

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

Reperusionsstrategien beim Myokardinfarkt: Stellenwert der interventionellen Kardiologie

Huber K, Farhan S, Geppert A

Kalla K, Nürnberg M, Unger G

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2006; 13

(3-4), 95-102

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Member of the ESC-Editors' Club



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Member of the



www.kup.at/kardiologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

2012: Abo-Aktion zum Kennenlernen

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

Inkludiert im PDF sind im Laufe des Jahres eine Serviceseite für Vortragende, mit direktem Zugriff auf hochauflösende Grafiken und – so vorhanden – embedded Video-Clips.

Bestellung kostenloses e-Journal Abo



Reperusionsstrategien beim Myokardinfarkt: Stellenwert der interventionellen Kardiologie

K. Huber, S. Farhan, A. Geppert, K. Kalla, M. Nürnberg, G. Unger

Kurzfassung: In Abhängigkeit davon, ob eine primäre perkutane Koronarintervention (PPCI) innerhalb von 90 Minuten ab dem ersten Arztkontakt durchgeführt werden kann oder nicht, sollte bei Patienten mit akutem ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI) entweder ein rascher Transfer in ein offenes Katheterzentrum oder eine sofortige intravenöse Thrombolysetherapie (TT) initiiert werden. Die prähospital (aber auch inhospital) TT innerhalb der ersten 3 Stunden ab Schmerzbeginn ist der PPCI ebenbürtig und sollte daher Patienten mit akutem STEMI von kurzer Dauer (< 3 Stunden) nicht vorenthalten werden, wenn eine PPCI nicht innerhalb des geforderten Zeitlimits durchgeführt werden kann. Patienten mit einem > 3 Stunden alten STEMI haben eine signifikant niedrigere Mortalität unter der PPCI verglichen mit der TT, weswegen bei diesen Patienten auch eine zusätzliche Zeitverzögerung durch den Transfer in ein Katheterzentrum akzeptabel erscheint. Die PPCI ist außerdem die bevorzugte Reperusions-therapie bei Schockpatienten, älteren Patienten und Patienten, die eine Kontraindikation gegenüber der TT aufweisen.

Generell müssen verstärkt Anstrengungen unternommen werden, um die Zahl der Patienten, denen eine PPCI angeboten werden kann, zu erhöhen. Dazu müssen Netzwerke geschaffen werden, die einen möglichst raschen Transfer von Infarktpatienten in 24 Stunden-rund-um-die-Uhr verfügbare Katheterzentren mit erfahrener Personal garantieren. Das Vorhandensein einer Herzchirurgie ist heute keine Voraussetzung

mehr, um eine PPCI durchführen zu können, da die klinischen Ergebnisse in Katheterzentren mit oder ohne angeschlossener Herzchirurgie vergleichbar sind.

Thienopyridine (Clopidogrel) und GPIIb/IIIa-Blocker (Abciximab) werden heute routinemäßig während der PPCI eingesetzt. Die Bedeutung einer medikamentösen Reperusionstherapie unmittelbar vor einer akuten PCI („facilitated“ PCI) ist hingegen noch nicht eindeutig geklärt. Neue adjuvante antithrombotische Therapieoptionen, wie z. B. der Plättcheninhibitor Prasugrel (TRITON-TIMI-38-Studie) oder das direkte Antithrombin Bivalirudin (HORIZON-Studie) werden derzeit in klinischen Studien getestet. Es laufen derzeit auch Studien zur Untersuchung der Wertigkeit von Substanzen, die – während der PPCI verabreicht – in der Lage sein sollen, „Reperusionsschäden“ zu vermeiden (APEX-AMI, DELTA-MI).

Abstract: Role of Interventional Cardiology in Reperusion Strategies of ST-Elevation Myocardial Infarction. Dependent on the availability of primary percutaneous coronary intervention (PPCI) within 90 minutes from first medical contact, either fast transfer to an experienced high-volume tertiary care center for PPCI or immediate thrombolytic therapy (TT) has to be preferred in patients presenting with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). According to mortality data, pre-hospital (but also in-hospital) TT has success rates comparable with PPCI when initiated within the first 3 hours after the onset

of pain. Therefore, in these patients TT should not be withheld in favour of mechanical reperfusion if the latter cannot be offered within the recommended time frame. Patients presenting later than 3 hours after the onset of pain have a lower mortality rate when treated with PPCI. Accordingly, for patients with a longer delay from symptom onset, an additional time delay for transfer to a tertiary care hospital with catheter facilities seems to be acceptable. PPCI is also the preferred method for patients in shock, in the elderly, and in patients with contraindications to TT.

Efforts should be made to improve the overall situation and to increase the number of patients with acute STEMI undergoing PPCI by organising networks providing quick transportation to centers with 24-hour around-the-clock available catheter laboratories equipped with an experienced staff. The availability of “on-site” surgical facilities is no more recommended since the results performing PPCI in centers with or without close vicinity to cardiac surgery are comparable.

Thienopyridines (Clopidogrel) and GP IIb/IIIa-blockers (Abciximab) are routinely used during PPCI. The role of “facilitated” PCI, however, is not yet clarified. New anti-thrombotic agents, e.g. the new anti-platelet drug prasugrel (TRITON TIMI-38 study) or the promising direct antithrombin bivalirudin (HORIZON study) are currently under clinical investigation. Furthermore, pharmacological studies with new agents during PPCI are ongoing with the goal to minimise “reperfusion injury” (APEX-AMI, DELTA-MI). **J Kardiol 2006; 13: 95–102.**

■ Einleitung

Die Behandlung des akuten ST-Streckenhebungsinfarktes (ST-elevation myocardial infarction, STEMI) mittels primär mechanischer Reperusionsstrategie (primary percutaneous coronary intervention, PPCI) wird als die erfolgversprechendste Revaskularisationsmethode angesehen, wenn sie binnen 90 Minuten ab Diagnosestellung („first medical contact to balloon-time“) durchgeführt werden kann [1–3]. Leider werden derzeit in Österreich (aber auch in Deutschland) im Durchschnitt nur unter 20 % aller STEMIs, die ein Krankenhaus erreichen, mittels PPCI behandelt [4]. Ca. 50 % der Patienten erhalten eine Thrombolysetherapie (TT) und über 30 % der Patienten werden weder mit PPCI noch mit TT behandelt [4]. Deutlich bessere Ergebnisse können überall dort erzielt werden, wo Diagnose- und Behandlungsnetzwerke geschaffen und organisiert wurden, wie beispielsweise in Dänemark, der Tschechischen Republik oder auch in Florenz, Paris, Wien (Wiener Modell; 60 % PPCI-Rate bei STEMI) sowie in Innsbruck und Umgebung (Tiroler Modell) [4, 5]. Von medizini-

scher Seite (Österreichische Kardiologische Gesellschaft) und politischer Seite (Bundesministerium für Gesundheit) sind koordinierte Maßnahmen getroffen worden mit dem Ziel, eine flächendeckende Optimierung der Herzinfarkttherapie zu organisieren, die in den kommenden Monaten ein Umdenken bei der Infarkttherapie in Österreich nach sich ziehen sollen. Der vorliegende Artikel faßt die derzeitige Datenlage zur interventionellen Therapie des STEMI zusammen.

