

Universitätsklinikum Ulm

Zentrum für Innere Medizin

Klinik für Innere Medizin II

Kardiologie, Angiologie, Pneumologie

Sport- und Rehabilitationsmedizin

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Rottbauer

**Langzeiteffekte zwischen intrakoronarer und
intravenöser Bolusgabe von Abciximab bei Patienten mit
ST-Hebungsinfarkt**

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Tobias Milz

geboren in Freiburg im Breisgau

2017

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Armin Imhof

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Katja Wagner

Tag der Promotion: 28.06.2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Einleitung	1
1.1 ST-Hebungsinfarkt (STEMI)	1
1.2 PCI und No-Reflow-Phänomen	2
1.3 Abciximab - Interaktionen und klinische Anwendung	3
1.4 Abciximabgabe bei Hoch-Risiko-Patientengruppen	4
1.5 Intrakoronare vs intravenöse Applikation von Abciximab	5
1.6 Kardiale Magnetresonanztomographie (CMR)	8
1.7 Fragestellung	8
2. Material und Methoden	10
2.1. Überblick über das Studiendesign	10
2.2. Ein- und Ausschlusskriterien, Randomisierung	11
2.3 Studiendesign der MRT-Substudie	12
2.4 MRT-Auswertung	14
2.5 Statistische Auswertung (Analyse)	17
3. Ergebnisse	18
3.1 Basisdaten	18
3.2 Patientencharakteristika, klinische und prozedurale Daten	18
3.3 CMR-Ergebnisse (i.v. Gruppe vs. i.c. Gruppe)	22
3.4 CMR-Ergebnisse bei Hoch-Risiko-Patienten	24
3.5 Kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität (MACE)	28
4. Diskussion	30
5. Zusammenfassung	35
6. Literaturverzeichnis	37
7. Danksagung	49
8. Lebenslauf	50

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Area at risk	Risikoareal
Baseline	Erstuntersuchung
CPU	Chest Pain Unit
CMR	kardiale Magnetresonanztomographie
CPR	Cardiopulmonale Reanimation
Culprit lesion	atherosklerotischer Plaque beim akuten Koronarsyndrom
d.h.	das heißt
EKG	Elektrokardiogramm
Follow-up LV	Nachuntersuchung
GP IIb/IIIa	Glykoprotein IIb/IIIa
h	Stunde
i.c.	intrakoronar
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
LAD	linke vordere absteigende Koronararterie/ Left anterior descending
LV Masse	Linksventrikuläre Masse
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
M	Mittelwert
MACE	schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse/ Major Adverse Caridac Events
mg/kg	Milligramm pro Kilogramm
µ g	Mikrogramm
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Fallzahl

p	statistische Signifikanz
PCI	percutaneous coronary intervention (perkutane Koronarintervention)
PTCA	perkutane transluminale Koronarangiographie
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RCA	Arteria coronaria dextra / right coronary artery
s	signifikant: $p < 0,05$ für die Unterschiede zwischen den Gruppen
SD	Standardabweichung
STEMI	ST-Strecken-Hebungsinfarkt
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction

1. Einleitung

1.1 ST-Hebungsinfarkt (STEMI)

Ein ST-Hebungsinfarkt entsteht durch die Ruptur oder Erosion einer koronaren atheromatösen Plaque. Dies führt zur Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten an der Gefäßwandläsion. Daraus resultiert ein partieller oder kompletter thrombotischer Gefäßverschluss (Davies MJ et al. 1984, Naghavi M et al. 2003). Ein akuter Verschluss eines Koronargefäßes äußert sich in der Regel in einem akuten Myokardinfarkt (Boersma E et al. 2003).

Im Rahmen des akuten Koronarsyndroms unterscheidet sich der STEMI von der instabilen Angina pectoris und dem Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt (NSTEMI) hinsichtlich folgender Parameter (Thygesen K et al. 2012).

- Angina pectoris Schmerz
- ST-Streckenhebungen im EKG
- biochemische Marker für eine Myokardnekrose

Die Unterscheidungskriterien der drei Koronarsyndrom-Subtypen sind in Abbildung 1 anschaulich dargestellt.

