restenosen vermindert werden kann (45, 79, 98, 123). Gerade in Kombination mit verbesserter Thrombozytenaggregationshemmung, wie kombinierter Gabe von ASS und Ticlopidin, sowie der akuten Behandlung mit Glykoprotein (GP)-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten scheint die Stentimplantation der alleinigen PTCA überlegen zu sein (62, 85, 125).

Mit Verbesserung der interventionellen Technik, einschließlich des Einsatzes von koronaren Stents, die das nach PTCA geschaffene Lumen abstützen, erschien es möglich, das Konzept der „facilitated PCI“ erneut aufzugreifen. In der PACT-Studie konnte gezeigt werden, dass eine thrombolytische Vorbehandlung mit anschließender routinemäßiger Angiographie und gegebenenfalls nachfolgender Stentimplantation gegenüber einer alleinigen Stentimplantation mit einer höheren Rate an TIMI-III-Flüssen sowie einer verbesserten linksventrikulären Funktion einhergeht. Die Komplikationsrate war im Vergleich zu einer alleinigen Stentimplantation nicht erhöht (76).

In der vorliegenden SIAM-III-Studie wurden Patienten innerhalb von sechs Stunden nach Durchführung einer Lysetherapie in ein interventionelles Zentrum zur Koronarangiographie verlegt. Dieses Zeitfenster erscheint im klinischen Alltag für Patienten mit AMI realisierbar, die in Krankenhäusern ohne Möglichkeit einer Koronarangiographie aufgenommen werden. Die Ergebnisse der SIAM-III-Studie zeigen, dass eine Kombination aus Thrombolyse mit nachfolgender PTCA und Stentimplantation möglich ist. Dieses Vorgehen führt im Vergleich zu einem zunächst konservativen Vorgehen mit einer verspäteten Stentimplantation nach zwei Wochen zu einer signifikanten Reduktion des kombinierten

Endpunktes bestehend aus Tod, Reinfarkt, Restenose sowie dem Auftreten erneuter ischämischer Ereignisse. Diese signifikante Reduktion des kombinierten Endpunktes wird vor allem durch die signifikante Reduktion erneuter ischämischer Ereignisse erreicht, während die Reinfarkte und Restenoserate sowie die Letalität zwar gesenkt werden, jedoch statistisch nicht signifikant. Während des Nachbeobachtungszeitraumes von sechs Monaten erlitten 4% der Patienten der Frühgruppe und 25% der Patienten der Spätgruppe ein erneutes ischämischer Ereignis ( $p=0.001$ ). Bei 24% der Patienten der Spätgruppe musste die Koronarangiographie vorzeitig durchgeführt werden. Zusätzlich wurden in der Spätgruppe signifikant häufiger Nitrate verordnet und nach der Intervention signifikant öfter GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten eingesetzt. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der medikamentösen Therapie (ASS, Iscover,  $\beta$ -Blocker, ACE-Hemmer und CSE- Hemmer) während der sechs Monate. Lediglich in der Verordnung von Nitraten zeigte sich ein signifikanter Unterschied: es wurden mehr Nitrate in der Spätgruppe verordnet.

Die Ergebnisse der SIAM-III-Studie sind mit den Resultaten der GRACIA-I-Studie vergleichbar. In dieser Studie konnte durch ein invasives Vorgehen innerhalb von 24 Stunden nach Thrombolyse ebenfalls eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunktes bestehend aus Tod, Reinfarkt und erneuter Revaskularisation innerhalb von 12 Monaten erreicht werden (9% vs. 21%,  $p=0.008$ ). (34).

Ein weiteres bedeutendes Ergebnis der SIAM-III-Studie ist die verbesserte linksventrikuläre Funktion in der Frühgruppe. Diese betrug initial 52% (Akutangiographie), und stieg im Verlauf auf 57% (Kontrolle nach 14 Tagen) sowie 62% nach sechs Monaten. In der Spätgruppe fand sich initial eine durchschnittliche linksventrikuläre Funktion von 53%, allerdings wurde dieser Wert fast 11 Tage später als bei der Frühgruppe erhoben und auch nach sechs Monaten war der Wert mit 56% signifikant niedriger als in der Frühgruppe.