■ PPCI: Warum die effektivste Methode zu selten eingesetzt wird

Es gibt dafür mehrere Gründe: (1) ist eine flächendeckende Versorgung mit 24 Stunden-rund-um-die-Uhr verfügbaren Katheterlabors mit erfahrenen Interventionisten derzeit nicht gegeben; (2) ist der Transport von Patienten mit Verdacht auf STEMI häufig nicht optimal organisiert („transportation delay“), ausstattungs-, personal-, und finanztechnische Gründe sind die Ursache dafür; und (3) nehmen viele Patienten mit anhaltenden Brustschmerzen erst viel zu spät Kontakt mit einem Arzt auf. Wenn diese patientenbezogene Verzögerung („patient delay“) mehr als 12 Stunden ab Schmerzbeginn beträgt, ist ein sinnvoller Einsatz der vorhandenen Reperusionsstrategien (PPCI oder TT) in der Regel nicht mehr gegeben [1–3].

Aus der 3. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Notaufnahme, Wilhelminenspital, Wien

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, 3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Notaufnahme des Wilhelminenspitals, A-1160 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail: kurt.huber@wienkav.at

■ Indikationen und Qualitätssicherung der PPCI bei STEMI

Für eine akute Koronarintervention kommen Patienten mit anhaltenden Brustschmerzen und ST-Streckenhebungen in zumindest 2 zusammengehörigen Ableitungen oder mit Linksschenkelblock in Frage, bei denen der Schmerzbeginn weniger als 12 Stunden zurückliegt [2]. Die Indikationen sind vergleichbar mit jenen der TT, schließen aber vor allem auch jene Patienten ein, die eine Kontraindikation gegenüber der TT aufweisen [6]. Die PPCI erfordert ein erfahrenes Team, bestehend aus interventionellen Kardiologen und einem speziell ausgebildeten Katheterpersonal. Daher sollen auch nur jene Spitäler eine PPCI anbieten, die ein eigenes Programm dafür ausgearbeitet haben und erfahren in der Durchführung sind. Als Richtlinien können Abteilungen mit Katheteroption angegeben werden, die im Jahr mindestens 40 PPCIs bei STEMI-Patienten durchführen und wo die PPCI nur von erfahrenen Interventionisten (mindestens 300 PCIs als Grundvoraussetzung, danach 75 PCIs/Jahr – egal ob geplant oder akut) durchgeführt wird [7]. Werden diese Qualitätsrichtlinien nicht eingehalten, hat die PPCI keine Vorteile gegenüber der TT. Große Unterschiede zwischen den durchführenden Zentren sind die Folge [8, 9]. Bei Patienten mit STEMI, die eine Mehrgefäßerkrankung aufweisen, sollte im Rahmen der PPCI nur die „culprit lesion“ behandelt werden. Später kann dann in einer zweiten Sitzung die Behebung anderer Stenosen erfolgen oder der Patient einer Bypassoperation zugeführt werden [10].

Es muß in diesem Zusammenhang besonders darauf hingewiesen werden, daß die PPCI bei STEMI in erfahrenen Katheterzentren ohne gleichzeitig vorhandene Herzchirurgie sicher und effektiv durchführbar ist, also heute – anders als vor 10 Jahren – prinzipiell keine Herzchirurgie „on-site“ mehr gefordert wird [2, 11, 12].

Prinzipiell sollte bei einer PPCI ein Routinestenting durchgeführt werden [13–15]. Die Bedeutung von Drug-eluting-Stents in dieser Indikation ist noch nicht ausreichend erforscht [16] und unterliegt derzeit noch klinischen Prüfungen (ISAR PROJECT-2, HORIZON-Studien).

Die Verwendung von „distal emboli-protection devices“ während der PPCI hat sich in der Routineanwendung bisher nicht durchgesetzt, obwohl deren Einsatz im Einzelfall durchaus sinnvoll sein kann [17]. Ähnliches trifft für „proximal protection“ („thrombo-suction“, Thrombektomie) zu [18]: ein genereller Routinegebrauch dieser „Devices“ kann aber nicht empfohlen werden.

■ Studien zur PPCI bei STEMI

Die PPCI ist definiert als akute Intervention des infarktbezogenen Koronargefäßes innerhalb von 12 Stunden ab Schmerzbeginn (oder Beginn anderer weniger charakteristischer Symptome eines STEMI) ohne vorangegangene pharmakologische Reperfusionenmaßnahme. Die PPCI wurde das erste Mal 1979 zur Behandlung des STEMI eingesetzt [19]. Seither konnte in vielen Vergleichsstudien mit Patienteneinschlüssen bis zu 12 Stunden ab Schmerzbeginn nachgewiesen werden,

daß die PPCI der TT bei der Behandlung des akuten STEMI überlegen ist [20–25]: Der Koronarfluß kann effektiver wiederhergestellt werden, neuerliche Ischämie oder Reinfarkte treten seltener unter PPCI auf, es gibt weniger koronare Reokklusionen, es kommt zu einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion und zu einer geringeren Rate an Schlaganfällen. Frauen, ältere und schockierte Patienten scheinen von der PPCI besonders zu profitieren [1, 2]. In einer Metaanalyse [26] von 23 Vergleichsstudien zwischen PPCI und TT an insgesamt 7739 Patienten mit STEMI, die keine Kontraindikation gegenüber einer TT hatten, wurden folgende Daten erhoben: signifikante Reduktionen der 4–6-Wochenmortalität zugunsten der PPCI (7,0 % vs. 9,3 %; $p = 0,0002$), des nicht-fatalen Reinfarktes (2,5 % vs. 6,8 %; $p < 0,0001$), von Schlaganfällen (1,0 % vs. 2,0 %; $p = 0,0004$) und des kombinierten Endpunktes Tod, Reinfarkt und Schlaganfall (8,2 % vs. 14,5 %; $p < 0,0001$) (Abb. 1). Auch im Follow-up (nach 6–18 Monaten) waren die Ergebnisse zugunsten der PPCI verschoben: Tod (9,6 % vs. 12,8 %), Reinfarkt (4,8 % vs. 10 %) sowie der kombinierte Endpunkt aus beiden Variablen (12 % vs. 19 %) [26–28] (Abb. 2).

■ Patiententransfer zur PPCI und/oder i.v.-Thrombolysetherapie?

Ohne Zweifel müssen Patienten mit akutem STEMI (weniger als 12 Stunden Dauer), die in einem Spital ohne Katheteroption aufgenommen werden und eine absolute Kontraindikation (St. p. hämorrhagischem Schlaganfall, hohe Blutungs-

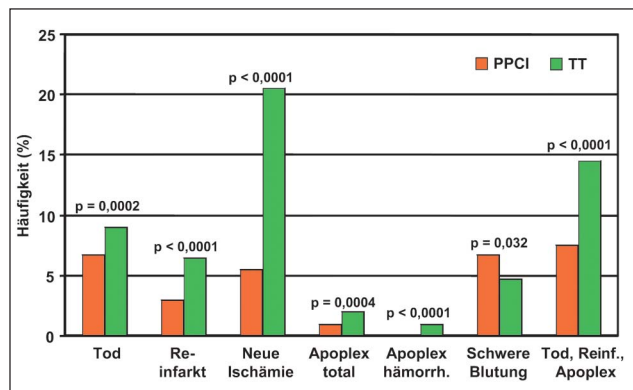


Abbildung 1: Metaanalyse aus 23 Vergleichsstudien PPCI vs. TT: Kurzergebnisse. Mod. nach [26] (PPCI = primäre perkutane Koronarintervention; TT = Thrombolysetherapie).