	STEMI	NSTEMI	Instabile Angina pectoris
Angina pectoris	stark, ≥ 20 min. persistierend	ja	intermittierend
ST-Streckenhebungen im EKG	in mind. zwei Extremitätenableitungen $\geq 0,1$ mV (Männer und Frauen) oder in benachbarten Brustwandableitungen $\geq 0,2$ mV (Männer) bzw. $\geq 0,15$ mV (Frauen)	keine signifikanten	keine signifikanten
biochemische Marker für Myokardnekrose	erhöht	erhöht	normal

Abbildung 1: Einteilung des akuten Koronarsyndroms

1.2 PCI und No-Reflow-Phänomen

Bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt hat sich zur Wiederherstellung des koronaren Blutflusses die primäre perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) als bevorzugtes Verfahren etabliert und sich als der fibrinolytischen Therapie überlegen erwiesen (Keeley EC et al. 2003), sofern die Intervention von einem erfahrenen Operateur durchgeführt wird, die CPU (Chest Pain Unit) eine hohe Anzahl an Fällen pro Jahr bearbeitet und eine door-to-balloon Zeit von 90 Minuten nicht überschritten wird. (Boersma E et al. 2003, Antman EM et al. 2008, Van de Werf F et al. 2008). Jedoch kann nach erfolgreicher PTCA mit Eröffnung der epikardialen Gefäße in bis zu 50% der Fälle keine myokardiale Reperfusion gemessen werden. Diese Unterversorgung des Myokards, trotz erfolgreicher PTCA und somit wiederhergestellter epikardialen Durchblutung, wird auch als „No-Reflow-Phänomen“ bezeichnet (Movahed MR et al. 2008, Niccoli G et al. 2009).

Bei STEMI-Patienten wurde in mehreren Studien mittels verschiedener diagnostischer Methoden ein direkter Zusammenhang zwischen Größenzunahme des no-reflow Gebiets und einer schlechteren Langzeitprognose mit erhöhter Morbidität und Mortalität nachgewiesen (Ito H et al. 1996, Morishima I et al. 2000, Bolognese L et al. 2004, Bruder O et al. 2008, Movahed MR et al. 2008). Ein Pathomechanismus für die fehlende myokardiale Reperfusion trotz erfolgreicher PTCA beschreibt die Embolisation kleiner Fragmente des Thrombus in das periphere mikrovaskuläre Stromgebiet, sogenannte Mikroembolien. Da die durch Mikrothromben verschlossenen myokardialen Gefäßanteile sich mit Hilfe mechanischer Reperusionsstrategien nicht wiedereröffnen lassen, könnten an dieser Stelle individuell abgestimmte Pharmakotherapien die PTCA unterstützen um bleibende Verschlüsse in der myokardialen Mikrozirkulation zu verhindern. Derartige Behandlungsansätze, welche zu einer Reduktion von Mikroembolien im myokardialen Stromgebiet führen, können die Myokardperfusion und Langzeitprognose der Patienten mit ST-Hebungsinfarkt verbessern und somit die Reperusionsstrategien beim akuten Myokardinfarkt optimieren (Antman EM et al. 2004, Movahed MR et al. 2008, Niccoli G et al. 2009).

1.3 Abciximab - Interaktionen und klinische Anwendung

Ein vielversprechender pharmakologischer Therapieansatz zur Verbesserung der Mikrozirkulation und der Langzeitprognose bei STEMI-Patienten ist der Einsatz von Abciximab, einem Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptorantagonisten (Neumann FJ et al. 1998, De Luca G et al. 2009). Glykoprotein IIb/IIIa wird ausschließlich auf Thrombozyten und Megakaryozyten exprimiert und ist die Bindungsstelle für Fibrinogen. Abciximab ist der Fab-Anteil eines chimären monoklonalen Antikörper und blockiert den Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor dosisabhängig. Somit wird durch die hohe Affinität von Abciximab am Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor der zentrale Schritt der Thrombozytenaggregation wirkungsvoll gehemmt (Chew DP et al. 2000, Gawaz MP et al. 2000, Zokai K et al. 2001). Darüber hinaus bewirkt

Abciximab neben der Thrombozytenaggregationshemmung durch zusätzliche Wirkmechanismen eine Verbesserung der Perfusion. Hierzu zählen unter anderen die Hemmung des Mac-1 Antigens auf Leukozyten und die Freisetzung von Stickstoffmonoxide aus Thrombozyten (Schwarz M et al. 2002, Chakrabarti S et al. 2004). In vorausgehenden Metaanalysen und randomisierten klinischen Studien konnte wiederholt gezeigt werden, dass eine Abciximab-Gabe plus perkutane Koronarintervention bei Infarktpatienten zu einer Verbesserung der Mikrozirkulation und einer Abnahme schwerwiegender unerwünschter kardialer Ereignisse (MACE) führt. Die Abciximab-Gabe erfolgte hierbei eine Stunde bis zehn Minuten vor der perkutanen Koronarintervention als gewichtsadaptierter intravenöser Bolus (0,25 mg/kg Körpergewicht) gefolgt von einer zwölfstündigen intravenösen Infusionstherapie (0,125 µg/min/kg Körpergewicht, maximal 10 µg/min) (Brener SJ et al. 1998, Montalescot G et al. 2001, Stone GW et al. 2002, Antoniucci D et al. 2003, Zeymer U et al. 2003, Deminguez J et al. 2006).