Alle Patienten in der SIAM-III-Studie erhielten eine reguläre Dosis einer Thrombolysetherapie. Diese wurde in der primär aufnehmenden Klinik durchgeführt. Die mittlere Zeitdauer von Schmerzbeginn bis Durchführung der Thrombolyse betrug in der Frühgruppe 3,2, in der Spätgruppe 3,6 Stunden. Mittlerweile konnte gezeigt werden, dass eine prästationäre Lyse der stationären Lyse bezüglich der Mortalität überlegen ist (66). Die zusätzliche Gabe eines GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten erfolgte nach Ermessen des Operateurs, jedoch nicht systematisch. GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten wurden signifikant häufiger in der Spätgruppe verwendet. Ein Grund für die seltenere Gabe in der Frühgruppe war, das nach einer Lysetherapie vierfach erhöhte Risiko einer Hirnblutung (53). In den

Fällen, in denen eine Kombination verabreicht wurde, zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung jedoch keine erhöhte Blutungshäufigkeit. In Studien konnte gezeigt werden, dass sich mit der Kombination einer vollen Dosis Thrombolyse mit GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten nach 90 Minuten angiographisch Offenheitsraten von fast 80% erzielen lassen (56, 72, 81). Diese Kombination ist jedoch mit signifikant höheren Blutungskomplikationen verbunden (18). Die Kombination einer halben Dosis eines Thrombolytikums mit einem GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten führt auch zu ähnlich hohen Offenheitsraten von 72%. Diese Rate ist höher als bei alleiniger Gabe einer vollen Dosis eines Thrombolytikums (3). In der GUSTO-V-Studie trat der kombinierte Endpunkt, bestehend aus Tod, Reinfarkte oder Reintervention, in der Gruppe mit halber Dosis Reteplase und Abciximab gegenüber der Gruppe mit alleiniger Reteplase in voller Dosis signifikant seltener auf (16,2% vs 20,6%,  $p=0.001$ ). Jedoch bestand kein Unterschied in dem singulären Endpunkt Letalität nach 30 Tagen und die Kombinationsbehandlung ging auch mit einer signifikant höheren Rate an schweren Blutungen einher (0,5% vs.1,1%,  $p=0.001$ ) (106). Aufgrund der vorliegenden Untersuchungen muss von einem routinemäßigen Einsatz einer Kombinationstherapie aus Thrombolyse und GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten abgeraten werden (81). Bei Gabe eines GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten ohne vorangehende Thrombolyse im Rahmen einer Koronarintervention (mit oder ohne Stentimplantation) ist eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunktes (Tod, Reinfarkt und erneute Revaskularisationsmaßnahmen), vorwiegend durch eine signifikante Senkung erneuter Revaskularisationsmaßnahmen, gezeigt worden (81). Somit führt bei einem nicht vorangehend thrombolytisch behandelten akuten Myokardinfarkt die Gabe eines GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten vor geplanter PCI zu einer Verbesserung des klinischen Ergebnisses. Offen ist derzeit, welche Kombinationstherapie und in welcher Dosierung bestehend aus schnell verfügbarer medikamentöser Therapie (Thrombolyse, GPIIb/IIIa-Antagonisten oder einer Kombination aus beiden) und nachfolgender Koronarintervention, zu besseren Überlebensraten führt, ohne dass die Blutungskomplikationsrate signifikant ansteigt. Diese Frage wird durch die derzeit laufenden FINESSE-Studie (30) und die bisher noch nicht veröffentlichte ASSENT-4-PCI-Studie in Bälde geklärt sein.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit einen prognostischen Vorteil für Patienten, die nach Thrombolysetherapie innerhalb von sechs Stunden zur AKUT-PCI mit Stentimplantation transferiert werden.

Die Ergebnisse der SIAM-III-Studie haben Eingang in die im Jahre 2004 erschienenen „ACC/AHA-Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction“ (1) und denen im März 2005 neu erschienen Europäischen Richtlinien für die PCI beim akuten Myokardinfarkt (87) gefunden. Hiernach wird für Patienten, die primär lysiert werden, eine möglichst rasche Koronarintervention innerhalb von 24 Stunden empfohlen.