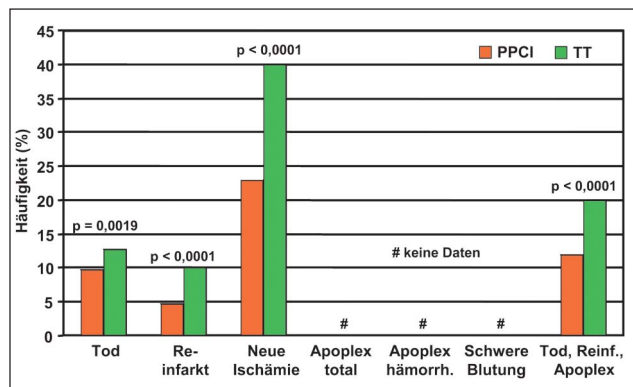


Abbildung 2: Metaanalyse aus 23 Vergleichsstudien PPCI vs. TT: Langzeitergebnisse. Mod. nach [26] (PPCI = primäre perkutane Koronarintervention; TT = Thrombolysetherapie).

neigung, St. p. rezenten Operationen, gastrointestinale Blutung in den letzten 4 Wochen, Aortendissektion [6]) gegenüber der TT aufweisen, sofort in ein Katheterzentrum zur PPCI transferiert werden. Patienten, die potentiell eine TT erhalten können, sollten vor allem dann zu einer PPCI transferiert werden, wenn die Zeit zwischen dem theoretischen Beginn einer TT und der Durchführung der PPCI („first balloon insufflation“) weniger als 60 Minuten beträgt [1, 29, 30]. Aber auch längere Transferzeiten (bis zu 2 Stunden bis zur PPCI im Durchschnitt) waren mit einem signifikant besseren klinischen Ergebnis assoziiert [20]. Hingegen konnte in mehreren Studien gezeigt werden, daß der harte klinische Endpunkt Tod (nach 4–6 Wochen) zwischen PPCI und TT vergleichbar ist, wenn die jeweilige Reperfusionenmaßnahme innerhalb von 3 Stunden ab Schmerzbeginn durchgeführt wird [24, 31–36]. Daher sollte vor allem dann primär eine TT erfolgen, wenn keine Kontraindikationen vorliegen, der Infarkt frisch (< 3 Stunden Dauer) und eine längere Verzögerung durch den Transport des Patienten zur PPCI zu erwarten ist. Hier ist bei Nichtbeachten der zeitlichen Vorgaben mit einer inakzeptabel höheren Mortalität zu rechnen, wenn dem Patienten eine TT zugunsten einer stark verzögert durchgeführten PPCI vorenthalten wird [5, 37] (Abb. 3). Hochrisikopatienten mit STEMI (Tachykardie, höheres Alter, Vorderwandinfarkt [38]), die initial eine TT erhalten haben, sollten möglicherweise sofort an ein offenes Katheterzentrum transferiert werden, um bei fehlendem Ansprechen auf die TT („Non-responder“) sehr früh einer Notfalls-PCI („Rescue“-PCI) zugeführt werden zu können [2]. Bei älteren Infarkten (> 3 Stunden Dauer) scheint die PPCI immer der TT überlegen, weswegen auch eine etwas längere Transportzeit akzeptabel erscheint [2, 5] (Abb. 4). Gründe dafür sind die geringere Effizienz der TT bei älteren Koronarthromben, was das doppelt so hohe Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle unter TT nicht ausgleicht.

Prinzipiell sollte eine erfolgreiche TT nicht als endgültige therapeutische Maßnahme beim akuten STEMI angesehen werden, da ohne nachfolgende Routineangiographie und PCI ein Risiko für das Auftreten von Reinfarkten besteht [39, 40]. Basierend auf jüngsten Studien (SIAM III, GRACIA-1, CAPITAL-AMI [41–43]) empfehlen die neuen PCI-Richtlinien der „European Society of Cardiology“ (ESC) eine Angiographie binnen 24 Stunden [2].

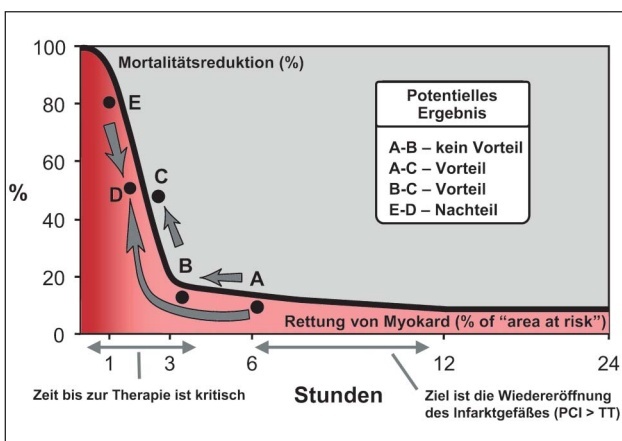


Abbildung 3: Zeitabhängigkeit von Mortalitätsreduktion und Rettung von Myokard. Mod. nach [37].

■ STEMI-Patienten im kardiogenen Schock

Generell sollten STEMI-Patienten im Schock (systolischer Blutdruck < 90 mmHg, kapillärer „wedge“-Druck > 20 mmHg, Cardiac Index < 1,8 l/Min./m²; [3]) einer PPCI zugeführt werden, da die Erfolgsaussichten mit TT geringer sind. Eine TT sollte daher nur in Betracht kommen, wenn eine PPCI nicht unmittelbar organisiert werden kann. Der Patient sollte in der Folge in ein offenes Katheterlabor transferiert werden, wobei bereits beim Transport, spätestens aber während der PCI die Verwendung einer intraaortalen Ballonpumpe zur Stabilisierung des Patienten indiziert ist [44].

Im Vergleich zu Patienten ohne Schockzeichen haben schockierte Patienten auch ein erweitertes Zeitfenster, in dem eine PPCI sinnvoll erscheint (> 12 Stunden ab Schmerzbeginn) und es sollte eine Mehrgefäßintervention kritischer Läsionen in derselben Sitzung angestrebt werden [45]. Die Verwendung eines GPIIb/IIIa-Rezeptorblockers während der PPCI bei schockierten Patienten ist nach jüngsten Erkenntnissen obligat [46–48].

Kann eine interventionelle Sanierung der kritischen Läsionen nicht erfolgen, ist als nächster Schritt eine akute Bypassoperation zu erwägen. Trotz all dieser Maßnahmen ist die Mortalität von schockierten Patienten nach wie vor sehr hoch [49].

