

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

Einfluß der Blockade des IIb/IIIa-Glykoprotein-Rezeptors nach koronarer  
Stentimplantation auf die globale und regionale linksventrikuläre Funktion

Sergej Kammerzell

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

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

Prüfer der Dissertation:

1. Honorar-Prof. Dr. F.-J. M. Neumann, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg (schriftl. Beurteilung)
1. apl. Prof. Dr. M. P. Gawaz (mündl. Prüfung)
2. Univ.-Prof. A. Kastrati

Die Dissertation wurde am 27.03.2003 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 28.05.2003 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

|                    |   |                  |
|--------------------|---|------------------|
| <b><u>I.</u></b>   | <b><u>EINLEITUNG .....</u></b>  | <b><u>4</u></b>  |
| 1.                 | ENTWICKLUNG DER KORONAREN BALLONANGIOPLASTIE .....                    | 4                |
| 2.                 | BALLONANGIOPLASTIE IM AKUTEN MYOKARDINFARKT .....                     | 5                |
| <b><u>II.</u></b>  | <b><u>METHODIK.....</u></b>   | <b><u>7</u></b>  |
| 1.                 | PATIENTEN .....   | 7                |
| 2.                 | STUDIENDESIGN.....  | 8                |
| 3.                 | QUANTITATIVE LINKSVENTRIKULÄRE ANGIOGRAPHIE.....                      | 9                |
| 4.                 | ZIELE DER STUDIE.....   | 12               |
| 5.                 | STATISTISCHE AUSWERTUNG .....   | 12               |
| <b><u>III.</u></b> | <b><u>ERGEBNISSE .....</u></b>  | <b><u>13</u></b> |
| 1.                 | RANDOMISIERUNG UND ANGIOGRAPHISCHES FOLLOW-UP .....                   | 13               |
| 2.                 | REGIONALE LINKSVENTRIKULÄRE FUNKTION .....                            | 16               |
| 3.                 | Globale linksventrikuläre Funktion .....                              | 16               |
| 4.                 | ERGEBNISSE DER KLINISCHEN NACHBEOBACHTUNG (30 TAGE FOLLOW-UP) .....   | 23               |
| <b><u>IV.</u></b>  | <b><u>DISKUSSION.....</u></b>   | <b><u>24</u></b> |
| 1.                 | ERHOLUNG DER REGIONALEN UND GLOBALEN LINKSVENTRIKULÄREN FUNKTION..... | 24               |
| 2.                 | KLINISCHE RELEVANZ.....   | 25               |
| 3.                 | POTENTIELLE MECHANISMEN DER WIRKUNG VON ABCIXIMAB.....                | 26               |
| 4.                 | ANDERE GPIIb/IIIa-REZEPTOR-ANTAGONISTEN .....                         | 28               |
| 5.                 | LIMITATIONEN DER STUDIE.....  | 28               |
| 6.                 | BEDEUTUNG DER STUDIE.....   | 29               |
| <b><u>V.</u></b>   | <b><u>ZUSAMMENFASSUNG.....</u></b>                                    | <b><u>30</u></b> |
| <b><u>VI.</u></b>  | <b><u>REFERENZEN.....</u></b>   | <b><u>31</u></b> |

## **ABKÜRZUNGEN**

- PTCA = perkutane transluminale Koronarangioplastie
- Re-PTCA = Wiederholung der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie im Bereich der vorbehandelten Läsion
- CABG = (Coronary Aortic Bypass Graft) Aortokoronares Bypassgefäß
- LAD = (Left Anterior Descending Artery) Ramus interventricularis anterior
- LCx = (Left Circumflex Artery) Ramus circumflexus
- RCA = (Right Coronary Artery) Arteria coronaria dextra
- TIMI = (Thrombolysis in Myocardial Infarction) Koronarflußklassifikation nach der TIMI Research Group [62]
- ACC/AHA = American College of Cardiology / American Heart Association
- SD = Standardabweichung
- EF = (Ejection Fraction) Auswurfraction des linken Ventrikels
- i. E. = Internationale Einheiten
- GPIIb/IIIa = Glykoprotein-IIb/IIIa
- RAO = Right Anterior Oblique
- RWM = Regional Wall Motion
- IWB = Index der Wandbewegung

## I. Einleitung

### 1. Entwicklung der koronaren Ballonangioplastie

Als 1977 Andreas Grüntzig in Zürich die erste perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) [41] gelang, wurde eine neue Ära in der interventionellen Kardiologie eröffnet. Die Weiterentwicklung des Kathetermaterials sowie der Zugangsschleusen, die Schaffung steuerbarer Führungsdrähte, die Verbesserung der Medizintechnik bis hin zur digitalen Bildverarbeitung und die wachsende Erfahrung der Operateure machten die Technik der PTCA sicherer in der Anwendung. Weltweit werden heute weit über 500.000 Angioplastien pro Jahr durchgeführt. Die primäre Erfolgsrate liegt bei über 90 % [5]. Jaques Puel, Ulrich Sigwart und Patrick Serruys begannen 1986 mit der Implantation von ersten koronaren Wallstents, was für die interventionelle Kardiologie einen erneuten Schub bedeutete [73].

Seit Beginn der interventionellen Kardiologie gehören ischämische Ereignisse während oder nach der PTCA zu den ernsthaften Komplikationen dieses Verfahrens [8;19-21;23]. Der akute Gefäßverschluss, der im allgemeinen bereits im Katheterlabor oder innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Intervention eintritt, ist die Hauptursache für Morbidität, Mortalität und erhöhte Folgekosten nach der Angioplastie [26;34;45;52]. In den ersten Jahren der Koronarangioplastie lag die durchschnittliche Inzidenz des akuten Gefäßverschlusses bei bis zu elf Prozent [19;21;66]. Bei Patienten mit multiplen Risikofaktoren wurde sogar von einer Inzidenz bis zu 25 % berichtet [19;21]. Deshalb wurden erhebliche Anstrengungen unternommen, um in diesem Bereich präventive Strategien zu entwickeln.

Mortalität und Morbidität als Folge akuter thrombotischer Ereignisse (nach PTCA) konnten durch die bereits seit Jahren verfügbaren Aggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure [2;33] und Heparin [11;87] zwar gesenkt werden, doch die Forschung nach wirksameren Substanzen wurde fortgesetzt.

Diese Suche führte Coller und Mitarbeiter zur Entwicklung von Abciximab, einem monoklonalen chimärischen monovalenten Antikörperfragment mit der Fähigkeit, durch die Blockade des Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptors (GPIIb/IIIa) die Interaktion zwischen Thrombozyten und Fibrinogen zu hemmen und so die Thrombusbildung zu

verhindern [14]. Untersuchungen mit dem monovalenten Fab-Fragment ergaben eine Dichte der GP-IIb/IIIa-Rezeptoren von 80000 – 100000 pro Thrombozyt [85]. Um die ADP-induzierte Thrombozyten-aggregation nahezu vollständig zu hemmen, reicht eine 80%ige Blockade der Rezeptoren aus [76]. Das Abciximab bindet auch an die Vitronectin- und MAC-1-Rezeptoren der glatten Muskelzellen bzw. neutrophilen Granulozyten und beeinflusst dadurch die Interaktion zwischen diesen Zellen und den Thrombozyten [44].

Neben Abciximab wurden einige weitere Substanzen, mit der Fähigkeit GPIIb/IIIa-Rezeptor zu blockieren, entwickelt. Während Abciximab ein monoklonales Antikörper ist und gentechnisch hergestellt wird [15], zählen andere zu Peptiden (Eptifibatid) [67] oder Tyrosin-Analoga (Tirofiban) [3;25;43] und werden chemisch hergestellt [25].

Die Thrombusbildung ist eine wesentliche Ursache für den akuten Gefäßverschuß [19]. Bei 30-70 % der Patienten nach PTCA werden bei der Autopsie am Ort der Balloninflation Thromben gefunden [38]. Der während einer PTCA mit dem Ballon ausgeübte Druck verursacht oft eine Ruptur des Plaques [86]. Auf die Plaque-Ruptur folgt nicht selten eine Dissektion [19].

## **2. Ballonangioplastie im akuten Myokardinfarkt**

Nach der rechtzeitigen Rekanalisation der verschlossener Koronararterie ist in akutem Myokardinfarkt das Überleben des Herzmuskels vom Grad der Blutperfusion im betroffenen Gefäß abhängig [1;62]. Frühere randomisierte Studien zeigten, daß die PTCA im Hinblick auf die Durchgängigkeit des Infarktgefäßes der Fibrinolyse überlegen ist [39;40;88]. Eine zusätzliche Stabilisierung kann durch die Stentimplantation erzielt werden [18;60].

Eine adäquate Reperfusion wird nach akutem Myokardinfarkt nicht nur durch eine persistierende gute Durchgängigkeit im Bereich des Plaques erreicht. Sie hängt unter anderem auch von der Integrität der distalen Zirkulation ab. Die distale Embolisation von am behandelnden Plaque entstandenen Thrombozyten-Aggregaten [17], die Freisetzung von vasokonstriktorisches Mediatoren aus den Thrombozyten [36;37] und während der Reperfusion freigesetzte Produkte der inflammatorischen Reaktion des Myokards [48;49;51;59] begrenzen die Erholung der

mikrozirkulären Perfusion. Die Wiederherstellung der Perfusion im Infarktgefäß nach der Stentimplantation unterliegt starken interindividuellen Schwankungen [57]. Bei den meisten Patienten verbessert sich die koronare Flußreserve innerhalb von zwei Wochen, bei einigen dagegen fällt der koronare Fluß unter das initial nach der Intervention erreichte Niveau [57]. Die Erholung der mikrovaskulären Perfusion ist eng mit der Erholung der Kontraktion in der Infarkt-Region verbunden und stellt deswegen ein Ziel für pharmakologische Interventionen dar [47;48;57].

Frühere Forschungen an tierexperimentellen Myokardinfarktmodellen zeigten, daß die Thrombozyten den Blutfluß nach der Rekanalisation limitieren [36;37;78]. In einigen klinischen Studien wurden positive Effekte der GPIIb/IIIa-Rezeptor-Blockade auf die Erhaltung der Gefäßdurchgängigkeit nach Interventionen in den Koronargefäßen bereits nachgewiesen und treffen teilweise auch auf Eingriffe im akuten Myokardinfarkt zu [9;13;14;28;29].

In dieser prospektiven randomisierten Studie an Patienten mit Myokardinfarkt wurde die Erholung der Kontraktion in der Infarkt-Region nach der Rekanalisation mit Stentimplantation und periinterventioneller Applikation von GPIIb/IIIa-Rezeptor-Blocker oder Heparin untersucht. Es wurde die Hypothese überprüft, daß Abciximab, verglichen mit Heparin, eine stärkere Erholung der Wandbewegung in der Infarkt-Region 14 Tage und sechs Monate nach der Intervention bewirkt.

## **II. Methodik**

### **1. Patienten**

In die Studie wurden 200 Patienten mit akutem Myokardinfarkt aufgenommen. Bei allen Patienten wurde innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Schmerzsymptomatik eine Revaskularisation mittels PTCA mit Stentimplantation durchgeführt. Als Aufnahmekriterien galten:

- (a) Typische Angina pectoris von mindestens 30 Minuten Dauer
- (b) Indikation für die Stentimplantation im betroffenen Koronargefäß
- (c) Hebung der ST-Strecke von mehr als einem Millimeter in zwei oder mehr benachbarten EKG-Ableitungen
- (d) Erhöhung der Creatinkinase mindestens auf das dreifache des oberen Referenzwertes mit entsprechendem Anstieg des MB-Anteils
- (e) Angiographisch festgestellte Thromben im Bereich der betroffenen Koronararterie

Es wurden Patienten rekrutiert, welche die Kriterien (a) und (b) und zusätzlich mindestens eines der Kriterien (c) bis (e) erfüllten.