1.4 Abciximabgabe bei Hoch-Risiko-Patientengruppen

Insbesondere bei Hoch-Risiko-Infarktpatienten, einschließlich bei Patienten im kardiogenen Schock und bei Diabetikern, kommt es zu einer vermehrten Beeinträchtigung der myokardiale Mikrozirkulation. Somit kann eine Abciximabgabe bei Hoch-Risiko-Patienten zusätzliche positive Effekte auf die Langzeitprognose haben. In mehreren Studien konnte mit der Kombination von mechanischen Reperfusionstrategien und Abciximab bereits eine signifikante Abnahme der Letalitätsrate in dieser Patientengruppe aufgezeigt werden. In der 2003 veröffentlichten ACE-Studie (Abciximab and Carbostent Evaluation) wurde die Effektivität von Abciximab untersucht. Hierfür wurden 400 Patienten mit akutem Myokardinfarkt in zwei Gruppen randomisiert. Eine Patientengruppe erhielt eine Stentimplantation plus Abciximab-Bolus, die andere Gruppe eine Stentimplantation plus Placebo. Im Vergleich zu früheren Studien wurden in die ACE-Studie auch Hoch-Risiko-Patienten eingeschlossen, unter anderen Patienten

mit kardiogenem Schock, deren Myokard in der Regel einen höheren Anteil an mikrovaskulären Läsionen aufweist. Hierbei konnte nach 30 Tagen eine Reduktion von 6% an tödlichen Ereignissen und Reinfarkten in der Abciximabgruppe gegenüber der Placebogruppe festgestellt werden ($p=0,023$). Auch 6 Monate nach PTCA zeigte sich in der Abciximabgruppe eine geringere Rate an tödlichen Ereignissen und Reinfarkten ($p=0,006$) (Antoniucci D et al. 2003). Zudem wurde in einer retrospektiven Studie das Langzeitüberleben von Hoch-Risiko-Patienten nach STEMI und kardiogenem Schock bei Einsatz von Abciximab untersucht. Hierfür wurden 96 Patienten verglichen, welchen entweder Abciximab oder ein Placebo während perkutaner Koronarintervention verabreicht wurde. Auch hier zeigte sich schlussendlich eine Verringerung tödlicher Ereignisse bei einer zusätzlichen Gabe von Abciximab (Chan AW et al. 2002). Darüber hinaus konnte in einer 2007 veröffentlichten Meta-Analyse unter Einbezug von 1101 STEMI-Patienten gezeigt werden, dass bei Diabetikern eine zusätzliche Abciximabgabe während PTCA zu einer signifikanten Reduktion ($p=0.022$) von Tod und Reinfarzierung innerhalb von 3 Jahren nach dem Eingriff führt (Montalescot G et al. 2007).

1.5 Intrakoronare vs intravenöse Applikation von Abciximab

Die antithrombotischen Eigenschaften von Abciximab bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt basieren auf zeitabhängigen und dosisabhängigen Effekten. (Moser M et al. 2003). In einer Meta-Analyse und vorausgegangenen kleinen randomisierten Studien konnte aufgezeigt werden, dass eine frühzeitige intravenöse Abciximabgabe, welche bereits prästationär oder in der Notaufnahme erfolgt, gegenüber der späteren Abciximabgabe zu einer Erhöhung des TIMI-Flusses vor und nach PTCA und einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion führt. Diese zeitabhängigen Effekte bei frühzeitiger Applikation von Abciximab sind vermutlich auf eine anteilige Rekanalisierung epi- und

myokardialer Gefäße vor der PTCA zurückzuführen (Gyöngyösi M et al. 2004, Godicke J et al. 2005, Maioli M et al. 2007, Montalescot G et al. 2007, De Luca G et al. 2008).

Allerdings beruhen die dosisabhängigen Effekte von Abciximab auf der Gesamtzahl an verfügbaren Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptoren im Intravasalraum. Folglich binden Abciximab-Antikörper bei intravenöser Verabreichung sehr schnell an die Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptoren der peripher zirkulierenden Thrombozyten, wodurch jedoch die Abciximabkonzentration und die erhoffte Thrombozytenaggregationshemmung im koronaren Stromgebiet reduziert wird. Hinzu kommt, dass die Anzahl an Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptoren auf aktivierten Thrombozyten in der culprit lesion deutlich ansteigt und somit die dosisabhängige antithrombotische Wirkung von Abciximab am Zielort zusätzlich beeinträchtigt wird (Wagner CL et al. 1996, Gawaz M et al. 2000). Des Weiteren erhöht die intravenöse Abciximab-Bolusgabe, insbesondere in Kombination mit hohen Heparindosen, das Blutungsrisiko der Patienten (Chew DP et al. 2000, de Queiroz Fernandes Araújo JO et al. 2004). Letztendlich erfordert eine frühzeitige intravenöse Abciximabgabe auch einen hohen logistischen Aufwand. Dies trifft vor allem bei einer Anwendung im präklinischen Bereich zu.