■ „Rescue“-PCI

Darunter versteht man die Durchführung einer PCI im Infarktgefäß, welches unter initialer TT nicht wiedereröffnet werden konnte. Charakteristische klinische Zeichen für ein Nichtansprechen der TT sind der fehlende Rückgang der initialen ST-Streckenhebung um mehr als 50 % (bis 70 %) innerhalb von 60 (bis 90) Minuten nach Beginn der TT und/oder anhaltende Schmerzen. Nicht immer sind diese klinischen Zeichen deutlich erkennbar. Je früher die „Rescue“-PCI erfolgt, desto höher ist auch ihre Effektivität, wobei alle bisherigen Untersuchungen einen Vorteil der „Rescue“-PCI gegenüber einer zweiten TT oder einem rein konservativen Management bei „Non-Respondern“ zeigten [50–52].

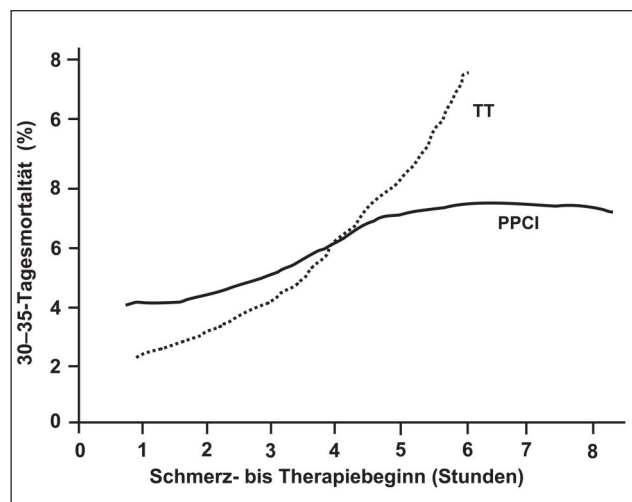


Abbildung 4: Zeitabhängigkeit und Mortalität: Vergleich von PPCI und TT. Mod. nach [5] (PPCI = primäre perkutane Koronarintervention; TT = Thrombolysetherapie).

■ „Facilitated“ PCI

Darunter versteht man die Initiierung einer pharmakologischen Revaskularisation entweder mittels TT, einer Kombination von TT (halbe Dosis) + Volldosis GPIIb/IIIa-Blocker, oder die Gabe eines GPIIb/IIIa-Blockers (vor allem Abciximab) vor der PCI, im Idealfall bereits bei Diagnosestellung. Die Vorbehandlung vor der eigentlichen akuten Intervention soll einerseits bereits während des Transfers zur PCI zu einer Wiedereröffnung des verschlossenen Koronargefäßes und damit zu einer geringeren Myokardschädigung führen und andererseits dazu beitragen, das Ergebnis der akuten Intervention zu verbessern. Es werden aus beiden Reperfusionstherapien die jeweiligen Vorteile kombiniert, die frühe Wiedereröffnung durch den raschen Einsatz der TT und die optimale Wiedereröffnung und Stabilisierung des Befundes (TIMI-3-Fluß, Stentimplantation) mittels PCI.

Obwohl in den vergangenen Jahren positive Hinweise für eine sichere (PACT-Studie [53]) und effiziente (GRACIA-2-Studie [54]) Vorbehandlung einer akuten PCI mittels TT publiziert wurden, kann eine „facilitation“ mit TT aufgrund früherer Ergebnisse [55–57] und der jüngst vorzeitig abgebrochenen ASSENT-IV-PCI-Studie zum jetzigen Zeitpunkt als Routinemaßnahme nicht empfohlen werden. In ASSENT-IV-PCI kam es zu einer signifikant höheren Mortalität im mit Tenecteplase vorbehandelten Patientenarm (6,3 % vs. 3,7 %), wofür die unerwartet niedrige Mortalität im PPCI-Arm und eine deutlich höhere periinterventionelle Thrombooserate verantwortlich gemacht wurden [Van de Werf 2005, persönliche Kommunikation, Lancet 2006, in press].

Anders als für die „facilitation“ mittels TT sind die präliminären klinischen Daten für die Verwendung des GPIIb/IIIa-Blockers Abciximab vor der akuten PCI günstiger:

In der doppelblinden ADMIRAL-Studie [58] (300 Patienten) wurde Abciximab vor dem Legen der Schleusen verabreicht, bei einem Viertel der Patienten sogar noch im Rettungswagen oder in der Notaufnahme. Es kam zu einer signifikanten Verbesserung der angiographischen und klinischen Endpunkte, wobei die Daten in der sehr frühen Behandlungsgruppe am besten waren. Diese Vorteile blieben auch im Langzeit-Follow-up bestehen [59].

In der ACE-Studie [60] (400 Patienten) wurde die Wertigkeit von Abciximab in Hochrisiko-STEMI-Patienten (kardiogener Schock, ausgeprägte Koronarthromben, Hauptstammläsionen, Bifurkationsläsionen) getestet, die in den meisten anderen Studien (außer ADMIRAL) nicht eingeschlossen wurden. Abciximab wurde auch hier vor dem Legen der Schleusen, allerdings erst im Katheterlabor, verabreicht. Der kombinierte primäre Endpunkt (Tod, Reinfarkt, akute Revaskularisation, Schlaganfall nach 30 Tagen) war im Abciximab-Arm signifikant reduziert (4,5 % vs. 10,5 %; $p = 0,023$) und ein früher Rückgang der ST-Streckenhebung ($> 50\%$ nach 30 Minuten) kam signifikant häufiger vor (85 % vs. 68 %; $p = 0,001$). Auch in der ACE-Studie kam es zu einem positiven Langzeiteffekt.

Die zugrundeliegenden Mechanismen für diese positiven Ergebnisse bei frühem Einsatz von Abciximab bei akutem

STEMI (im Sinne einer „facilitated“ PCI) wurden durch die Untersuchung von Surrogatparametern in drei kleineren Studien bestätigt [61–63]: in unserer eigenen ReoPROBRIDGING-Studie [62] wurde Abciximab randomisiert entweder in der Notaufnahme oder unmittelbar am Kathetertisch, vor der ersten Ballondilatation, verabreicht. Der Rückgang der ST-Streckenhebung um mehr als 50 % vom Ausgangswert im EKG unmittelbar vor der akuten Intervention betrug 55 % in der vorbehandelten Gruppe vs. 42 % in der Patientengruppe, die Abciximab erst am Kathetertisch erhielt ($p = 0,005$). Ebenso war der TIMI-3-Fluß im ersten diagnostischen Angiogramm (7 % vs. 29 %; $p = 0,042$) und der korrigierte „TIMI-frame count“ (78,9 vs. 58,4 frames; $p = 0,018$) signifikant zugunsten der frühen Abciximab-Gabe verändert [62].

Diese vorläufigen Ergebnisse sollten durch große prospektive randomisierte Studien (FINESSE, CARESS-Studien) aber noch bestätigt werden, bevor eine „facilitation“ mittels Abciximab als Routinemaßnahme empfohlen werden kann. In den genannten Studien wird auch die „facilitated“ PCI mittels einer Kombination aus Abciximab + TT untersucht. Ergebnisse sind nicht vor 2007 zu erwarten.