Ausschlußkriterien waren fehlende Zustimmung des Patienten, zerebrovaskulares Ereignis in den letzten drei Monaten, anamnestisch bekannte Vaskulitis, chronische Steroidtherapie oder hämorrhagische Diathese, welche die Anwendung der getesteten Substanzen wegen möglicher Komplikationen unmöglich machte.

Die nach den genannten Kriterien geeigneten Patienten wurden nach Einverständniserklärung mit Hilfe von verschlossenen Umschlägen randomisiert. Die Randomisierung wurde vor Beginn der Studie festgelegt. Die Patienten wurden bezüglich der Randomisierungsgruppe nicht informiert, die behandelten Ärzte waren dagegen nicht geblindet.

Die Studie entspricht den Anforderungen der Deklaration von Helsinki und wurde durch die Ethikkommission genehmigt.

## 2. Studiendesign

Vor der Anlage des Herzkatheters bekamen alle 200 Patienten 5000 i. E. Heparin und Aspisol 500 mg intravenös. Nachdem die Entscheidung für einen Stent getroffen wurde, erfolgte die Zuteilung zu einer von zwei Behandlungsgruppen. Personen, die zur Behandlung mit GPIIb/IIIa-Rezeptor-Antagonist randomisiert wurden, erhielten einen intravenösen Bolus von Abciximab (0.25 mg pro Kilogramm des Körpergewichts) mit einer anschließenden Infusion über einen Perfusor (10 µg pro Minute) für zwölf Stunden. Zusätzlich wurden in dieser Gruppe 2500 i. E. Heparin intraarteriell verabreicht. Dieses Schema ist ähnlich dem in der „Abciximab plus Heparin-Standarddosis“-Gruppe der EPILOG-Studie. Patienten mit Myokardinfarkt profitierten in der EPILOG-Studie [29] von der Heparin-Abciximab-Kombination am meisten.

Patienten, die zu alleiniger Behandlung mit Heparin randomisiert wurden („usual care“-Gruppe), erhielten 10000 i. E. Heparin intraarteriell mit anschließender intravenöser Heparin Infusion über einen Perfusor (1000 i. E. pro Stunde) für zwölf Stunden

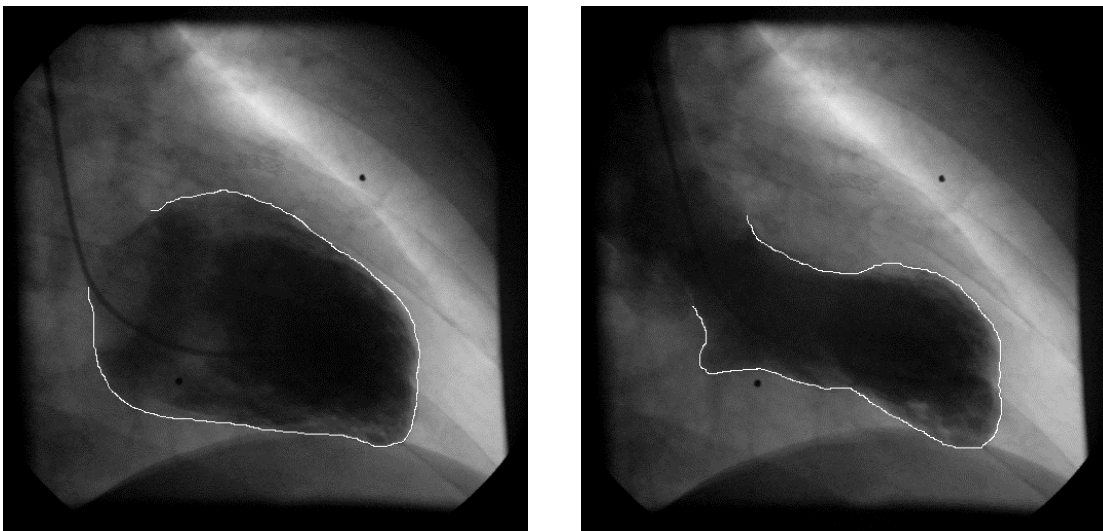
Die Stent-Implantation wurde durchgeführt, wie bei Schömig et al. beschrieben [68;69]. Es wurden fünf verschiedene Stenttypen (Palmaz-Schatz, Multilink, Nir, Pura A und InflowDynamics) verwendet. Falls Residualthromben nach der Stentimplantation zur Verlangsamung des Flusses (TIMI  $\leq$  2) oder Lumeneinengung von über 50% führten, durfte den Patienten der „usual care“-Gruppe Abciximab verabreicht werden. In beiden Gruppen wurde die Schleuse nach Abfall der partiellen Thromboplastinzeit unter 60 Sekunden entfernt. Keine Unterschiede gab es in der postinterventionellen antithrombotischen Therapie. Diese bestand aus Ticlopidin (250 mg/Tag) für vier Wochen und Aspirin (100 mg/Tag) als Dauermedikation.

Nach der Stentimplantation wurde eine Ventrikulographie in 30 RAO-Projektion durchgeführt [6;72]. Bei einigen Patienten mußte der Kreislauf mit Katecholaminen oder intraaortaler Ballon-Pumpe unterstützt werden. In diesen Fällen wurde von einer Ventrikulographie abgesehen. Eine erneute Koronarangiographie mit Ventrikulographie wurde  $14 \pm 1$  Tage und sechs Monate nach der Intervention durchgeführt. Falls indiziert erfolgte auch eine re-PTCA.



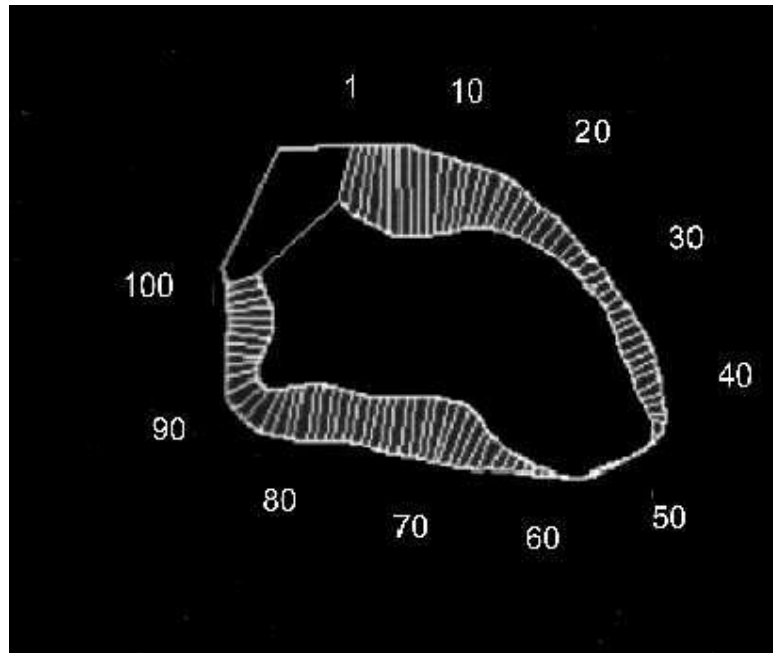
### 3. Quantitative linksventrikuläre Angiographie

Die Filmbilder der linksventrikulärer Angiographie fertigte man auf einer digitalen Herzkatheter-Anlage von „Siemens“ an. Die auf Kompakt-Discs archivierten Bilder wurden mit Hilfe von MEDIS (Medical Imaging Systems) analysiert. Die Auswertung erfolgte ohne Kenntnis über klinische Daten und die Therapie-Gruppe (Abciximab oder „usual care“). Die globale linksventrikuläre Ejectionfraktion wurde mit der „area-length“-Methode [65] bestimmt. Um die regionale linksventrikuläre Wandbewegung zu quantifizieren, wurde die „centerline“-Methode [42;57;71] angewandt. Dazu wird in der Mitte zwischen der enddiastolischen und endsystolischen Kontur (Abbildung 1) eine Zentrallinie (Centerline) konstruiert.



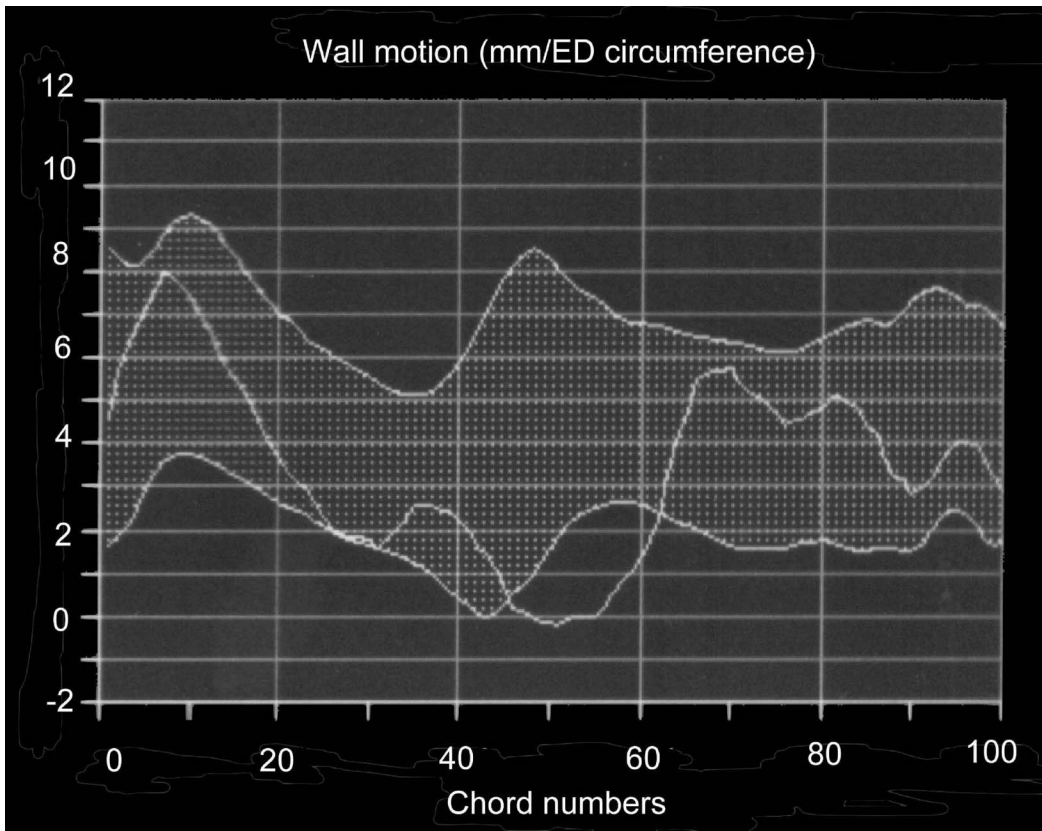
**Abbildung 1:** Demonstration der manuellen Konturfindung.

Senkrecht dazu werden 100 Verbindungslinien (Chords) erstellt, die jeweils die enddiastolische und die endsystolische Kontur verbinden (Abbildung 2).

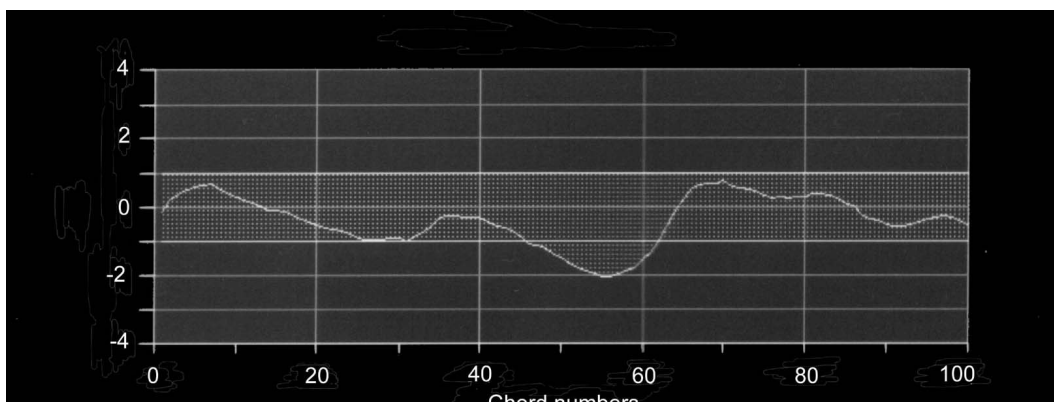


**Abbildung 2:** Zwischen der endsystolischen und der enddiastolischen Kontur wurden 100 Linien (Chords) aufgebaut, die Hypokinesie ist im Bereich der Apex deutlich sichtbar.