## **5. Literaturverzeichnis**

1. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction- executive summary. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 671-719
2. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U, Pedersen F, Madsen JK, Grande P, Villadsen AB, Krusell LR, Haghfelt T, Lomholt P, Husted SE, Vigholt E, Kjaergard HK, and Mortensen LS; DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 733-742
3. Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, McGabe CH, Coussement P, Kleiman NS, Vahanian A, Adgey AA, Menown I, Rupprecht HJ, Van der Wieken R, Ducas J, Scherer J, Anderson K, Van de Werf F, Braunwald E. Abciximib facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators. *Circulation* 1999; 99: 2720-2732
4. Antman EM, Van de Werf F. Pharmacoinvasive therapy: the future of treatment for ST- elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 2480-2486
5. Antoniucci D, Santoro GM, Bolognese L, Valenti R, Trapani M, Fazzini PF. 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 Occlusions (FRESCO) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1234-1239
6. Berger PB, Ellis SG, Holmes DR Jr, Granger CB, Criger DA, Betriu A, Topol EJ, Califf RM. Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction: results from the global use of strategies to open occluded arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb) trial. *Circulation* 1999; 100: 14-20

7. Block PC, Peterson ED, Krone R, Kesler K, Hannan E, O'Connor GT, Detre K. Identification of variables needed to risk adjust outcomes of coronary interventions: evidence-based guidelines for efficient data collection. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 275-282
8. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348: 771-775
9. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Théroux P, Van de Werf F, de Torbal A, Armstrong PW, Wallentin LC, Wilcox RG, Simes J, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002; 359: 189-198
10. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, Katz S, George BS, Jones AA, Cohen ED, Gainey PC, White HJ, Cheek HB, Moses JW, Moliterno DJ, Effron MB, Topol EJ. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 1998; 98: 734-741
11. Brener SJ, Ellis SG, Sapp SK, Betriu A, Granger CB, Burchenal JE, Moliterno DJ, Califf RM, Topol EJ. Predictors of death and reinfarction at 30 days after primary angioplasty: the GUSTO II-b and RAPPORT trials. *Am Heart J* 2000; 139: 476-481
12. Brodie BR, Grines CL, Ivanhoe R, Knopf W, Taylor G, O'Keefe J, Weintraub RA, Berdan LG, Tchong JE, Woodlief LH, Califf RM, O'Neill WW. Six-month clinical and angiographic follow-up after direct angioplasty for acute myocardial infarction. Final results from the Primary Angioplasty Registry. *Circulation* 1994; 25: 156-162
13. Brodie BR, Stuckey TD, Wall TC, Kissling G, Hansen CJ, Muncy DB, Weintraub RA, Kelly TA. Importance of time to reperfusion for 30-day and late survival and recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1312-1319

14. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, Muncy D. Benefit of coronary reperfusion before intervention on outcomes after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 85: 13-18
15. Buller CE, Dzavik V, Carere RG, Mancini GB, Barbeau G, Lazzam C, Anderson TJ, Knudtson ML, Marquis JF, Suzuki T, Cohen EA, Fox RS, Teo KK. Primary stenting versus balloon angioplasty in occluded coronary arteries: the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA). *Circulation* 1999; 100: 236-242
16. Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54: 522- 523 (Letters to the editor)
17. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, Shoultz DA, Levy D, French WJ, Gore JM., Weaver WD, Rogers WJ, Tiefenbrunn AJ. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000; 283: 2941-2947
18. Canto JG, Every NR, Magid DJ, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, French WJ, Tiefenbrunn AJ, Misra VK, Kiefe CI, Barron HV. The volume of primary angioplasty procedures and survival after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1573-1580
19. Combining thrombolysis with the platelet glycoprotein IIb/IIIa-inhibitor lamifiban: results of the Platelet Aggregation Receptor Antagonist Dose Investigation and Reperfusion Gain in Myocardial Infarction (PARADIGM) Trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 2003-2010
20. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation* 2003; 108: 1809-1814
21. Dauerman HL, Sobel BE. Synergistic treatment of ST-segment elevation myocardial infarction with pharmacoinvasive recanalization. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 646-651
22. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984; 310: 1137-1140

23. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring-the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 1985; 53: 363-373
24. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996; 94: 2013-2020
25. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, van't Hof AW, Hoorntje JC, Gosselink AT, Dambrink JH, de Boer MJ; ZWOLLE Myocardial Infarction Study Group. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:991-997
26. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, Lang HT. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303: 897-902
27. Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, Budaj A, Sullivan CM, Lopez-Sendon J, for the GRACE-Investigators. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet* 2002; 359: 373-377
28. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, DiSciascio G, Deligonul U, Topol EJ, Bulle TM. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. *Circulation* 1990; 82: 1193-1202
29. Ellis SG, Da Silva ER, Spaulding CM, Nobuyoshi M, Weiner B, Tallery JD. Review of immediate angioplasty after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: insights from the RESCUE I, RESCUE II, and other contemporary clinical experiences. *Am Heart J* 2000; 139: 1046-1053
30. Ellis SG, Armstrong P, Betriu A, Brodie B, Herrmann H, Montalescot G, Neumann FJ, Smith JJ, Topol E; Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events Investigators. Facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention: design and rationale of the Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) trial. *Am Heart J* 2004; 147: E 16

31. Erbel R, Haude M, Hopp HW, Franzen D, Rupprecht HJ, Heublein B, Fischer K, de-Jaegere P, Serruys P, Rutsch W, Probst P. Coronary-artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. Restenosis Stent Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1672-1678
32. Falk E. Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1989; 63: 114E-120E
33. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-671
34. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vazquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, Lopez-Mesa J, Fernandez-Vazquez F, Calvo I, Martínez-Elbal L, San Roman JA, Ramos B; GRACIA (Grupo de Analisis de la Cardiopatía Isquemica Aguda) Group. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:1045-1053
35. Fernandez-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E, Fuster V, Meyer B, Mailhac A, Weng D, Shah PK, Badimon L. Characterization of the relative thrombogenicity of arteriosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1562-1569
36. Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-322
37. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond D, Teirstein PS, Fish RD, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shakhovich A, Hirshfeld J, Bailey S, Ellis S, Rake R, Goldberg S. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators *N Engl J Med* 1994; 331: 496-501
38. Fuster V. Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126-2146

39. Garcia-Cantu E, Spaulding C, Corcos T, Hamda KB, Roussel L, Favereau X, Guerin Y, Chalet Y, Souffrant G, Guérin F. Stent implantation in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 451-454
40. Gersh BJ, Stone GW, White HD, Holmes DR Jr. Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: is the slope of the curve the shape of the future? *JAMA* 2005; 293: 979-986
41. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, de Belder A, Davis J, Pitt M, Banning A, Baumbach A, Shiu MF, Schofield P, Dawkins KD, Henderson RA, Oldroyd KG, Wilcox R; REACT Trial Investigators. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005; 353: 2758-2768
42. Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder GS, Bailey KR, Hopfenspirger MR, Gersh BJ. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. The Mayo Coronary Care Unit and Catheterization Laboratory Groups. *N Engl J Med* 1993; 328: 685-691
43. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SJ, McGabe CH, Van De Werf F, Braunwald E. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation* 2000; 101: 125-130
44. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, Overlie P, Donohue B, Chelliah N, Timmis GC, Vlietstra RE, Strzelecki M, Puchrowicz-Ochocki S, O'Neill WW. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 673-679
45. Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A, Brodie BR, Madonna O, Eijgelshoven M, Lansky AJ, O'Neill WW, Morice MC. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med*.1999; 341: 1949-1956