Über den Einsatz anderer GPIIb/IIIa-Blocker (Aggrastat: Cutlip et al., TIGER-PA, OnTime-Studien; Integrelin: INTAMI-Studie) vor einer Akut-PCI bei STEMI gibt es derzeit keine ausreichenden klinischen Daten, sondern lediglich Studien, die angiographische Parameter gemessen haben [64–67].

Noch wenig bekannt ist über die Bedeutung des frühen Einsatzes von Clopidogrel (Plavix®) bei Patienten mit akutem STEMI: ein wirksamer Plasmaspiegel von Clopidogrel kann nur unter Anwendung einer Hochdosistherapie (600 mg „loading dose“) nach ca. 2 Stunden erreicht werden [68], während die Wirkung von GPIIb/IIIa-Blockern bereits unmittelbar nach der Bolusgabe einsetzt. Ob die Gabe von Clopidogrel daher alleine ausreicht und den Einsatz von GPIIb/IIIa-Blockern reduzieren hilft, ist ungewiß und wird derzeit in der BRAVE-3-Studie untersucht. In Planung mit Hochdosis Clopidogrel sind die CIPAMI-Studie (600 mg) und die STRETCH-Studie (900 mg).

■ Spezifische antithrombotische Begleitmaßnahmen während der PPCI

Die in den internationalen Richtlinien empfohlene Basistherapie besteht aus Aspirin (250 mg i.v.), Clopidogrel (600 mg „loading dose“ p.o. bei Stentimplantation) sowie unfraktioniertem Heparin (60 U/kg KG als Bolus bei Verabreichung eines GPIIb/IIIa-Blockers bzw. 100 U/kg KG ohne GPIIb/IIIa-Blockade) [2]. Eine Überprüfung der ACT („activated clotting time“) wird besonders bei längeren Prozeduren empfohlen, wenn zusätzliche Bolusgaben des UFH erforderlich werden könnten.

Für die primäre Verwendung von niedermolekularen Heparinen in der PPCI gibt es keine gesicherte Datenlage. Aufgrund der Erkenntnisse der SYNERGY-Studie und einer Übersichtsarbeit bei Patienten mit Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkten könnte allerdings argumentiert werden, daß bei Vorbehand-

lung mit dem niedermolekularen Heparin Enoxaparin ein Wechsel auf unfraktioniertes Heparin ungünstig ist und daher das niedermolekulare Heparin weitergegeben werden sollte [69, 70]. Auch die im Rahmen der ESC-Tagung in München vorgestellte STEEPLE-Studie hat vorteilhafte Effektivitätsdaten bei geringerer Blutungshäufigkeit für das Enoxaparin gegenüber UFH gezeigt (ESC 2005, Hotline-Session).

Ebenso wie für niedermolekulare Heparine ist die primäre Anwendung von direkten Antithrombinen, beispielsweise von Bivalirudin, während der PPCI derzeit nicht gesichert. Die Wertigkeit von Bivalirudin in dieser Indikation wird derzeit in der HORIZON-Studie überprüft.

Wie bereits erwähnt, spielen GPIIb/IIIa-Blocker und hier vor allem Abciximab vermutlich eine wichtige Rolle als adjuvante Therapie bei der PPCI, wobei eine möglichst frühe Gabe von Vorteil sein dürfte. GPIIb/IIIa-Blocker werden heute weltweit in ca. 60–70 % aller PPCIs eingesetzt. Außer in den bereits erwähnten Studien (ADMIRAL, ACE) wurde Abciximab noch in der RAPPORT-Studie [71] und in der ISAR-2-Studie [72] mit Vorteil gegenüber Placebo getestet. Lediglich in der CADILLAC-Studie ergab sich gegenüber der Nichtverwendung kein Unterschied [14]. Allerdings wurden in diese Studie keine Hochrisiko-STEMI-Patienten eingeschlossen, die besonders von der Verwendung eines GPIIb/IIIa-Blockers profitieren. In zwei Metaanalysen aus allen randomisierten Studien, die die Rolle von Abciximab vs. Placebo bei der akuten PCI des STEMI untersuchten, konnte gezeigt werden, daß die zusätzliche Verabreichung des GPIIb/IIIa-Blockers Abciximab das angiographische und klinische Ergebnis nach PPCI signifikant verbessert [73, 74].

■ Verhinderung des „Reperfusionsschadens“ – ein neues Therapieprinzip?

Die Reperfusion selbst kann durch initial ischämiegetriggerte Mechanismen zu einer zusätzlichen Schädigung des Myokards führen. Dieser „Reperfusionsschaden“ wird durch mikrovaskuläre und endotheliale Dysfunktion, durch Bildung freier Sauerstoffradikale und durch Inflammation verursacht und kann zu Reperfusionssarrhythmien, zum „No-reflow“-Phänomen und dem sog. „stunning“ oder „hibernating“ des Myokards mit entsprechenden klinischen Folgen, i.e. einem größeren Infarktareal, Herzinsuffizienz sowie plötzlichem Herztod, führen.

Zur Verhinderung des Reperfusionsschadens wurden freie Radikalfänger, Antioxidantien, Kalziumantagonisten, Neutrophilen-Inhibitoren, Adenosin und Adenosinagonisten, Inhibitoren des Komplementsystems, Stickoxid (nitric oxide, NO), Endothelin-1-Rezeptorantagonisten, ACE-Hemmer, Inhibitoren des Na/H-Austausches sowie anti-apoptische Substanzen untersucht. Die meisten dieser Therapieansätze waren im Tiermodell erfolgreich, was jedoch in klinischen Studien häufig keine Bestätigung fand. Neben der unterschiedlichen Wirkung der Substanzen an Tier und Mensch dürfte hier auch das Studiendesign eine entscheidende Rolle gespielt haben: der Zeitpunkt der Applikation der Substanzen, ein unterschiedlicher Ausbildungsgrad von Kollateralen sowie die Dauer der

Ischämie waren für Erfolg oder Mißerfolg ausschlaggebend [75].

Die zur Zeit vielversprechendsten klinischen Ansätze zur Verhinderung des Reperfusionsschadens sind der C5a-Komplementinhibitor Pexelizumab, der Proteinkinase-C-Inhibitor KAI-9803 sowie das fibrinverwandte Peptid B β _{15–42}.

Pexelizumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der an die C5-Komponente des Komplementsystems bindet und eine akute Entzündungsreaktion reduzieren oder gänzlich verhindern kann. Zwei humane Phase-II-Studien an Patienten mit akutem Myokardinfarkt wurden bereits durchgeführt (COMMA [76], COMPLY [77]). Die Ergebnisse dieser beiden Studien zeigten keinen signifikanten Effekt in bezug auf die Infarktgröße (CK-MB area under the curve) oder den gemeinsamen klinischen Endpunkt (Tod, kardiogener Schock, Schlaganfall oder Herzinsuffizienz). Patienten, die mit Pexelizumab behandelt wurden, hatten aber eine signifikant niedrigere 90- und 180-Tage-Mortalität verglichen mit der Placebogruppe (COMMA [76]). Derzeit wird weltweit eine Studie an Patienten mit akutem STEMI und PPCI durchgeführt, die als Endpunkt die 90-Tage-Mortalität gesetzt hat (APEX-AMI).