Die Länge jedes Chords ( $c$ ) wird in mm gemessen und stellt die absolute regionale Wandbewegung an diesem Punkt dar. Um die so ermittelten Werte trotz verschiedener Größe des Herzen einzelner Patienten vergleichbar zu machen, wird durch die Länge der enddiastolischen Kontur dividiert. Der resultierende Wert ( $M_c$ ) wird „normalized wall motion“ (Abbildung 3) genannt [71] und mit dem Mittelwert einer Normalpopulation für diesen Chord ( $N_c$ ) verglichen. Das Ergebnis ( $Z$ ) gibt man in Standardabweichungen an, wobei negative Werte eine Hypokinesie repräsentieren [7;71;84]:  $Z_c = (M_c - N_c) / SD_c$ . Trägt man auf einer Achse die Standardabweichung und auf der anderen die Chord-Nummer ein, ergibt sich eine Kurve wie in der Abbildung 4.



**Abbildung 3:** „Normalized wall motion“ ausgedrückt in Millimetern durch die Länge der enddiastolischen Kontur.



**Abbildung 4:** Wandbewegung ausgedrückt in Standardabweichung.

Um die Ausdehnung der Hypokinesie im betroffenen Bereich zu bestimmen, wurden die Linien, an denen die Kontraktion unter einer Standardabweichung von der Norm lag, addiert (Chords-Zahl). Um im hypokinetischen Bereich die durchschnittliche Wandbewegung pro Chord (SD/Chord) oder „Index der Wandbewegung“ (IWB) zu ermitteln, wurde die Fläche zwischen der Nulllinie und der Kurve („area“) durch die Chords-Zahl dividiert.

#### **4. Ziele der Studie**

Das primäre Ziel der Studie war, die Entwicklung des Index der Wandbewegung in den beiden Gruppen im Zeitraum zwischen Akutereignis und 14 Tage sowie sechs Monate danach zu untersuchen. Neben IWB wurden auch die globale linksventrikuläre Auswurfraction (EF) und die Zahl der hypokinetischen Chords verglichen.

Das sekundäre Ziel war der klinische Verlauf innerhalb von 30 Tagen nach Behandlung. Verglichen wurden folgende kardiale Ereignisse:

- Tod durch eine kardiale Ursache
- Re-Infarkt
- Re-Intervention im gleichen Gefäß

Die Nachbeobachtungszeit (Follow-up) betrug 30 Tage. Währenddessen wurden EKG (neue ST-Veränderungen), Kreatinkinase (erneuter Anstieg um mehr als 50%) und Auftreten von typischen pectanginösen Beschwerden kontrolliert. Diagnose eines Re-Infarktes wurde gestellt, wenn mindestens zwei der genannten Kriterien erfüllt waren.

#### **5. Statistische Auswertung**

Alle Daten wurden auf der „Intention-to-treat“-Basis analysiert. Diskrete Variablen wurden einer Prüfung durch den Fisher-Test unterzogen. Ergebnisse der kontinuierlichen Variablen dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung wurden mit dem t-Test für gepaarte und ungepaarte Proben überprüft. Ab einem p-Wert von weniger als 0.05 wurden die Ergebnisse als signifikant gewertet.

### **III. Ergebnisse**

#### **1. Randomisierung und angiographisches Follow-up**

Die Studie schließt insgesamt 200 Personen ein. Zur Behandlung mit Heparin (Kontrollgruppe) wurden 98 und zur Behandlung mit Abciximab plus Heparin (Abciximabgruppe) 102 Patienten randomisiert. Beide Gruppen waren vor der Aufnahme in die Studie im Bezug auf die demographischen, klinischen und angiographischen Kriterien homogen (Tabelle 2).

Bei vier Patienten war die Stentimplantation aus technischen Gründen nicht möglich. Dabei konnte man das Infarktgefäß nicht rekanalisieren oder eine längere Dissektion nicht durch einen Stent decken. Bei zehn Patienten der Kontrollgruppe kam es nach erfolgreicher Stentimplantation zur Bildung großer Residualthromben mit Flußbeeinträchtigung, darunter vier Mal ein Fluß von TIMI-Grad 2. Allen Patienten mit Residualthromben wurde zusätzlich Abciximab verabreicht, was in acht Fällen zu vollständiger Auflösung der Gerinnsel führte. Dagegen wurden Residualthromben oder TIMI-Fluß 2 und weniger bei den mit Abciximab behandelten Patienten nicht beobachtet.

Bei vier Patienten mit mißlungener Stentimplantation und 13 Patienten mit instabilem Kreislauf wurde keine Ventrikulographie angefertigt. In zwölf Fällen wurde nach der erfolgreichen Stentimplantation keine 14-Tage Herzkatheter-Untersuchung durchgeführt. Die Ursache dafür war bei sechs Patienten der Tod, bei einem Patienten eine schwere periphere arterielle Verschlusskrankheit. Ein Patient der Abciximab-Gruppe mußte sich trotz erfolgreicher Rekanalisation im rechten Koronargefäß aufgrund von Hauptstammstenose der linken Koronararterie einer Bypass-Operation unterziehen. Die erneute Untersuchung wurde von vier Patienten nach komplikationslosem Verlauf verweigert. Bei 20 Patienten war wegen verschiedener Störungen wie Extrasystolen, Bewegung des Zwerchfells oder Mangel an Kontrastmittel mindestens eine der Ventrikulographien nicht verwertbar.

Beide (akut und 14-Tage) Ventrikulographien waren insgesamt in 151 Fällen gelungen. Bei 107 dieser Patienten konnte eine verwertbare Ventrikulographie auch sechs Monate nach dem Akutereignis erhoben werden. Von den fehlenden 44 Untersuchungen wurde der überwiegende Teil verweigert. Manche Fälle konnten

nicht vervollständigt werden, weil die Patienten nicht im Großraum München lebten oder zwischenzeitlich ihren Wohnort wechselten. Genaue Daten darüber liegen nicht vor, unter anderem, weil der klinische Verlauf lediglich 30 Tage nach der Intervention beobachtet wurde.

Alle fehlenden Untersuchungen werden in der Tabelle 1 präsentiert. Statistisch gesehen gab es zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Rate der linksventrikulären Angiographie ( $p>0.5$ ). Die Verteilung der Ursachen für die nicht stattgehabte Untersuchungen ist ebenfalls gleich ( $p>0.6$ ).

|  | Abciximab<br>(n=102) | Usual Care<br>(n=98) |
|--|----------------------|----------------------|
| Mißlungene Intervention                        | 2                    | 2                    |
| Tod während Follow-up                          | 2                    | 4                    |
| Kreislaufinstabilität                          | 4                    | 9                    |
| Andere Ursache                                 | 4                    | 2                    |
| Nicht verwertbare Ventrikulographie            | 11                   | 9                    |
| <b>Insgesamt für die 14-Tage Untersuchung</b>  | <b>23</b>            | <b>26</b>            |
| <b>Insgesamt für die 6-Monate Untersuchung</b> | <b>18</b>            | <b>26</b>            |

**Tabelle 1:** Übersicht der Ursachen für nicht stattgehabte Untersuchungen.

|                                    | Abciximab<br>(n=102) | Usual Care<br>(n=98) | p-value |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|---------|
| Alter                              | 60.6±10.7            | 60.2±11.7            | 0.79    |
| Frauen                             | 24                   | 22                   | 0.87    |
| Raucher                            | 61                   | 47                   | 0.12    |
| Hypercholesterinämie               | 65                   | 62                   | 0.46    |
| Hypertonie                         | 62                   | 63                   | 0.66    |
| Diabetes mellitus                  | 14                   | 13                   | 1       |
| Mehrgefäßerkrankung                | 66                   | 57                   | 0.42    |
| Z. n. Bypass-OP in der Anamnese    | 2                    | 6                    | 0.16    |
| Z. n. PTCA in der Anamnese         | 6                    | 7                    | 0.78    |
| Lyse vor der PTCA                  | 18                   | 20                   | 0.72    |
| TIMI-Fluß 0/1                      | 74                   | 74                   | 0.75    |
| EKG-Veränderungen                  | 77                   | 67                   | 0.34    |
| Creatinkinase (U/l)                | 1095±1036            | 964±867              | 0.34    |
| Zeitintervall vor der Intervention |                      |                      | 0.97    |
| < 6 Stunden                        | 40                   | 36                   |         |
| 6-12 Stunden                       | 25                   | 24                   |         |
| 12-24 Stunden                      | 19                   | 18                   |         |
| 24-48 Stunden                      | 18                   | 20                   |         |
| Killip-Klassifikation              |                      |                      | 0.88    |
| I                                  | 83                   | 79                   |         |
| II                                 | 10                   | 8                    |         |
| III                                | 3                    | 5                    |         |
| IV                                 | 6                    | 6                    |         |
| Betroffenes Gefäß                  |                      |                      | 0.33    |
| LAD                                | 42                   | 31                   |         |
| LCX                                | 17                   | 24                   |         |
| RCA                                | 41                   | 39                   |         |
| Bypass                             | 2                    | 4                    |         |

**Tabelle 2:** Demographische, klinische und angiographische Merkmale vor der Aufnahme in die Studie.

## **2. Regionale linksventrikuläre Funktion**

Unmittelbar nach der Rekanalisation des Infarktgefäßes waren sowohl die globale als auch die regionale linksventrikuläre Funktion in den beiden Therapiegruppen ähnlich (Tabellen 3 und 4; Abbildungen 5, 6 und 7). Nach zwei Wochen war die Erholung der lokalen linksventrikulären Funktion im Bereich des betroffenen Gefäßes, gemessen am Index der Wandbewegung ( $\Delta$  IWB) oder der Zahl der Chords mit Hypokinesie ( $\Delta$  Chords), signifikant höher bei den Patienten der Abciximab-Gruppe als der „Usual Care“-Gruppe. Nach sechs Monaten wurden zwar keine Unterschiede in der Änderung der Chords-Zahl festgestellt ( $p > 0.3$ ), die Änderung des Wandbewegungsindex war dagegen in der Abciximab-Gruppe immer noch deutlich signifikant höher (Tabelle 4; Abbildung 9). Die absoluten Werte (IWB und Chords) waren in der 14-Tage-Koronarangiographie ebenfalls in der Abciximab-Gruppe signifikant besser (Tabelle 3; Abbildungen 5 und 6). Nach sechs Monaten konnte man zwar bei den absoluten Werten einen Trend beobachten, die durchgeführten statistischen Tests zeigten dabei keine Signifikanz (Tabelle 4; Abbildungen 8 und 10).

## **3. Globale linksventrikuläre Funktion**

Was die globale Auswurffraktion betrifft, fanden wir nach 14 Tagen signifikant bessere Erholung ( $\Delta$  EF) und auch signifikant höhere Auswurffraktion in der Abciximab-Gruppe (Tabelle 3; Abbildung 7). Nach sechs Monaten zeigten beide Therapie-Gruppen bezüglich der Auswurffraktion keine Unterschiede (Tabelle 4; Abbildung 11).