46. Grines CL, Westerhausen DR Jr, Grines LL, Hanlon JT, Logemann TL, Niemela M, Weaver WD, Graham M, Boura J, O'Neill WW, Balestrini C; Air PAMI Study Group. A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1713-1719
47. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-402
48. Gulba DC. Biochemische, pharmakologische und klinische Eigenschaften neuer Thrombolytika. *Internist* 1996; 37: 552-566
49. Hackett D, Davies G, Chierchia S, Maseri A. Intermittent coronary occlusion in acute myocardial infarction. Value of combined thrombolytic therapy and vasodilator therapy. *N Engl J Med* 1987; 317: 1055-1059
50. Herrmann HC, Moliterno DJ, Ohman EM, Stebbins AL, Bode C, Betriu A, Forycki F, Miklin JS, Bachinsky WB, Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ. Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction: results from the SPEED (GUSTO-4 Pilot) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1489-1496
51. Hudson MP, Granger CB, Topol EJ, Pieper KS, Armstrong PW, Barbash GI, Guerci AD, Vahanian A, Califf RM, Ohman EM. Early reinfarction after fibrinolysis: experience from the global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator (alteplase) for occluded coronary arteries (GUSTO I) and global use of strategies to open occluded coronary arteries (GUSTO III) trials. *Circulation* 2001; 104: 1229-1235
52. ISIS-2. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2: 349-360
53. Jong P, Cohen EA, Batchelor W, Lazzam C, Kretsoulas C, Natarajan MK, Strauss BH. Bleeding risks with abciximab after full-dose thrombolysis in rescue or urgent angioplasty for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; 141: 218-225

54. Judkins MP. Selective coronary arteriography. *Radiology* 1967; 89: 815-824
55. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20
56. Kleiman NS, Ohman EM, Califf RM, George BS, Kereiakes D, Aguirre FV, Weisman H, Schaible T, Topol EJ. Profound inhibition of platelet aggregation with monoclonal antibody 7E3 Fab after thrombolytic therapy. Results of the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) 8 Pilot Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 381-389
57. Le May MR, Labinaz M, Davies RF, Marquis JF, Laramée LA, O'Brien ER, Williams WL, Beanlands RS, Nichol G, Higginson LA. Stenting versus thrombolysis in acute myocardial infarction trial (STAT). *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 985-991
58. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Gaimbartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimes after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-1671
59. Loubeyre C, Lefevre T, Louvard Y, Dumas P, Piechaud JF, Lanore JJ, Angellier JF, Le Tamec JY, Karrillon G, Margenet A, Pouges C, Morice MC. Outcome after combined reperfusion therapy for acute myocardial infarction, combining pre-hospital thrombolysis with immediate percutaneous coronary intervention and stent. *Eur Heart J* 2001; 22: 1128-1135
60. Lundergan CF, Reiner JS, Ross AM. How long is too long? Association of time delay to successful reperfusion and ventricular function outcome in acute myocardial infarction: the case for thrombolytic therapy before planned angioplasty for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002; 144: 456-462
61. Magid DJ, Calonge BN, Rumsfeld JS, Canto JG, Frederick PD, Every NR, Barron HV; National Registry of Myocardial Infarction 2 and 3 Investigators. Relation between hospital primary angioplasty volume and mortality for patients with acute MI treated with primary angioplasty vs. thrombolytic therapy. *JAMA* 2000; 284: 3131-3138

62. Maillard L, Hamon M, Khalife K, Steg PG, Beygui F, Guermonprez JL, Spaulding CM, Boulenc JM, Lipiecki J, Lafont A, Brunel P, Grollier G, Koning R, Coste P, Favereau X, Lancelin B, Van Belle E, Serruys P, Monassier JP, Raynaud P. A comparison of systemic stenting and conventional balloon angioplasty during primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. STENTIM-2 Investigators *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1729-1736
63. McKay RG. Evolving strategies in the treatment of acute myocardial infarction in the community hospital setting. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 642-645
64. Michels KB, Yusuf S. Does PTCA in acute myocardial infarction affect mortality and reinfarction rates? A quantitative overview (meta-analysis) of the randomized clinical trials. *Circulation* 1995; 91: 476-485
65. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, Boulenc JM, Morice MC, Maillard L, Pansieri M, Choussat R, Pinton P. ADMIRAL- Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344: 1895-1903
66. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AA, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and pre-hospital thrombolysis for acute myocardial infarction. A meta-analysis *JAMA* 2000; 283: 2686-2692
67. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: Is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003; 92: 824-826
68. Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J, Wang Y, Bradley EH, Krumholz HM; NRMI Investigators. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial infarction (NRMI)-3/4 analysis. *Circulation* 2005; 111: 761-767
69. New York Heart Association 6<sup>th</sup> ed. Boston, Little Brown and Co 1964, 114