KAI-9803 ist ein selektiver kompetitiver Inhibitor der Proteinkinase Cd (PKCd), die eine wichtige Rolle bei der Entstehung des Reperfusionsschadens spielt [78]. In In-vitro-Studien konnte gezeigt werden, daß KAI-9803 die Regeneration des intrazellulären ATP, den physiologischen pH-Wert sowie die strukturelle Integrität positiv beeinflusst und in der Lage ist, Nekrosen und Apoptosen in Myozyten und Endothelzellen zu reduzieren. In-vivo-Experimente an Mäusen, Ratten und Schweinen zeigten eine Besserung der kardialen Wandbewegung und der mikrovaskulären Funktion [78, 79]. In der DELTA-MI-Studie wird der Effekt von KAI-9803 zum ersten Mal am Menschen untersucht.

Das Peptid B β _{15–42} wirkt als kompetitiver Antagonist von Fibrinfragmenten an den VE-Cadherinen der Endothelzellen und verhindert so die Transmigration von Leukozyten. In Rattenmodellen konnte gezeigt werden, daß es die Leukozyteninfiltration und die Infarktgröße und somit auch die Narbenformation an Rattenherzen verringert [80]. Eine erste Anwendungsstudie an Patienten mit STEMI, die einer PPCI unterzogen werden, ist in Planung.

Literatur:

1. Antman EM, Anbe DT, Armstrong P, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner F, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato J, Pearle DL, Sloan MA, Smith SCJ. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction – Executive Summary. *Circulation* 2004; 110: 588–636.
2. Silber S, Albertsson P, Aviles F, Camici PG, Colombo A, Hamm CW, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug J-E, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804–47.

3. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Dennis V, Cokkinos DV, Falk E, Fox KAA, Lengyel DJM, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28–66.
4. Huber K, Pachinger O. Diagnose- und Therapieempfehlungen für das akute Koronarsyndrom mit und ohne ST-Hebung 2005: Implementierung der neuesten internationalen Richtlinien. *J Kardiologie* 2005; 12: 89–97.
5. Huber K, De Caterina R, Kristensen SD, Verheugt FWA, Montalescot G, Badimon