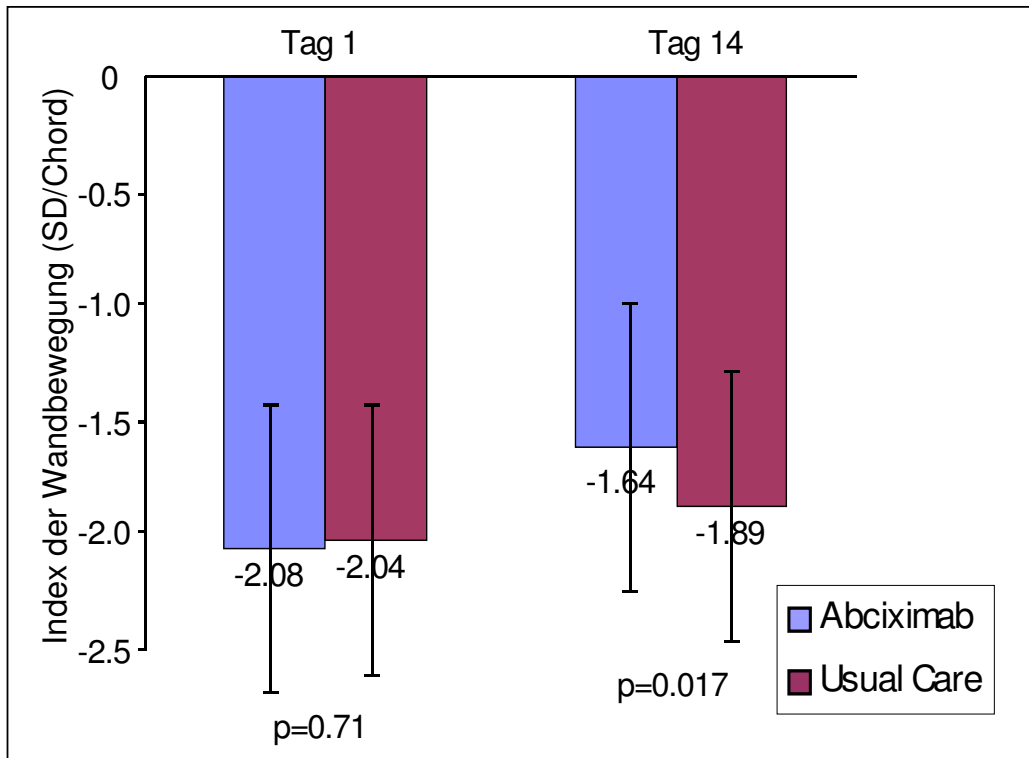


|                                     | Abciximab<br>n=79 | Usual Care<br>n=72 | p-Wert |
|-------------------------------------|-------------------|--------------------|--------|
| <b>Sofort nach der Intervention</b> |                   |                    |        |
| Index der Wandbewegung (SD/Chord)   | -2.08±0.64        | -2.04±0.57         | 0.71   |
| Chords (n)                          | 32±20             | 32±20              | 0.77   |
| Auswurffraktion %                   | 55.7±12.4         | 53.5±13.5          | 0.3    |
| <b>14-Tage-Ventrikulographie</b>    |                   |                    |        |
| Index der Wandbewegung (SD/Chord)   | -1.64±0.69        | -1.89±0.59         | 0.017  |
| Chords (n)                          | 17±18             | 25±19              | 0.016  |
| Auswurffraktion %                   | 62.2±13.2         | 55.9±12.6          | 0.003  |
| <b>Veränderung</b>                  |                   |                    |        |
| Δ Index der Wandbewegung (SD/Chord) | 0.44±0.67         | 0.15±0.64          | 0.007  |
| Δ Chords (n)                        | -14±18            | -8±18              | 0.026  |
| Δ Auswurffraktion %                 | 6.6±11.9          | 2.4±13.2           | 0.042  |

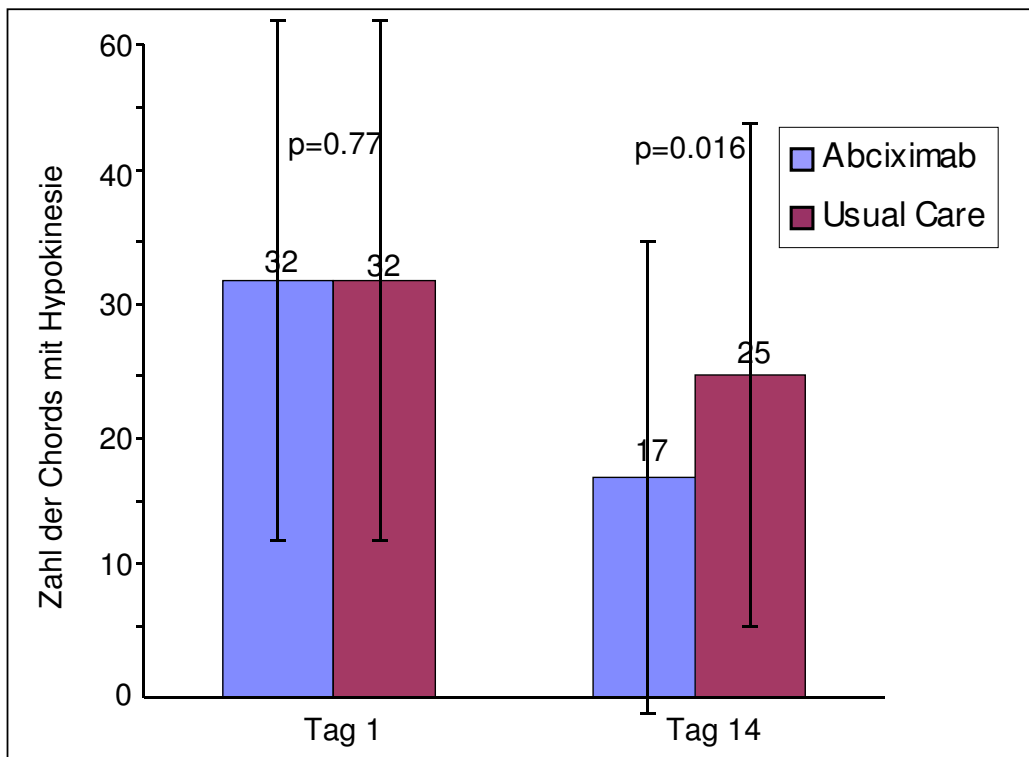
**Tabelle 3:** Datenvergleich zwischen Tag 1 und Tag 14 (jeweils Mittelwert ± Standardabweichung).

|                                     | Abciximab<br>n=61 | Usual Care<br>n=46 | p-Wert |
|-------------------------------------|-------------------|--------------------|--------|
| <b>Sofort nach der Intervention</b> |                   |                    |        |
| Index der Wandbewegung (SD/Chord)   | -2.03±0.61        | -1.93±0.52         | 0.384  |
| Chords (n)                          | 31±20             | 30±19              | 0.778  |
| Auswurffraktion %                   | 55.6±12.0         | 54.4±13.6          | 0.637  |
| <b>6-Monate-Ventrikulographie</b>   |                   |                    |        |
| Index der Wandbewegung (SD/Chord)   | -1.61±0.63        | -1.84±0.61         | 0.056  |
| Chords (n)                          | 19±21             | 21±20              | 0.571  |
| Auswurffraktion %                   | 58.6±13.1         | 56.9±14.5          | 0.515  |
| <b>Veränderung</b>                  |                   |                    |        |
| Δ Index der Wandbewegung (SD/Chord) | 0.42±0.66         | 0.09±0.60          | 0.008  |
| Δ Chords (n)                        | -12±20            | -9±18              | 0.363  |
| Δ Auswurffraktion %                 | 3.1±12.5          | 2.5±12.4           | 0.812  |

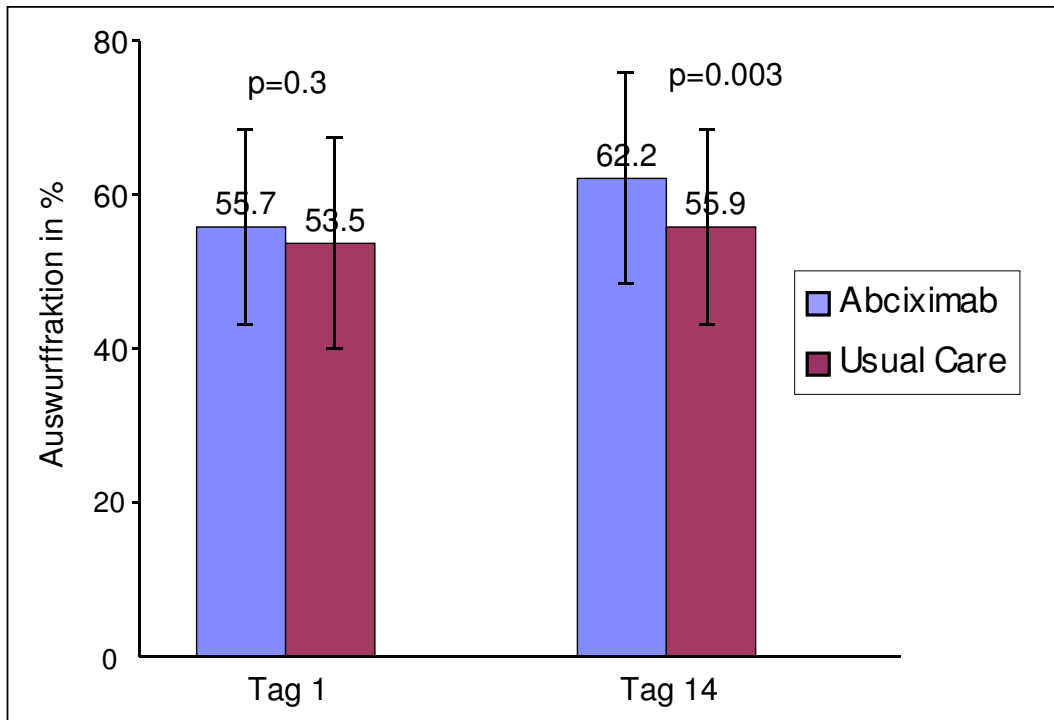
**Tabelle 4:** Datenvergleich zwischen Tag 1 und sechs Monate danach (jeweils Mittelwert ± Standardabweichung).



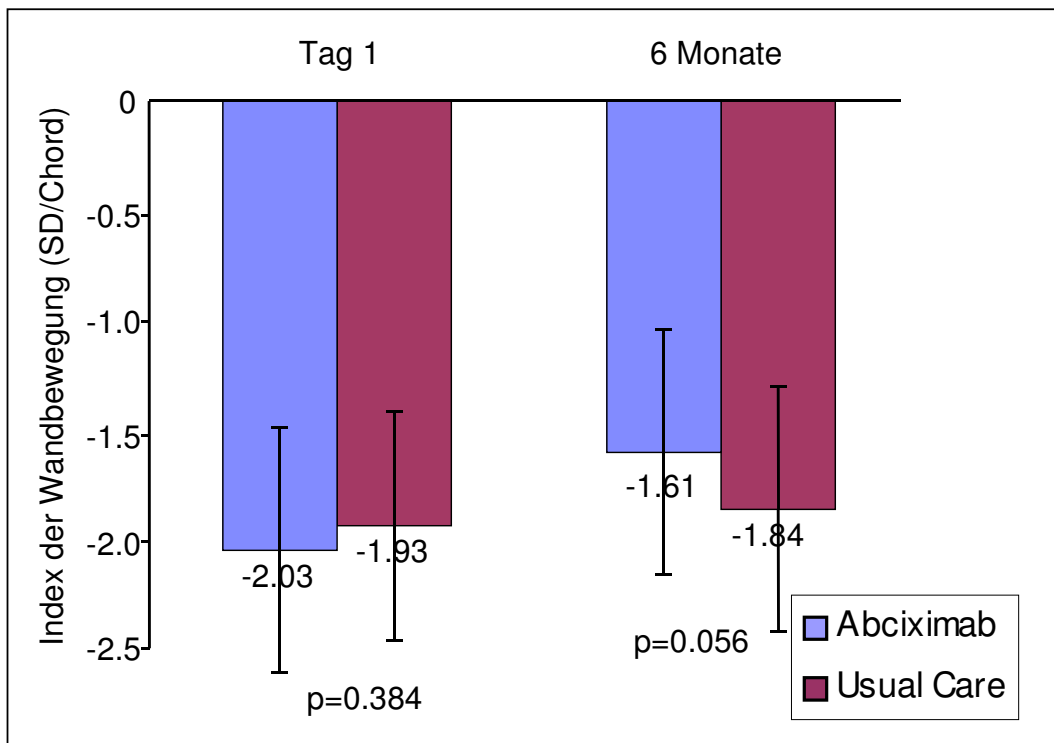
**Abbildung 5:** Vergleich des Index der Wandbewegung Tag 1 und Tag 14.