70. Nunn CM, O'Neill WW, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, Overlie P, Donohue B, Grines L, Browne KF, Vlietstra RE, Catlin T, Grines CL. Long-term outcome after primary angioplasty: report from the primary angioplasty in myocardial infarction (PAMI-I) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 640-646
71. O'Keefe JH Jr, Rutherford BD, McConahay DR, Ligon RW, Johnson WL Jr, Giorgi LV, Crockett JE, McCallister BD, Conn RD, Gura GM Jr, Good TH, Steinhaus DM, Bateman TM, Shimshak TM, Hartzler GO. Early and late results of coronary angioplasty without antecedent thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1221-1230
72. Ohman EM, Kleiman NS, Gacioch G, Worley SJ, Navetta FI, Talley JD, Anderson HV, Ellis SG, Cohen MD, Spriggs D, Miller M, Kereiakes D, Yakubov S, Kitt MM, Sigmon KN, Califf RM, Krucoff MV, Topol EJ. Combined accelerated tissue-plasminogen activator and platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor blockade with Integrilin in acute myocardial infarction. Results of a randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial. IMPACT-AMI Investigators. *Circulation* 1997; 95: 846-854
73. Piana RN, Paik GY, Moscucci M, Cohen DJ, Gibson CM, Kugelmas AD, Carozza JP Jr, Kuntz RE, Baim DS. Incidence and treatment of 'no-reflow' after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1994; 89: 2514-2518
74. Pilote L, Miller DP, Califf RM, Topol EJ; Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) Investigators. Recurrent ischemia after thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; 141: 559-565
75. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs. duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977; 56: 786-794

76. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, Greenhouse SW, Fink C, Frey A, Moreya E, Traboulisi M, Racine N, Riba AL, Thompson MA, Rohrbeck S, Lundergan CF. A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. PACT Investigators. Plasminogen-activator Angioplasty Compatibility Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1954-1962
  
77. Schaper W, Gorge G, Winkler B, Schaper J. The collateral circulation of the heart. *Prog Cardiovasc Dis* 1988; 31: 57-77
  
78. Schaper W. Der aktuelle Stand der experimentellen Herzinfarktforschung. *Z Kardiologie* 1990; 79: 811-818
  
79. Scheller B, Hennen B, Severin-Kneib S, Markwirth T, Doerr T, Berg G, Schieffer H, Özbek C. Follow-up of the PSAAMI study population (Primary Stenting vs. Angioplasty in Acute Myocardial Infarction) *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (suppl A):29A
  
80. Scheller B, Hennen B, Hammer B, Walle J, Hofer C, Hilpert V, Winter H, Nickenig G, Böhm M. SIAM III Study Group. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 634-641
  
81. Scheller B, Hennen B, Böhm M, Nickenig G. Bedeutung von GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten in der invasiven Kardiologie. *Dtsch Med. Wochenschr* 2003; 128: 281-287
  
82. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-1089
  
83. Schömig A, Kastrati A, Dirschinger J, Mehilli J, Schricke U, Pache J, Martinoff S, Neumann FJ, Schwaiger M. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 343: 385-391

84. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF, Meier B, Goy JJ, Vogt P, Kappeneberger L, Sigwart U. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary artery stent. *N Engl J Med* 1991; 324: 13-17
  
85. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, van den Heuvel P, Delcan J, Morel MA. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease Benestent Study Group *N Engl J Med* 1994; 331: 489-495
  
86. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316: 701-706
  
87. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-847
  
88. Simoons ML, Arnold AE, Betriu A, de Bono DP, Col J, Dougherty FC, von Essen R, Lambertz H, Lubsen J, Meier B, Michel PL, Raynaud P, Rutsch W, Sanz GA, Schmidt W, Serruys PW, Thery C, Uebis R, Vahanian A, Van de Werf F, Willems GM, Wood D. Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: no additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. *Lancet* 1988; 1: 197-203
  
89. Statistisches Bundesamt Deutschland- Todesursachen in Deutschland- Fachserie 12, Reihe 4, 2003
  
90. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, Leizorovicz A, Toubol P; Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis In acute Myocardial infarction(CAPTIM) Investigators. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003; 108: 2851-2856