- Maestro L, Van de Werf F. Prehospital reperfusion therapy: a strategy to improve therapeutic outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005; 26: 2063–74.
6. Huber K, Maurer G. Thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Semin Thromb Hemost* 1996; 22: 12–23.
7. Hamm CW. Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS). Teil 2: Akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung. *Z Kardiol* 2004; 93: 324–41.
8. Canto JG, Every NR, Magid DJ, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, French WJ, Tiefenbrunn AJ, Misra VJ, Kiefe CL, Barron HV for The National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. *National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators*. *N Engl J Med* 2000; 342: 1573–80.
9. Zahn R, Schiele R, Schneider S, Gitt A, Wienbergen H, Seidl K, Bossaller C, Buttner HJ, Gottwik M, Altmann E, Rosahl W, Senges J. Decreasing hospital mortality between 1994 and 1998 in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty but not in patients treated with intravenous thrombolysis: Results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Registry and the Myocardial Infarction Registry (MIR). *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2064–71.
10. Corpus RA, House JA, Marso SP, Grantham JA, Huber K, Laster SB, Johnson WL, Daniels WC, Barth CW, Giorgi LV, Rutherford BD. Multivessel percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease and acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 148: 493–500.
11. Wennberg DE, Lucas FL, Siewers AE, Kellett MA, Malenka DJ. Outcomes of percutaneous coronary interventions performed at centers without and with onsite coronary artery bypass graft surgery. *J Am Med Assoc* 2004; 292: 1961–8.
12. Wharton TP, Grines LL, Turco MA, Johnston JD, Souther J, Lew DC, Shaikh AZ, Bilnoski W, Singhi SK, Atay AE, Sinclair N, Shaddinger DE, Barsamian M, Graham M, Boura J, Grines C. Primary angioplasty in acute myocardial infarction at hospitals with no surgery on-site (The PAMI-No SOS Study) versus transfer to surgical centres for primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1943–50.
13. Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A, Brodie BR, Madonna O, Eijgelshoven M, Lansky AJ, O'Neill WW, Morrice MC. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341: 1949–56.
14. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey TD, Turco M, Carroll JD, Rutherford BD, Lansky AJ, for the CADILLAC Investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 346: 957–66.
15. Suryapranata H, Van't Hof AW, Hoorntje JC, De Boer MJ, Zijlstra F. Randomized comparison of coronary stenting with balloon angioplasty in selected patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2502–5.
16. Lemos PA, Saia F, Hofma SH, Daemen J, Ong AT, Arampatzis CA, Hoyer A, McFadden E, Sianos G, Smits PC, Van der Giessen W, De Feyter PJ, Van Domburg RT, Serruys PW. Short- and long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents compared to conventional bare stents for patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 704–8.
17. Stone GW, Webb JG, Cox DA, Brodie B, Qureshi MA, Dulas D, Kalynych A, Turco M, Schultheiss HP, Rutherford BD, Krucoff MW, Gibbons RJ, Lansky AJ, Mehran R, Jones AA. Primary angioplasty in acute myocardial infarction with distal protection of the microcirculation: principle results from the prospective, randomized EMERALD Trial. *J Am Med Assoc* 2005; 293: 1063–72.
18. Von Korn H, Scheinert D, Bruck M, Bremer J, Flachskampf FA, Klinghammer L, Daniel WG, Ludwig H. Initial experience with the Endicor X-sizer thrombectomy device in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *Z Kardiol* 2002; 91: 466–71.
19. Rentrop P, Blanke H, Wiegand V, Karsch KR. Wiedereröffnung verschlossener Kranzgefäße im akuten Infarkt mit Hilfe von Kathetern. *Dtsch Med Wochenschr* 1979; 104: 1401–5.
20. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, Abilgaard U, Pedersen F, Madsen JK, Grande P, Villadsen AB, Kruse LR, Haghfelt T, Lomholt P, Husted SE, Vigholt E, Kjaergard HK, Mortensen LS for the DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 733–42.
21. Aversano T, Aversano LT, Passamani E, Knatterud GL, Terrin ML, Williams DO, Forman SA. Thrombolytic therapy vs. primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction in patients presenting to hospitals without on-site cardiac surgery: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002; 287: 1943–51.
22. Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver WD, Granger C, Simes RJ. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J* 2003; 145: 47–57.
23. 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: 1621–8.
24. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Branny M, Stasek J, Formanek P on behalf of the PRAGUE Study Group Investigators. Long distance transport for primary angioplasty vs. immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial – PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003; 24: 94–104.
25. 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: 823–31.
26. Keely EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet* 2003; 361: 13–20.
27. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, Overlie P, Donohue B, Chelliah N, Timmis GC, Vliestra RE, Strzelecki M, Puchrowicz-Ochocki S, O'Neill WW. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 673–9.
28. Zijlstra F, Hoorntje JC, DeBoer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottenvanger JP, Van't Hof AW, Suryapranata H. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341: 1413–9.
29. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003; 92: 824–6.
30. Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J, Wang Y, Bradley EH, Krumholz HM. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NRM1)-3/4 analysis. *Circulation* 2005; 111: 761–7.
31. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, Cattan S, Boullenger E, Machedout J, Lacroute JM, Cassagnes J, Dissait F, Touboul P for the Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction (CAPTIM) study group. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomized study. *Lancet* 2002; 360: 825–9.
32. Danchin N, Blanchard D, Steg PG, Sauval P, Hanania G, Goldstein P, Cambou JP, Gueret P, Vaur L, Boutalbi Y, Genes N, Lablanche JM and for the USIC 2000 Investigators. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French Nationwide USIC 2000 Registry. *Circulation* 2004; 110: 1909–15.
33. Kalla K, Kozanli I, Unger G, Bonner G, Nürnberg M, Karnik R, Penka M, Slay J, Huber K. Relation of time to treatment and in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Vienna pilot study on mechanical versus medication reperfusion strategies. *Circulation* 2004; 110: III-538 (abstract 2511).
34. Schomig A, Ndrepepa G, Mehilli J, Schwaiger M, Schühlen H, Nekolla S, Pache J, Martinoff S, Bollwein H, Kastrati A. Therapy-dependent influence of time-to-treatment interval on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with coronary artery stenting or thrombolysis. *Circulation* 2003; 108: 1084–8.
35. Zahn R, Schiele R, Gitt AK, Schneider S, Seidl K, Voigtlander T, Gottwik M, Altmann E, Gieseler U, Rosahl W, Wagner S, Senges J. Impact of prehospital delay on mortality in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty and intravenous thrombolysis. *Am Heart J* 2001; 142: 105–11.
36. Zijlstra F, Patel A, Jones M, Grines CL, Ellis S, Garcia E, Grinfeld L, Gibbons RJ, Ribeiro EE, Ribichini F, Granger C, Akhras F, Weaver WD, Simes RJ. Clinical characteristics and outcome of patients with early (< 2 h), intermediate (2–4 h) and late (> 4 h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23: 550–7.
37. 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? *J Am Med Assoc* 2005; 293: 979–86.
38. Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A, Moschi G, Trapani M, Buonamici P, Cerisano G, Bolognese L, Santoro GM. Relation of time to treatment and mortality in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1248–52.
39. Gupta M, Chang WC, Van de Werf F, Granger CB, Midodji W, Barbash G, Pehrson K, Oto A, Toutouzas P, Jansky P, Armstrong PW. International differences in in-hospital revascularization and outcomes following acute myocardial infarction: a multilevel analysis of patients in ASSENT-2. *Eur Heart J* 2003; 24: 1640–50.
40. Strenesand U, Wallentin L. Early revascularization and 1-year survival in 14-day survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *Lancet* 2002; 359: 1805–11.
41. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vazquez N, Blanco J, Alonso-Briaes J, Lopez-Mesa J, Fernandez-Vazquez F, Calvo I, Martinez-Elbal L, San Roman JA, Ramos B. 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: 1045–53.
42. Le May MR, Wells GA, Labinaz M, Davies RF, Turek M, Leddy D, Maloney J, McKibbin T, Quinn B, Beanlands RS, Glover C, Marquis JF, O'Brian R, Williams WL, Higginson LA. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 417–24.
43. Scheller B, Hennen B, Hammer B, Walle J, Hofer C, Hilpert V, Winter H, Nickenig G, Bohm M. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 634–41.
44. Babaev A, Frederick PD, Pasta DJ, Every N, Sichrovsky T, Hochman JS, NRM1 Investigators. Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *J Am Med Assoc* 2005; 294: 448–54.
45. Webb JG, Lowe AM, Sanborn T, White HD, Sleeper LA, Carere RG, Buller C, Wong SC, Boland J, Dzavik V, Porway M, Pate G, Bergman G, Hochman JS. Percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock in the SHOCK trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1380–6.
46. Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A, Moschi G, Trapani M, Dovellini EV, Bolognese L, Santoro GM. Abciximab therapy improves survival in patients with acute myocardial infarction complicated by early cardiogenic shock undergoing coronary artery stent implantation. *Am J Cardiol* 2002; 90: 353–7.
47. Chan AW, Chew DP, Bhatt DL, Moliterno DJ, Topol EJ, Ellis SG. Long-term mortality benefit with the combination of stents and abciximab for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 89: 132–6.
48. Zeymer U, Tebbe U, Weber M, Vohringer HF, Jaksch R, Bischoff KD, Toepel W, Marsalek P, Horn S, Neuhaus KL; ALKK Study Group. Prospective evaluation of early abciximab and primary percutaneous intervention for patients with ST elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results of the REO-SHOCK trial. *J Invasive Cardiol* 2003; 15: 385–9.
49. Fang J, Alderman MH. Revascularization among patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock and impact of ACC/AHA guidelines. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1281–5.
50. Ellis S, Da Silva ER, Heyndrickx G, Talley JD, Cernigliaro C, Steg G, Spaulding C, Nobuyoshi M, Erbel R, Vasanelli C. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 2280–4.
51. Ellis S, Da Silva ER, Spaulding C, Nobuyoshi M, Weiner B, Talley 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: 1046–53.
52. Gershlick AH, Hughes S, Abrams K, Stevens S, Uren N, De Belder MA, Davis J, Pitt M, Alamgir F, Banning A, Baumbach A, Shiu MF, Schofield P, Dawkins K, Henderson RA, Oldroyd K, Stephens-Lloyd A, Wilcox RG. Rescue angioplasty following failed thrombolysis: the REACT trial. *N Engl J Med* 2005; 353: 2758–68.

53. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS for the PACT Investigators. 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. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1954–62.
54. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Goicolea J, Blanco J, Alonso J, Lopez-Mesa J, Diaz-Liera L, Vazques N, Hernandez R, Perez A, Moreu J for the GRACIA-2 Investigators. Primary angioplasty versus facilitated intervention (tenecteplase plus stenting) in patients with ST elevation acute myocardial infarction: final results of the GRACIA-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 289A–290A (abstract 1118-78).
55. Simoons ML, Arnold AE, Betriu A, De Bono DP, Col J, Dougherty FC, Von Essen R, Lambert H, Lubsen J, Meier B. Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: no additional benefit from immediate PTCA. *Lancet* 1988; 1: 197–203.
56. The TIMI Research Group. Immediate vs delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 1988; 260: 2849–58.
57. Topol EJ, Califf RM, George BS, Kereiakes DJ, Abbottsmith CW, Candela RJ, Lee KL, Pitt B, Stack RS, O'Neill WW. A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1987; 317: 581–8.
58. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction (ADMIRAL). *N Engl J Med* 2001; 344: 1895–903.
59. ADMIRAL investigators. Three year duration of benefit from Abciximab in patients receiving stents for acute myocardial infarction in the randomized double-blind ADMIRAL study. *Eur Heart J* 2005; 26: 2520–3.
60. Antoniucci D, Rodriguez A, Hempel A, Valenti R, Migliorini A, Vigo F, Parodi G, Fernandez-Pereira C, Moschi G, Bartorelli A, Santoro GM, Bolognese L, Colombo A. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1879–85.
61. Arntz HR, Schröder J, Schwimmbeck P, Pels K, Witzendichler B, Schultheiss HP, Müller D. Is early prehospital administration of abciximab superior to periprocedural therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and planned percutaneous coronary intervention? Early and late results from the randomized REOMOBILE pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: abstract 1002-79.
62. Gyöngyösi M, Domanovits H, Benzer W, Haugk M, Heinisch B, Sodeck G, Hödl R, Gaul G, Bonner G, Wojta J, Laggner A, Glogar D, Huber K. Use of abciximab prior to primary angioplasty in STEMI results in early recanalization of the infarct-related artery and improved myocardial tissue reperfusion. Results of the Austrian multicenter randomized ReoPro-BRIDGING Study. *Eur Heart J* 2004; 25: 2125–33.
63. Zorman S, Zorman D, Noc M. Effects of abciximab pretreatment in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Am J Cardiol* 2002; 90: 533–6.
64. Cutlip DE, Ricciardi MJ, Ling FS, Carrozza JP Jr, Dua V, Garringer J, Giri S, Caputo RP. Effect of tirofiban before primary angioplasty on initial coronary flow and early ST segment resolution in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 92: 977–80.
65. Lee DP, Herity NA, Hiatt BL, Fearon WF, Rezaee M, Carter AJ, Huston M, Schreiber D, DiBattiste PM, Yeung AC for the Tirofiban Given in the Emergency Room before Primary Angioplasty Investigators. Adjunctive platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition with tirofiban before primary angioplasty improves angiographic outcomes: results of the Tirofiban Given in the Emergency Room before Primary Angioplasty (TIGER-PA) pilot trial. *Circulation* 2003; 107: 1497–501.
66. Van't Hof AW, Ernst N, De Boer MJ, De Winter R, Boersma E, Bunt T, Petronio S, Marcel Gosselink AT, Jap W, Hollak F, Hoornijne JC, Suryapranata H, Dambrink JH, Zijlstra F for the On-TIME study group. Facilitation of primary angioplasty by early start of a glycoprotein 2b/3a inhibitor: results of the ongoing tirofiban in myocardial infarction evaluation (On-TIME) trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 837–46.
67. Zeymer U, Zahn R, Schiele R, Jansen W, Girth E, Gitt A, Seidl K, Schröder R, Schneider S, Senges J. Early eptifibatid improves TIMI 3 patency before primary percutaneous coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction. Results of the randomised INTEGRILIN in Acute Myocardial Infarction (INTAMI) Pilot trial. *Eur Heart J* 2005; 26: 1971–7.
68. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Gawaz M, Neumann FJ, Seyfarth M, Hall D, Braun S, Dirschinger J, Schomig A. Clopidogrel therapy in patients undergoing coronary stenting: value of a high-loading-dose regimen. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55: 436–41.
69. Ferguson JJ, Califf R, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC, Armstrong P, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey, MJ Fry ETA, Gulba D, Guneri S, Gurfinkel EP, Harrington RA, Hochman JS, Kleiman N, Leon MB, Lopez-Sendon J, Pepine CJ, Ruzillo W, Steinhilb SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White HD. Enoxaparin vs. unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *J Am Med Assoc* 2004; 292: 45–54.
70. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman S, Langer A, Blazing MA, Le-Moigen-Amrani A, De Lemos JA, Nessel CC, Harrington RA, Ferguson JJ, Braunwald E, Califf R. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for anti-thrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *J Am Med Assoc* 2004; 292: 89–96.
71. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, Katz S, George BS, Jones AA, Cohen ED, Gainey PC, White HJ, Cheek HB, Moses JW, Moliterno DJ, Efron MB, Topol EJ on behalf of the ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 734–41.
72. Neumann FJ, Blasini R, Schmitt C, Alt E, Dirschinger J, Gawaz M, Kastrati A, Schömig A. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 2695–701.
73. Gödicke J, Flather M, Arntz HR, Mesquita Gabriel H, Grip L, Gyöngyösi M, Huber K, Noc M, Nugara F, Schröder J, Svensson L, Wang D, Zorman S, Montalescot G. Meta-analysis of early versus peri-procedural administration of abciximab for primary angioplasty. *Am Heart J* 2005; 150: 1016.
74. Montalescot G, Borentain M, Payot L, Collet JPH, Thomas D. Early versus late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2004; 292: 362–6.
75. Wang QD, Pernow J, Sjoquist PO, Ryden L. Pharmacological possibilities for protection against myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2002; 55: 25–37.
76. Granger CB, Mahaffey KW, Weaver WD, Theroux P, Hochman JS, Filloon TG, Rollins S, Todaro TG, Nicolau JC, Ruzillo W, Armstrong PW. Pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the COMPLEMENT inhibition in Myocardial infarction treated with Angioplasty (COMMA) trial. *Circulation* 2003; 108: 1184–90.
77. Mahaffey KW, Granger CB, Nicolau JC, Ruzillo W, Weaver WD, Theroux P, Hochman JS, Filloon TG, Mojicik CF, Todaro TG, Armstrong PW for the COMPLY Investigators. Effect of pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to fibrinolysis in acute myocardial infarction: the COMPLEMENT inhibition in myocardial infarction treated with thrombolysis (COMPLY) trial. *Circulation* 2003; 108: 1176–83.
78. Chen L, Hahn H, Wu G, Chen CH, Liron T, Schecktmann D, Cavallaro G, Banci L, Guo Y, Bolli R, Dorn GW 2nd, Mockley-Rosen D. Opposing cardioprotective actions and hyper-trophic effects of dPKC and ePKC. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 11114–9.
79. Inagaki K, Chen L, Ikeno F, Lee FH, Imahashi K, Bouley DM, Rezaee M, Yock PG, Murphy E, Mochly-Rosen D. Inhibition of d-protein kinase C protects against reperfusion injury of the ischemic heart in-vivo. *Circulation* 2003; 2304–7.
80. Petzelbauer P, Zacharowski PA, Miyazaki Y, Friedl P, Wickenhauser G, Castelino FJ, Groger M, Wolff K, Zacharowski K. The fibrin-derived peptide Bbeta15-42 protects the myocardium against ischemia-reperfusion injury. *Nat Med* 2005; 11: 298–304.

ABONNEMENTBESTELLUNG

JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE

Achtung Aktion: Abonnement e-Journal derzeit bis auf Widerruf kostenlos!

 **DAZU HIER KLICKEN**

Hiermit bestelle ich
ein Jahresabonnement
(mindestens 6 Ausgaben)

- als Printversion zum Preis von
€ 60,-*
- als e-Journal (das Gesamt-PDF
erhalte ich per Download zum
Preis von € 60,-)
- als Printversion und e-Journal
zum Preis von € 60,-*

Zutreffendes bitte ankreuzen

* im Ausland zzgl. Versandkosten
Stand 1.1.2012

Name

Anschrift

E-Mail

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
FAX: +43/(0)2231/612 58-10

 **ELEKTRONISCHE BESTELLUNG**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