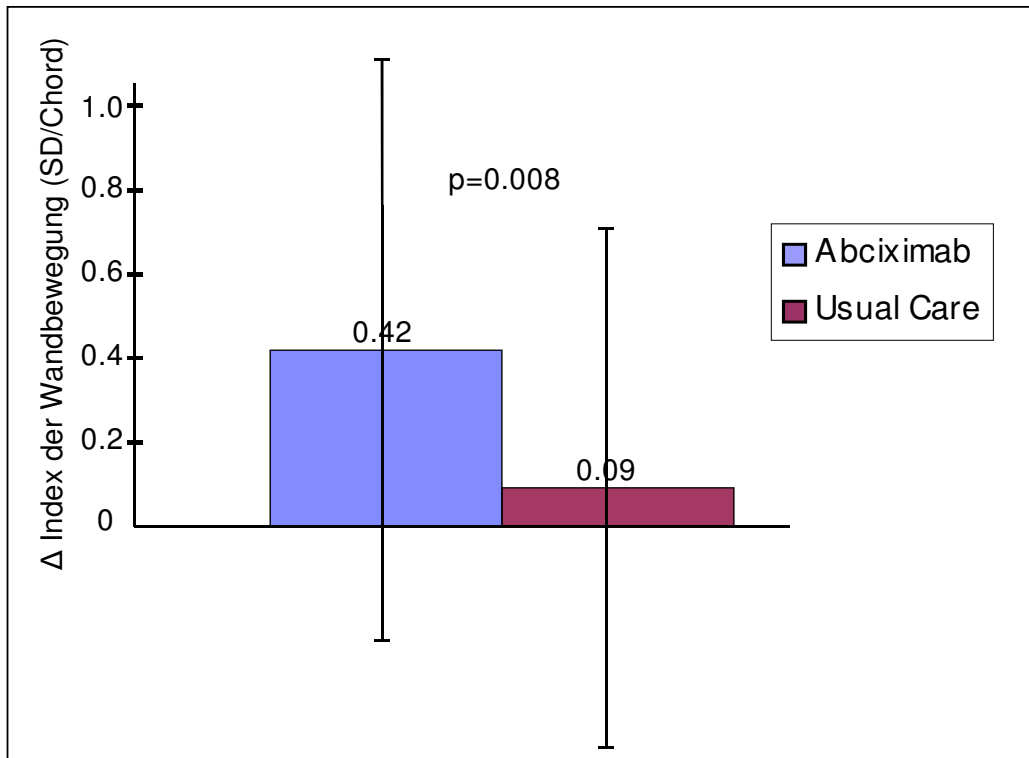
**Abbildung 6:** Zahl der hypokinetischen Chords Tag 1 und Tag 14.



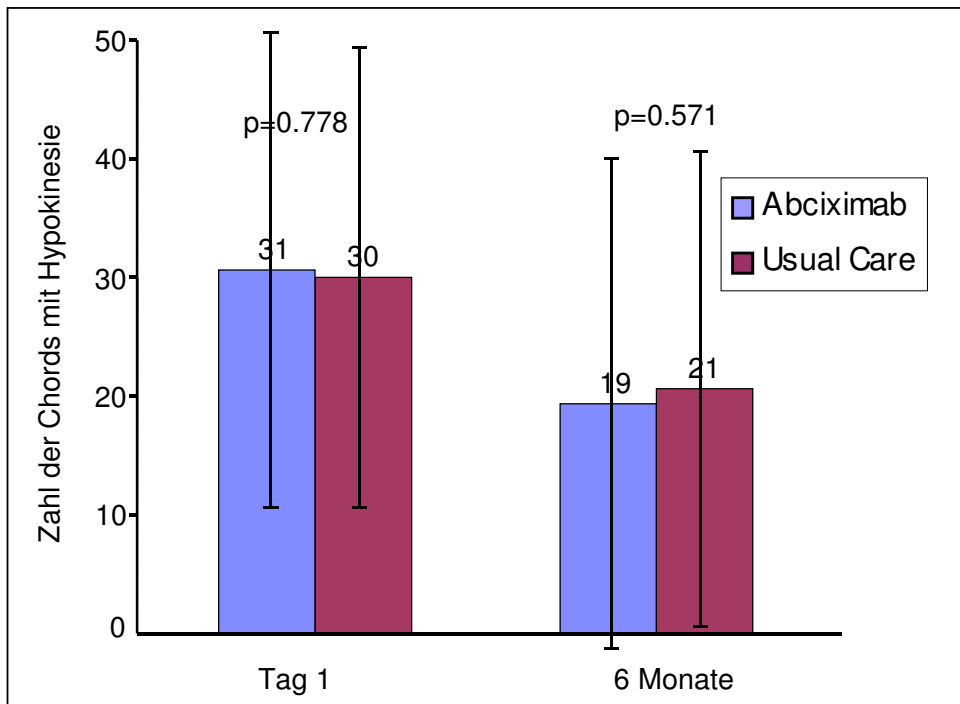
**Abbildung 7:** Anstieg der Auswurfraction innerhalb der ersten zwei Wochen nach der Intervention.



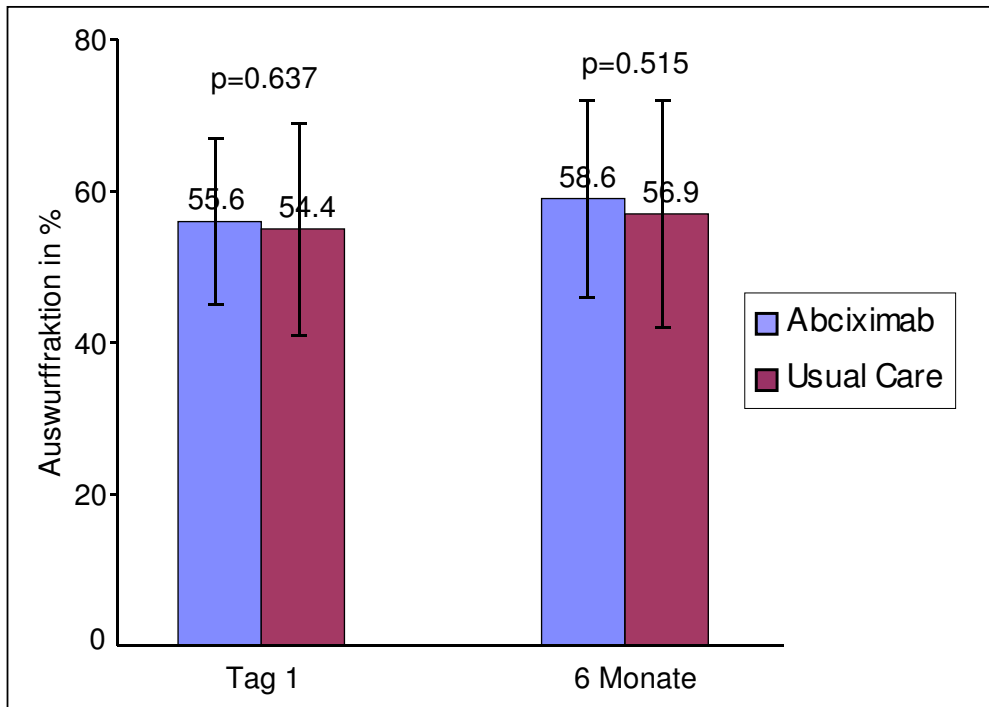
**Abbildung 8:** Vergleich des Index der Wandbewegung Tag 1 und 6 Monate nach der Intervention.



**Abbildung 9:** Δ Index der Wandbewegung war auch 6 Monate nach der Intervention in der Abciximab-Gruppe deutlich höher



**Abbildung 10:** Zahl der hypokinetischen Chords Tag 1 und 6 Monate nach der Intervention.



**Abbildung 11:** Anstieg der Auswurfraction innerhalb der sechs Monate nach der Intervention.

#### 4. Ergebnisse der klinischen Nachbeobachtung (30 Tage Follow-up)

Der klinische 30-Tage-Follow-up war bei allen 200 Patienten komplett. Sechs Patienten (davon zwei aus der Abciximab-Gruppe) starben in diesem Zeitraum am kardialen Pumpversagen. Nach 14 Tagen zeigte die Angiographie in beiden Gruppen offene Stents. Bei vier Patienten der Usual-Care-Gruppe war aber eine Re-Intervention mit Implantation von zusätzlichen Stents im Bereich der primären Infarkt-Läsion notwendig. Ein Patient dieser Gruppe bekam trotz guter angiographischer Ergebnisse in der 14-Tage-Koronarangiographie einen nicht tödlichen Re-Infarkt am 28. Tag nach der Intervention. Die Tabelle 5 gibt eine Übersicht über kardiale Ereignisse. Diese waren in der Usual-Care-Gruppe signifikant häufiger. Eine Bluttransfusion wegen Blutung an der Punktionsstelle war bei drei mit Abciximab behandelten Patienten notwendig. Sechs Patienten, die Standardtherapie erhielten, mußten aus dem gleichen Grund ebenfalls transfundiert werden (Tabelle 5).

|                           | Abciximab<br>n=102 | Usual Care<br>n=98 | p-Wert | Odds Ratio<br>(95%-CI) |
|---------------------------|--------------------|--------------------|--------|------------------------|
| Alle kardialen Ereignisse | 2                  | 9                  | 0.031  | 0.20 (0.04-0.94)       |
| Tod                       | 2                  | 4                  | 0.44   | 0.47 (0.08-2.93)       |
| Re-Infarkt                | 0                  | 1                  | 0.49   | 0 (0-18.3)             |
| Re-PTCA                   | 0                  | 4                  | 0.056  | 0 (0-1.05)             |
| Bluttransfusion           | 3                  | 6                  | 0.32   | 0.47 (0.11-1.91)       |

**Tabelle 5:** Übersicht über kardiale Ereignisse und transfusionsbedürftige Blutungen.

## **IV. Diskussion**

Verschiedene Studien zeigten bereits, daß Abciximab einen akuten Gefäßverschluß nach perkutaner Revaskularisation effektiv verhindern kann. Insbesondere gilt das für Hochrisiko-Intervention bei komplexer Läsion oder instabiler Angina pectoris [9;28;29]. Die EPIC-Studie zeigte außerdem eine deutliche Reduktion von erneuten kardialen Ereignissen bei Hochrisikopatienten während der folgenden sechs Monate nach der Intervention [79]. Die Ursachen für die guten Langzeitergebnisse sind nicht eindeutig geklärt. Möglicherweise besitzt das Abciximab die Fähigkeit, der Entwicklung einer Restenose entgegen zu wirken [80]. Andererseits könnte es durch eine Verbesserung der Mikroperfusion die Erholung des beschädigten Myokardareals begünstigen [82].

Diese prospektive randomisierte Studie erbrachte Beweise dafür, daß die Applikation des Abciximabs während der Intervention in akutem Myokardinfarkt, verglichen mit Heparin, eine bessere Erholung der globalen linksventrikulären Funktion und der regionalen Wandbewegung erreichen läßt.