91. Stone GW, Grines CL, Topol EJ. Update on percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. In: Topol E, Serruys P, eds, Current review of interventional cardiology. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, Pa: Current medicine: 1995: 1-56
92. Stone GW. Primary stenting in acute myocardial infarction: the promise and the proof. *Circulation* 1998; 97: 2482-2485
93. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, Morice MC, Costantini C, St. Goar FG, Overlie PA, Popma JJ, McDonnell J, Jones D, O'Neill WW, Grines CL. Prospective, multicenter study of the safety and feasibility of primary stenting in acute myocardial infarction: in-hospital and 30-day results of the PAMI stent pilot trial. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Stent Pilot Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 23-30
94. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, Costantini C, Morice MC, St. Goar FG, Overlie PA, Popma JJ, McDonnell J, Jones D, O'Neill WW, Grines CL. Clinical and angiographic follow-up after primary stenting in acute myocardial infarction: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) stent pilot trial. *Circulation* 1999; 99: 1548-1554
95. Stone GW, Cox D, Garcia E, Brodie BR, Morice MC, Griffin J, Mattos L, Lansky AJ, O'Neill WW, Grines CL. Normal Flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determination of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Circulation* 2001; 104: 636-641
96. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Carroll JD, Rutherford BD, Lansky AJ. Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 346: 957-966
97. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. *Circulation* 2000; 101: 2788-2794

98. Surypranata H, van't Hof AWJ, Hoorntje JCA, de Boer MJ, Zijlstra F. Randomized comparison of coronary stenting with balloon angioplasty in selected patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2502-2505
99. SWIFT trial of delayed elective intervention v. conservative treatment after thrombolysis with anistreplase in acute myocardial infarction. SWIFT (Should We Intervene Following Thrombolysis ?) Trial Study Group. *BMJ* 1991; 302: 555-560
100. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-961
101. The EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998; 352: 87-92
102. The European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 383-389
103. The Gusto Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-682
104. The Gusto Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-1622
105. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1621-1628
106. The GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein-IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1905-1914

107. The task force on the Management of Acute Myocardial Infarction on the European Society of Cardiology. Acute myocardial infarction: pre-hospital and in-hospital management. *Eur Heart J* 1996; 17: 43-63
108. The TIMI-Study Group. The Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Trial. Phase I findings. *N Engl J Med* 1985; 312: 932-936
109. The TIMI-Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. *N Engl J Med* 1989; 320: 618-627
110. Topol EJ, O'Neill WW, Langburd AB, Walton JA Jr, Bourdillion PD, Bates ER, Grines CL, Schork AM, Kline E, Pitt B. A randomized, placebo-controlled trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator and emergency coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1987; 75: 420-428
111. Vakili BA, Kaplan R, Brown DL. Volume-outcome relation for physicians and hospitals performing angioplasty for acute myocardial infarction in New York state. *Circulation* 2001; 104: 2171-2176
112. Waller BF, Rothbaum DA, Pinkerton CA, Cowley MJ, Linneheimer TJ, Orr C, Irons M, Helmuth RA, Wills ER, Aust C. Status of the myocardium and infarct-related coronary artery in 19 necropsy patients with acute recanalization using pharmacologic (streptokinase, r-tissue plasminogen activator), mechanical (percutaneous transluminal coronary angioplasty) or combined types of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 785-801
113. Waters RE 2nd, Mahaffey KW, Granger CB, Roe MT. Current perspectives on reperfusion therapy for acute ST-segment elevation myocardial infarction: integrating pharmacologic and mechanical reperfusion strategies. *Am Heart J* 2003; 146: 958-968
114. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, Grines CL, Zijlstra F, Garcia E, Grinfeld L, Gibbons RJ, Ribeiro EE, DeWood MA, Ribichini F. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997; 278: 2093-2098