### **1. Erholung der regionalen und globalen linksventrikulären Funktion**

Frühere klinische Studien zeigten eine enge Relation zwischen Verbesserung der Perfusion und der Erholung der Kontraktion in der Infarkt-Region [47-49;57]. Daß die Perfusion nach der Applikation von Abciximab auch tatsächlich besser ist, wies R. Huppmann im gleichen Patientenkollektiv nach. Er verglich den maximalen Papaverininduzierten Fluß (gemessen mit dem „Doppler FloWire“ [24]) nach der ersten Intervention und 14 Tage später. Dabei war der Fluß im Infarktgefäß zwei Wochen nach dem Akutereignis bei den Patienten der Abciximab-Gruppe signifikant höher [46]. Die Tatsache, daß in der Abciximab-Gruppe eine geringere Abweichung des Wandbewegungsindizes von der Norm festgestellt wurde, unterstreicht die funktionelle Bedeutung des koronaren Flows auf die regionale Wandbewegung [57]. Wie meine Ergebnisse zeigen, läßt sich diese positive Wirkung sogar sechs Monate nach der Intervention immer noch feststellen. Zwar liegt zu diesem Zeitpunkt der Wandbewegungsindex an der Signifikanzgrenze ( $p=0.056$ ), die Änderung des



Wandbewegungsindizes ( $\Delta$  IWB) ist aber im Vergleich zu der Heparin-Gruppe signifikant besser ( $p=0.008$ ).

Der bessere Wandbewegungsindex und die kleinere Ausdehnung der lokalen Hypokinesie (geringere Zahl der hypokinetischen Chords) bedeuten eine stärkere Erholung der linksventrikulären Funktion im Infarktareal bei den Patienten, denen Abciximab verabreicht wurde. Eine bessere Ventrikelfunktion im Infarktareal führt wiederum dazu, daß in der Abciximab-Gruppe nach 14 Tagen eine höhere globale Auswurfraction gemessen wird. Die genannten Ergebnisse unterstreichen die wichtige Wirkung, welche die periinterventionelle Behandlung mit Abciximab auf die Erholung der Funktion des geschädigten Myokards ausübt.

## **2. Klinische Relevanz**

Obwohl die Studie primär nicht dafür konzipiert war, den Einfluß der zwei verschiedenen Behandlungsmethoden auf den klinischen Verlauf darzustellen, waren ungünstige kardiale Ereignisse in der Abciximab-Gruppe signifikant seltener als in der Heparin-Gruppe. Die Differenz wurde durch die Todesrate und die Zahl der Reinterventionen im Infarktgefäß erreicht. Diese Aspekte müssen noch in größeren Studien bestätigt werden. Trotzdem sprechen die vorliegenden Ergebnisse für die Gabe von Abciximab bei Stentimplantation im akuten Myokardinfarkt. Die linksventrikuläre Funktion ist nicht nur ein für die Überlebensdauer stark relevanter Parameter, sondern auch ein Faktor, der maßgebend die Morbidität und die Lebensqualität bestimmt [83]. Das klinische Ergebnis korreliert hier mit den Ergebnissen der EPIC- und EPILOG-Studien [28;29], die allerdings nicht gezielt Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt betrachteten.

### **3. Potentielle Mechanismen der Wirkung von Abciximab.**

Für die positive Wirkung der GPIIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten auf die Erholung der linksventrikulären Funktion im Infarktareal können verschiedene Mechanismen von Bedeutung sein. Durch die starke Rezeptoraffinität kann die Behandlung mit Abciximab zu einer ausgeprägten Desintegration des Thrombus führen. Das würde die distale Mikroembolisation durch Fragmente des Thrombus mildern [13]. Diese Interpretation wird durch die Beobachtung untermauert, daß sich die großen Residualthromben in der Heparin-Gruppe in acht von zehn Fällen nach der Gabe von Abciximab zurückbildeten. Im übrigen wird dem Plättchen-Thrombus in mehreren Publikationen eine Schlüsselrolle in der Entwicklung der Restenose zugeschrieben [13;54;70;79].

Schwartz [70] und Miller [54] beschrieben in Tiermodellen die Chronologie der „in-stent“-Restenose als frühzeitige Thrombose, nachfolgende Endothelisation des Thrombus mit Infiltration durch Lymphozyten und Monozyten und schließlich Migration von glatten Muskelzellen in den Thrombus mit anschließender Proliferation. Unter anderem wird das beschriebene Zusammenspiel über die GPIIb/IIIa- und Vitronectin-Rezeptoren vermittelt [50]. Liganden, die diese Rezeptoren blockieren können die Entwicklung der Restenose beeinflussen [31;79]. Die GPIIb/IIIa-Rezeptor-Blockade interferiert durch die Hemmung der Interaktion mit dem Vitronectin-Rezeptor des Endothels mit der Bindung der Thrombozyten an das stimulierte Endothel [35]. Diese Interaktion kann einen wichtigen Mechanismus für prokoagulatorische, vasokonstriktorische und inflammatorische Antwort (die Sensibilisierung der Leukozyten inklusive) repräsentieren [32;56;58;61]. Aufgrund seiner Kreuzreaktivität zwischen Vitronectin-Rezeptor und Mac-1-Rezeptor der Leukozyten kann Abciximab als ein Inhibitor der Interaktionen zwischen Thrombozyten, Endothelzellen und Leukozyten fungieren [13;74]. Durch die Ergebnisse aus Tierexperimenten unterstützt, kann man spekulieren, daß dieser Mechanismus zu den positiven Effekten des Abciximabs am meisten beisteuert [27].

Gegen die Annahme, daß Abciximab die Restenose-Rate verringert sprechen jedoch Ergebnisse der ERASER-Studie [31]. Dort konnte sechs Monate nach der Intervention kein Unterschied im Gefäßdurchmesser zwischen Abciximab und Placebo festgestellt werden. Wobei man bei der Größe der Studie (225 Patienten,

davon nur 1/3 mit Placebo behandelt und 2/3 mit Abciximab [31]) nicht von einem endgültigen Ergebnis sprechen kann.

Bisher konnte eine Reduktion der Restenoserate durch Abciximab nicht überzeugend gezeigt werden. Ohnehin kommt ein solcher Effekt nicht als Erklärung für die in dieser Arbeit erhobenen Befunde in Betracht, da sich eine Reduktion der Restenoserate nur auf den hier nicht untersuchten Spätverlauf jenseits der 6-Monatsgrenze auswirkt.

Da die Freisetzung biologisch aktiver Substanzen aus den Thrombozyten durch GPIIb/IIIa-Rezeptoren teilweise gehemmt werden kann [14;64], kann die Behandlung mit Abciximab zu einer Abnahme der Freisetzung von dichten Granula und von  $\alpha$ -Granula-Inhaltsstoffen führen [13]. In Kombination mit der durch GPIIb/IIIa-Blockade geringerer Zahl der Thrombozyten im Thrombus, könnte die Hemmung der Freisetzungsreaktion zu einer Abnahme der lokalen Konzentration der Fibrinolyse-Inhibitoren wie Plasminogenaktivator und  $\alpha$ 2-Plasmininhibitor führen, die beide aus den Thrombozyten freigesetzt werden können [12]. Ein weiterer profibrinolytischer Effekt von Abciximab kann auf der Blockade der Bindung von aktiviertem Faktor XIII an Thrombozyten beruhen [16].

Die durch Thrombozyten vermittelte Retraktion des Blutgerinnsels wird durch GPIIb/IIIa-Blockade ebenfalls beeinträchtigt, was (vermutlich über eine Steigerung der Diffusion in die Zwischenräume des Thrombus) die Resistenz des Thrombus gegenüber der Thrombolyse mindert [10]. Diese Fähigkeit eröffnet ein neues Anwendungsgebiet für GPIIb/IIIa-Rezeptorenblocker, nämlich als Kombination zu Lyse [22].

#### **4. Andere GPIIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten**

Abciximab erfreut sich einer hohen Akzeptanz in der interventionellen Kardiologie, da es seine Wirksamkeit bei PTCA [28;29] und Stentimplantation [30;81] unter Beweis gestellt hat. Im Vergleich dazu hat die RESTORE-Studie keine signifikante Reduzierung des primären Endpunkts unter Tirofiban erreicht [63] und die TARGET-Studie [55] zeigte eine deutliche Überlegenheit des Abciximabs gegenüber Tirofiban [75]. Als mögliche Gründe kommen die relative Unspezifität von Abciximab, das sich auch an die Vitronectin- und MAC-1-Rezeptoren der glatten Muskelzellen beziehungsweise neutrophilen Granulozyten bindet [4;13] und die längere therapeutische Halbwertszeit in Frage [44]. Zusätzlich zu diesen möglichen wichtigen Differenzen in der therapeutischen Wirkung und Pharmakodynamik könnte das Studiendesign zu den unterschiedlichen Ergebnissen beigetragen haben [44]. Eine Überprüfung der linksventrikulären Funktion unter Tirofiban-Gabe fand bisher in keiner größeren Studie statt. Ob und wann der Versuch unternommen wird, andere GPIIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten ähnlich wie in der TARGET-Studie mit Abciximab direkt zu vergleichen, bleibt abzuwarten.

#### **5. Limitationen der Studie**

Eine Limitation der Studie wird dadurch gegeben, daß die behandelnden Ärzte bezüglich der Therapie-Gruppe nicht „geblindet“ waren. Deswegen kann die Voreingenommenheit der Untersucher nicht ausgeschlossen werden und könnte theoretisch einen Einfluß auf die Behandlung ausgeübt haben. Die Auswertung der linksventrikulären Angiographie wurde jedoch ohne Kenntnis der Therapiegruppe mit Hilfe eines EDV-Programms durchgeführt. Eine mögliche Voreingenommenheit kann daher keine Rolle im Bezug auf das primäre Studienziel gespielt haben.

Um den Ausgang der Intervention und das Leben der Patienten nicht durch periinterventionell im Infarktgefäß entstandene Thromben zu gefährden, wurde zehn Patienten der „usual care“-Gruppe zusätzlich zu Heparin Abciximab verabreicht. Nachdem es sehr wahrscheinlich ist, daß das funktionelle und klinische Endergebnis

in der Kontrollgruppe ohne diese Änderung schlechter wäre, kann diese Therapie-Modifikation die Auswertung der Studienergebnisse nicht beeinträchtigen.

Bei einigen Patienten konnte das linksventrikuläre Angiogramm nach 14 Tagen nicht durchgeführt werden. Bei noch höherer Zahl der Probanden fehlte die Angiographie nach sechs Monaten. Diese Problematik ist ähnlich wie in früheren Studien und betraf gleichermaßen beide Patientengruppen [42]. Außerdem war die Verteilung der Ursachen für die nicht stattgehabten Untersuchungen in beiden Therapie-Gruppen ähnlich. Deswegen kann eine relevante Verzerrung der Studienergebnisse durch ausgefallene Untersuchungen nicht angenommen werden.

Das abrupte Absetzen von Heparin nach zwölf Stunden kann sich prokoagulatorisch im Sinne eines sogenannten „Rebound“-Phänomens [77] auswirken. Auf den ersten Blick könnten die schlechteren Ergebnisse der Heparin-Gruppe nach 14 Tagen dadurch, zumindest teilweise, verursacht werden [53]. Bei genauerer Betrachtung läßt sich diese Einschätzung nicht aufrechterhalten. Erstens wurde Heparin in den beiden Gruppen verabreicht. Zweitens wurde in der grundlegenden Arbeit von Theroux das „Rebound“-Phänomen bei Patienten, die gleichzeitig Aspirin einnahmen, nicht beobachtet [77]. In unserer Studie bekamen alle Patienten 500 mg Aspisol intravenös.

## **6. Bedeutung der Studie**

Die Studie zeigte, daß die Gabe von Abciximab während der koronaren Angioplastie mit Stentimplantation bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt wichtige günstige Effekte bewirkt. Diese Effekte gehen über die Erhaltung der Durchgängigkeit des rekanalisierten Infarktgefäßes hoch hinaus. Abciximab verbessert die Erholung der koronaren Perfusion auch auf dem Niveau der kleineren distalen Gefäße und trägt somit nicht unerheblich zur Wiederherstellung der linksventrikulären Funktion im Infarktareal bei. Die Studienergebnisse unterstützen das Konzept, daß nicht nur die freie Durchgängigkeit der wiedereröffneten Koronararterie sondern auch die Verbesserung der peripheren Mikroperfusion ein erreichbares und lohnendes Ziel in der Therapie der Patienten mit akutem Myokardinfarkt ist. Die Blockade des Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptors ist eine neue und erfolgreiche Strategie in dieser Richtung.

## V. Zusammenfassung

Abciximab erfreut sich in den letzten Jahren einer hohen Akzeptanz in der interventionellen Kardiologie. Abgesehen von seiner Eigenschaft, die Durchgängigkeit des Koronargefäßes in den ersten Stunden nach der Revaskularisation zu erhalten, verbessert dieses Antikörperfragment auch die Mikrozirkulation. Die Wirkung wird durch die Blockade des GPIIb/IIIa-Rezeptors und anderer Integrine (Vitronectin- und MAC-1-Rezeptoren) erreicht. Im Rahmen von dieser Dissertation untersuchte ich den Effekt des Abciximabs auf die linksventrikuläre Funktion nach Stentimplantation im akuten Myokardinfarkt.

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, denen nach einem akuten Myokardinfarkt innerhalb von 48 Stunden nach dem Auftreten von Schmerzsymptomatik koronare Stents implantiert wurden, um das Infarktgefäß zu rekanalisieren. Die insgesamt 200 Patienten wurden randomisiert in zwei Gruppen aufgeteilt (Abciximab plus niedrig dosiertes Heparin oder Standardheparindosis ohne Abciximab). Sowohl unmittelbar nach dem Eingriff, als auch 14 Tage und sechs Monate danach wurden mit Hilfe der Centerline-Methode ohne Kenntnis der Therapie-Gruppe die regionale Wandbewegung in der Infarkt-Region und die globale Auswurfraction computergestützt gemessen. Der primäre Endpunkt war die Änderung des regionalen Wandbewegungsindex im Infarktareal.

Der Abciximab-Gruppe wurden 102 und der Heparin-Gruppe 98 Patienten zugeteilt. Nach 14 Tagen lagen insgesamt 151 gepaarte Ventrikulographien vor. Die Verbesserung des Wandbewegungsindizes war nach 14 Tagen in der Abciximab-Gruppe signifikant höher als in der Heparin-Gruppe (Mittelwert [95% Konfidenzintervall]: 0.44[0.29-0.59]SD/Chord, n=79 gegen 0.15[0.00-0.30]SD/Chord, n=72, p=0.007). In dieser Gruppe war auch die globale linksventrikuläre Funktion signifikant besser (62[59-65]% gegen 56[53-59]%, p=0.003). Nach sechs Monaten war die Änderung des Wandbewegungsindizes bei 107 paarigen Ventrikulographien immer noch in der Abciximab-Gruppe höher (0.42[0.25-0.59]SD/Chord, n=61 gegen 0.09[0.00-0.26]SD/Chord, n=46, p=0.008). Bei allen anderen Parametern konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Im akuten Myokardinfarkt verhindert Abciximab nicht nur den akuten Gefäßverschluss. Seine positive Wirkung läßt sich anhand von stärkerer Erholung der regionalen Wandbewegung nach akutem Myokardinfarkt feststellen.

## VI. Referenzen

1. Anderson JL, Karagounis LA, Becker LC, Sorensen SG, Menlove RL (1993) TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for myocardial infarction. Ventriculographic, enzymatic, and electrocardiographic evidence from the TEAM-3 Study. *Circulation* 87: 1829-1839
2. Barnathan ES, Schwartz JS, Taylor L, Laskey WK, Kleaveland JP, Kussmaul WG, Hirshfeld JW (1987) Aspirin and dipyridamole in the prevention of acute coronary thrombosis complicating coronary angioplasty. *Circulation* 76: 125-134
3. Barrett JS, Murphy G, Peerlinck K, De L, I, Gould RJ, Panebianco D, Hand E, Deckmyn H, Vermynen J, Arnout J (1994) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of MK-383, a selective non-peptide platelet glycoprotein-IIb/IIIa receptor antagonist, in healthy men. *Clin Pharmacol Ther* 56: 377-388
4. Bhatt DL, Topol EJ (2000) Current role of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *JAMA* 284: 1549-1558
5. Bredlau CE, Roubin GS, Leimgruber PP, Douglas JS, King SB, Grüntzig AR (1985) In-hospital morbidity and mortality in patients undergoing elective coronary angioplasty. *Circulation* 72: 1044-1052
6. Brogan WC, III, Glamann B, Lange RA, Hillis LD (1992) Comparison of single and biplane ventriculography for determination of left ventricular volume and ejection fraction. *Am J Cardiol* 69: 1079-1082
7. Brown BG, Bolson E, Frimer M, Dodge HT (1977) Quantitative coronary arteriography: estimation of dimensions, hemodynamic resistance, and atheroma mass of coronary artery lesions using the arteriogram and digital computation. *Circulation* 55: 329-337

8. Califf RM, Fortin DF, Frid DJ, Harlan WR, Ohman EM, Bengtson JR, Nelson CL, Tchong JE, Mark DB, Stack RS (1991) Restenosis after coronary angioplasty: an overview. *J Am Coll Cardiol* 17: 2B-13B
9. Capture Investigators (1997) Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study [see comments] [published erratum appears in *Lancet* 1997 Sep 6;350(9079):744]. *Lancet* 349: 1429-1435
10. Carr ME, Carr SL, Hantgan RR, Braaten J (1995) Glycoprotein IIb/IIIa blockade inhibits platelet-mediated force development and reduces gel elastic modulus. *Thromb Haemost* 73: 499-505
11. Collier BS (1992) Antiplatelet agents in the prevention and therapy of thrombosis. *Annu Rev Med* 43:171-80.: 171-180
12. Collier BS (1995) Augmentation of thrombolysis with antiplatelet drugs. *Coron Artery Dis* 6: 911-914
13. Collier BS (1997) GPIIb/IIIa antagonists: pathophysiologic and therapeutic insights from studies of c7E3 Fab. *Thromb Haemost* 78: 730-735
14. Collier BS, Peerschke EI, Scudder LE, Sullivan CA (1983) A murine monoclonal antibody that completely blocks the binding of fibrinogen to platelets produces a thrombasthenic-like state in normal platelets and binds to glycoproteins IIb and/or IIIa. *J Clin Invest* 72: 325-338
15. Collier BS, Scudder LE, Beer J, Gold HK, Folts JD, Cavagnaro J, Jordan R, Wagner C, Iulucci J, Knight D, . (1991) Monoclonal antibodies to platelet glycoprotein IIb/IIIa as antithrombotic agents. *Ann N Y Acad Sci* 614:193-213.: 193-213
16. Cox AD, Devine DV (1994) Factor XIIIa binding to activated platelets is mediated through activation of glycoprotein IIb-IIIa. *Blood* 83: 1006-1016



17. Davies MJ (1990) A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation* 82: 1138-1146
18. de Boer MJ, Hoorntje JC, Ottervanger JP, Reiffers S, Suryapranata H, Zijlstra F (1994) Immediate coronary angioplasty versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction: left ventricular ejection fraction, hospital mortality and reinfarction [see comments]. *J Am Coll Cardiol* 23: 1004-1008
19. de Feyter PJ, de Jaegere PP, Serruys PW (1994) Incidence, predictors, and management of acute coronary occlusion after coronary angioplasty. *Am Heart J* 127: 643-651
20. de Feyter PJ, Suryapranata H, Serruys PW, Beatt K, van Domburg R, van den BM, Tijssen JJ, Azar AJ, Hugenholtz PG (1988) Coronary angioplasty for unstable angina: immediate and late results in 200 consecutive patients with identification of risk factors for unfavorable early and late outcome. *J Am Coll Cardiol* 12: 324-333
21. de Feyter PJ, van den BM, Laarman GJ, van Domburg R, Serruys PW, Suryapranata H, Jaarman G (1991) Acute coronary artery occlusion during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Frequency, prediction, clinical course, management, and follow-up. *Circulation* 83: 927-936
22. de Lemos JA, Antman EM, Gibson CM, McCabe CH, Giugliano RP, Murphy SA, Coulter SA, Anderson K, Scherer J, Frey MJ, Van Der WR, Van de WF, Braunwald E (2000) Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. Observations from the TIMI 14 trial. *Circulation* 101: 239-243
23. Detre KM, Holmes DR, Holubkov R, Cowley MJ, Bourassa MG, Faxon DP, Dorros GR, Bentivoglio LG, Kent KM, Myler RK (1990) Incidence and consequences of periprocedural occlusion. The 1985-1986 National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 82: 739-750

24. Doucette JW, Corl PD, Payne HM, Flynn AE, Goto M, Nassi M, Segal J (1992) Validation of a Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. *Circulation* 85: 1899-1911
25. Egbertson MS, Chang CT, Duggan ME, Gould RJ, Halczenko W, Hartman GD, Laswell WL, Lynch JJ, Lynch RJ, Manno PD, . (1994) Non-peptide fibrinogen receptor antagonists. 2. Optimization of a tyrosine template as a mimic for Arg-Gly-Asp. *J Med Chem* 37: 2537-2551
26. Ellis SG, Roubin GS, King SB, Douglas JS, Weintraub WS, Thomas RG, Cox WR (1988) Angiographic and clinical predictors of acute closure after native vessel coronary angioplasty. *Circulation* 77: 372-379
27. Entman ML, Smith CW (1994) Postreperfusion inflammation: a model for reaction to injury in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 28: 1301-1311
28. EPIC Investigators (1994) Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation [see comments]. *N Engl J Med* 330: 956-961
29. EPILOG Investigators (1997) Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILOG Investigators [see comments]. *N Engl J Med* 336: 1689-1696
30. EPISTENT Investigators (1998) Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 352: 87-92
31. ERASER Investigators (1999) Acute platelet inhibition with abciximab does not reduce in-stent restenosis (ERASER study). The ERASER Investigators. *Circulation* 100: 799-806

32. Fan ST, Edgington TS (1993) Integrin regulation of leukocyte inflammatory functions. CD11b/CD18 enhancement of the tumor necrosis factor-alpha responses of monocytes. *J Immunol* 150: 2972-2980
33. Fuster V, Dyken ML, Vokonas PS, Hennekens C (1993) Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease. Special Writing Group. *Circulation* 87: 659-675
34. Gaul G, Hollman J, Simpfendorfer C, Franco I (1989) Acute occlusion in multiple lesion coronary angioplasty: frequency and management. *J Am Coll Cardiol* 13: 283-288
35. Gawaz M, Neumann FJ, Dickfeld T, Reininger A, Adelsberger H, Gebhardt A, Schomig A (1997) Vitronectin receptor (alpha(v)beta3) mediates platelet adhesion to the luminal aspect of endothelial cells: implications for reperfusion in acute myocardial infarction. *Circulation* 96: 1809-1818
36. Golino P, Ashton JH, Glas-Greenwalt P, McNatt J, Buja LM, Willerson JT (1988) Mediation of reocclusion by thromboxane A2 and serotonin after thrombolysis with tissue-type plasminogen activator in a canine preparation of coronary thrombosis. *Circulation* 77: 678-684
37. Golino P, Ashton JH, McNatt J, Glas-Greenwalt P, Yao SK, O'Brien RA, Buja LM, Willerson JT (1989) Simultaneous administration of thromboxane A2- and serotonin S2-receptor antagonists markedly enhances thrombolysis and prevents or delays reocclusion after tissue-type plasminogen activator in a canine model of coronary thrombosis. *Circulation* 79: 911-919
38. Grewe PH, Deneke T, Machraoui A, Barmeyer J, Muller KM (2000) Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: pathologic findings in human specimen. *J Am Coll Cardiol* 35: 157-163
39. Grines CL (1996) Should thrombolysis or primary angioplasty be the treatment of choice for acute myocardial infarction? Primary angioplasty--the strategy of choice [see comments]. *N Engl J Med* 335: 1313-1316

40. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, Overlie P, Donohue B, Chelliah N, Timmis GC (1993) A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 328: 673-679
41. Grüntzig AR (1978) Translumination dilatation of coronary artery stenosis (letter to editor). *Lancet* 1: 263
42. Harrison JK, Califf RM, Woodlief LH, Kereiakes D, George BS, Stack RS, Ellis SG, Lee KL, O'Neill W, Topol EJ (1993) Systolic left ventricular function after reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Analysis of determinants of improvement. The TAMI Study Group. *Circulation* 87: 1531-1541
43. Hartman GD, Egbertson MS, Halczenko W, Laswell WL, Duggan ME, Smith RL, Naylor AM, Manno PD, Lynch RJ, Zhang G, . (1992) Non-peptide fibrinogen receptor antagonists. 1. Discovery and design of exosite inhibitors. *J Med Chem* 35: 4640-4642
44. Herrmann HC (1999) Tirofiban N An Overview of the Phase III Trials. *J Invasive Cardiol* 11 Suppl C:7C-13C.: 7C-13C
45. Holmes DR, Holubkov R, Vlietstra RE, Kelsey SF, Reeder GS, Dorros G, Williams DO, Cowley MJ, Faxon DP, Kent KM, . (1988) Comparison of complications during percutaneous transluminal coronary angioplasty from 1977 to 1981 and from 1985 to 1986: the National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *J Am Coll Cardiol* 12: 1149-1155
46. Huppmann R. Effekt der Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor Blockade auf die Reperfusion des Infarktmyokards nach Rekanalisation des Infarktgefäßes. 2001. Dissertation
47. Ito H, Iwakura K, Oh H, Masuyama T, Hori M, Higashino Y, Fujii K, Minamino T (1995) Temporal changes in myocardial perfusion patterns in patients with

- reperfused anterior wall myocardial infarction. Their relation to myocardial viability [see comments]. *Circulation* 91: 656-662
48. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, Higashino Y, Fujii K, Minamino T (1996) Clinical implications of the 'no reflow' phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 93: 223-228
  49. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, Masuyama T, Kitabatake A, Minamino T (1992) Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction [see comments]. *Circulation* 85: 1699-1705
  50. Jang Y, Lincoff AM, Plow EF, Topol EJ (1994) Cell adhesion molecules in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 24: 1591-1601
  51. Kloner RA (1993) Does reperfusion injury exist in humans? *J Am Coll Cardiol* 21: 537-545
  52. Landau C, Lange RA, Hillis LD (1994) Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 330: 981-993
  53. Mak KH, Neumann FJ, Blasini MR, Schmitt MC, Alt ME, Dirschinger MJ, Gawaz MM, Kastrati MA, Schomig MA (1999) Recovery of coronary flow and left ventricular function after abciximab. *Circulation* 100: e110
  54. Miller DD, Karim MA, Edwards WD, Schwartz RS (1996) Relationship of vascular thrombosis and inflammatory leukocyte infiltration to neointimal growth following porcine coronary artery stent placement. *Atherosclerosis* 124: 145-155
  55. Moliterno DJ, Topol EJ (2000) A direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularization and stent placement: rationale and design of the TARGET study. *Am Heart J* 140: 722-726

56. Murphy JF, Bordet JC, Wyler B, Rissoan MC, Chomarat P, Defrance T, Miossec P, McGregor JL (1994) The vitronectin receptor (alpha v beta 3) is implicated, in cooperation with P-selectin and platelet-activating factor, in the adhesion of monocytes to activated endothelial cells. *Biochem J* 304: 537-542
57. Neumann FJ, Kosa I, Dickfeld T, Blasini R, Gawaz M, Hausleiter J, Schwaiger M, Schomig A (1997) Recovery of myocardial perfusion in acute myocardial infarction after successful balloon angioplasty and stent placement in the infarct-related coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 30: 1270-1276
58. Neumann FJ, Marx N, Gawaz M, Brand K, Ott I, Rokitta C, Sticherling C, Meinel C, May A, Schomig A (1997) Induction of cytokine expression in leukocytes by binding of thrombin-stimulated platelets. *Circulation* 95: 2387-2394
59. Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, Richardt G, Holzapfel H, Jochum M, Schomig A (1995) Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. *Circulation* 92: 748-755
60. Neumann FJ, Walter H, Richardt G, Schmitt C, Schomig A (1996) Coronary Palmaz-Schatz stent implantation in acute myocardial infarction [see comments]. *Heart* 75: 121-126
61. Palabrica T, Lobb R, Furie BC, Aronovitz M, Benjamin C, Hsu YM, Sajer SA, Furie B (1992) Leukocyte accumulation promoting fibrin deposition is mediated in vivo by P-selectin on adherent platelets. *Nature* 359: 848-851
62. Reiner JS, Lundergan CF, Fung A, Coyne K, Cho S, Israel N, Kazmierski J, Pilcher G, Smith J, Rohrbeck S, Thompson M, Van de WF, Ross AM (1996) Evolution of early TIMI 2 flow after thrombolysis for acute myocardial infarction. GUSTO-1 Angiographic Investigators [see comments]. *Circulation* 94: 2441-2446
63. RESTORE Investigators (1997) Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *The*

- RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. *Circulation* 96: 1445-1453
64. Reverter JC, Beguin S, Kessels H, Kumar R, Hemker HC, Collier BS (1996) Inhibition of platelet-mediated, tissue factor-induced thrombin generation by the mouse/human chimeric 7E3 antibody. Potential implications for the effect of c7E3 Fab treatment on acute thrombosis and "clinical restenosis". *J Clin Invest* 98: 863-874
  65. Sandler H, Dodge HT (1968) The use of single plane angiocardiograms for the calculation of left ventricular volume in man. *Am Heart J* 75: 325-334
  66. Sassower MA, Abela GS, Koch JM, Manzo KM, Friedl SE, Vivino PG, Nesto RW (1993) Angioscopic evaluation of periprocedural and postprocedural abrupt closure after percutaneous coronary angioplasty. *Am Heart J* 126: 444-450
  67. Scarborough RM, Naughton MA, Teng W, Rose JW, Phillips DR, Nannizzi L, Arfsten A, Campbell AM, Charo IF (1993) Design of potent and specific integrin antagonists. Peptide antagonists with high specificity for glycoprotein IIb-IIIa. *J Biol Chem* 268: 1066-1073
  68. Schomig A, Kastrati A, Mudra H, Blasini R, Schuhlen H, Klauss V, Richardt G, Neumann FJ (1994) Four-year experience with Palmaz-Schatz stenting in coronary angioplasty complicated by dissection with threatened or present vessel closure. *Circulation* 90: 2716-2724
  69. Schomig-A, Neumann-F, Kastrati-, Schuhlen-, Blasini-, Hadamitzky-, Walter-, Zitzmann-Roth-E, Richardt-, Alt-, Schmitt-, Ulm-K (1996) A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents [see comments]. *N-Engl-J-Med* 334: 1084-9LHM: This title is
  70. Schwartz RS, Edwards WD, Huber KC, Antoniades LC, Bailey KR, Camrud AR, Jorgenson MA, Holmes DR (1993) Coronary restenosis: prospects for

- solution and new perspectives from a porcine model. *Mayo Clin Proc* 68: 54-62
71. Sheehan FH, Bolson EL, Dodge HT, Mathey DG, Schofer J, Woo HW (1986) Advantages and applications of the centerline method for characterizing regional ventricular function. *Circulation* 74: 293-305
  72. Sheehan FH, Schofer J, Mathey DG, Kellett MA, Smith H, Bolson EL, Dodge HT (1986) Measurement of regional wall motion from biplane contrast ventriculograms: a comparison of the 30 degree right anterior oblique and 60 degree left anterior oblique projections in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 74: 796-804
  73. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L (1987) Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 316: 701-716
  74. Simon DI, Xu H, Ortlepp S, Rogers C, Rao NK (1997) 7E3 monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa cross-reacts with the leukocyte integrin Mac-1 and blocks adhesion to fibrinogen and ICAM-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 528-535
  75. TARGET Investigators (2000) Do tirofiban and ReoPro give similar efficacy outcomes trial. The TARGET study. *AHA Scientific Sessions* Nov 15,
  76. Tcheng JE, Ellis SG, George BS, Kereiakes DJ, Kleiman NS, Talley JD, Wang AL, Weisman HF, Califf RM, Topol EJ (1994) Pharmacodynamics of chimeric glycoprotein IIb/IIIa integrin antiplatelet antibody Fab 7E3 in high-risk coronary angioplasty. *Circulation* 90: 1757-1764
  77. Theroux P, Waters D, Lam J, Juneau M, McCans J (1992) Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. *N Engl J Med* 327: 141-145



78. Topol EJ (1998) Toward a new frontier in myocardial reperfusion therapy: emerging platelet preeminence. *Circulation* 97: 211-218
79. Topol EJ, Califf RM, Weisman HF, Ellis SG, Tchong JE, Worley S, Ivanhoe R, George BS, Fintel D, Weston M, . (1994) Randomised trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: results at six months. The EPIC Investigators. *Lancet* 343: 881-886
80. Topol EJ, Ferguson JJ, Weisman HF, Tchong JE, Ellis SG, Kleiman NS, Ivanhoe RJ, Wang AL, Miller DP, Anderson KM, Califf RM (1997) Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin beta3 blockade with percutaneous coronary intervention. EPIC Investigator Group. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition for Prevention of Ischemic Complication. *JAMA* 278: 479-484
81. Topol EJ, Mark DB, Lincoff AM, Cohen E, Burton J, Kleiman N, Talley D, Sapp S, Booth J, Cabot CF, Anderson KM, Califf RM (1999) Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 354: 2019-2024
82. Topol EJ, Yadav JS (2000) Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 101: 570-580
83. Volpi A, De Vita C, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Mauri F, Negri E, Santoro E, Tavazzi L, Tognoni G (1993) Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results of the GISSI-2 data base. The Ad hoc Working Group of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-2 Data Base. *Circulation* 88: 416-429
84. vom DJ, Althoefer C, Buchin P, Sheehan FH, Schwarz ER, Koch KC, Schulz G, Uebis R, Schondube F, Messmer BJ, Bull U, Hanrath P (1996) [Effect of

- myocardial viability and coronary revascularization on clinical outcome and prognosis: a follow-up study of 161 patients with coronary heart disease]. *Z Kardiol* 85: 868-881
85. Wagner CL, Mascelli MA, Neblock DS, Weisman HF, Collier BS, Jordan RE (1996) Analysis of GPIIb/IIIa receptor number by quantification of 7E3 binding to human platelets. *Blood* 88: 907-914
  86. Waller BF (1989) "Crackers, breakers, stretchers, drillers, scrapers, shavers, burners, welders and melters"--the future treatment of atherosclerotic coronary artery disease? A clinical-morphologic assessment. *J Am Coll Cardiol* 13: 969-987
  87. Willerson JT, Casscells W (1993) Thrombin inhibitors in unstable angina: rebound or continuation of angina after argatroban withdrawal? *J Am Coll Cardiol* 21: 1048-1051
  88. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC, Reiffers S, Reiber JH, Suryapranata H (1993) A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction [see comments]. *N Engl J Med* 328: 680-684