115. White HD, Van de Werf FJ. Thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1632-1646
116. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar F, Suryapranata H. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE Study. *Eur Heart J* 2000; 21: 823-831
117. Wilcox RG. General principles of fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *Aus Verheugt, FWA: Fibrinolytic therapy in clinical practise, 2004*
118. Williams DO, Braunwald E, Knatterud G, Babb J, Bresnahan J, Greenberg MA, Raizner A, Wasserman J, Robertson T, Ross R. One year-results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction investigation. (TIMI) Phase II Trial. *Circulation* 1992; 85: 533-542
119. Wilson SH, Bell MR, Rihal CS, Bailey KR, Holmes DR Jr, Berger PB. Infarct artery reocclusion after primary angioplasty, stent placement and thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; 141: 704-710
120. Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A, Stone PH. Unstable Angina Pectoris. *N Engl J Med* 2000; 342: 101-114
121. Zahn R, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Wienbergen H, Seidl K, Voigtländer T, Gottwik M, Berg G, Altmann E, Rosahl W, Senges J. Primary angioplasty versus intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: can we define subgroups of patients benefiting most from primary angioplasty? Results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction Registry and the Myocardial Infarction Registry. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1827-1835

122. Zahn R, Schiele R, Gitt AK, Schneider S, Seidl K, Voigtländer T, Gottwik M, Altmann E, Gieseler U, Rosahl W, Wagner S, Senges J, Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Study Group, Myocardial Infarction Registry Study Group. Impact of prehospital delay on mortality in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty and intravenous thrombolysis. *Am Heart* 2001; 142: 105-111
123. Zhu MM, Feit A, Chadow H, Alam M, Kwan T, Clark LT. Primary stent implantation compared with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2001; 88: 297-301
124. Zijlstra F, de Bor MJ, Hoorntje JC, Reiffers S, Reiber JH, Surypranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 680-684
125. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, van't Hof AW, Surypranata H. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341: 1413-1419

## **6. Danksagung:**

Herrn Professor Dr. med. M. Böhm danke ich für die Möglichkeit zur wissenschaftlichen Arbeit in der Abteilung Innere Medizin III der Universitätskliniken des Saarlandes.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. B. Scheller für die Überlassung des Themas, seiner konstruktiven Betreuung der Dissertation und der Anleitung zur wissenschaftlichen Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. H. Schieffer danke ich für die Möglichkeit der Einarbeitung im Herztheterlabor.

Den Schwestern und Pflegern des Herzkatheterlabors der Universitätskliniken des Saarlandes bin ich sehr dankbar für die gute Zusammenarbeit bei der praktischen Durchführung der Untersuchungen.

Ebenso möchte ich mich bei den an der Studie beteiligten Krankenhäusern bedanken.

## **7. Lebenslauf:**

Geburtsdatum: 23.03.1975

Geburtsort: Völklingen

Eltern: Carmine Gatto, Maschinenführer  
Giuseppina Gatto, geborene Galati, Hausfrau

Familienstand: ledig

Schulbildung: 1981-1985 Grundschule Völklingen  
1985-1994 Marienschule Saarbrücken

Schulabschluss: 1994 Abitur

Studium: 1994-2001 Humanmedizin  
Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Universitätsabschluss: Ärztliche Prüfung am 03.05.2001

Berufliche Tätigkeit: 01.06.2001-31.03.2002 Klinikum Saarbrücken  
Tätigkeiten in der Abteilung Kardiologie/Pulmologie  
Seit 01.04.2002 SHG-Klinik Völklingen/Kardiologie

## **8. Anhang:**

Liste 1: An der Südwestdeutschen Interventionsstudie beim akuten Myokardinfarkt (SIAM III) beteiligte Akutkliniken in der Reihenfolge des Studieneintritts

- Kreiskrankenhaus Ottweiler  
Chefarzt: Dr. med. (Univ.Lj.) L. Brumen (1)
- Städtisches Krankenhaus Neunkirchen  
Chefarzt: Prof. Dr. med. E. Bömer (2)
- St. Elisabeth Krankenhaus Zweibrücken  
Chefarzt: Dr. med. R. Kampschulte
- Kreiskrankenhaus St. Ingbert  
Chefarzt: Dr. med. J. Dyckmans (3)

Nach Beendigung der Studienaquirierung geändert:

- (1) Neue Chefärzte: Dr. med. D. Fichter und Dr. med. M. Schindler
- (2) Neuer Chefarzt: PD Dr. med. A. von Bierbrauer zu Brennstein
- (3) Neuer Chefarzt: Dr. med. B. Hammer