Aus diesen Gründen bietet gerade die intrakoronare Abciximabgabe eine gute Alternative, da angenommen wird, dass durch eine intrakoronare Bolus-Applikation eine höhere lokale Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorblockade erzielt wird und somit eine verstärkte Hemmung der Thrombozytenaggregation in der Nähe des epikardialen Thrombus und im mikrovaskulären myokardialen Stromgebiet erreicht werden kann (De Luca G et al. 2005).

Weiterhin zeigten sich bei sehr hohen Abciximabkonzentration auch lytische Effekte (Azar RR et al. 1998, Bartorelli AL et al. 1999). Diese wirken sich vermutlich ebenfalls positiv auf die Myokardperfusion aus, insbesondere durch Beseitigung von mikrovaskulären Embolien infolge einer perkutanen koronaren Intervention (Craft JA et al. 2003). Die lytischen Fähigkeiten von Abciximab lassen sich am ehesten durch eine Erhöhung der Fibrinexposition im Thrombus und eine

aktive Verdrängung von Fibrinogen erklären (Collet JP et al. 2001, Marciniak SJ et al. 2002, Moser M et al. 2003).

Schlussendlich werden bei einer intrakoronaren Abciximab-Applikation primär die koronaren Thrombozyten am Zielort gehemmt. Folglich könnten bei intrakoronarer Gabe individuelle Abweichungen in der Thrombozyten- und Rezeptorgesamtzahl und die daraus resultierende Effektivität von Abciximab eher vernachlässigt werden als bei intravenöser Bolusgabe (Chew DP et al. 2000).

Vermutlich begünstigen zeitabhängige und dosisabhängige Effekte bei intrakoronarer Abciximab-Bolusgabe summa summarum eine Zunahme der epikardialen und myokardialen Durchblutung im Vergleich zur intravenösen Applikation und führen somit zu einer Verbesserung im Hinblick auf die klinische Langzeitprognose von STEMI Patienten (Wöhrle J et al. 2003, Bellandi F et al. 2004, Kakkar AK et al. 2004, Romagnoli E et al. 2007, Thiele H et al. 2008, Wöhrle J et al. 2008). Diese Hypothese wird von zahlreichen Studien getragen. In einer kleinen retrospektiven Studie mit 173 Patienten konnte 6 Monate nach Infarkt eine Reduktion von Tod und erneutem Myokardinfarkt bei intrakoronarer Abciximabgabe versus intravenöser Applikation festgestellt werden (Kakkar AK et al. 2004). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch zwei weitere kleine Studien. Beide zeigten eine Überlegenheit der intrakoronaren gegenüber der intravenösen Abciximab-Bolusgabe hinsichtlich einer Reduktion der Infarktgröße und einer Verbesserung des myokardialen Remodellings. (Bellandi F et al. 2004, Thiele H et al. 2008). Darüber hinaus wurden 633 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt in eine prospektive Studie eingeschlossen (Wöhrle J et al. 2008). Den Patienten wurde während PTCA ein intrakoronarer Abciximab-Bolus verabreicht. Primärer, kombinierter Endpunkt war die Häufigkeit von schwerwiegenden, unerwünschten kardialen Ereignissen (MACE) innerhalb von 30 Tagen. Wöhrle und Kollegen konnten bei intrakoronarer Gabe von Abciximab eine signifikant niedrigere Rate des primären Endpunktes im Vergleich zu früheren Kollektiven mit intravenöser Bolusgabe nachweisen. Auch in einem 2007 veröffentlichten Review Paper konnte die intrakoronare Verabreichung von Abciximab im Vergleich zur intravenösen Gabe mit einem vorteilhaften Nutzen für Koronarperfusion und Myokard assoziiert werden (Romagnoli E et al. 2007).

1.6 Kardiale Magnetresonanztomographie (CMR)

Die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) hat sich als Goldstandard für die Bestimmung der kardialen Volumetrie und Funktionsbestimmung bei Patienten nach Myokardinfarkt durchgesetzt. (Bucciarelli-Ducci C et al. 2006, Perazzolo Marra M et al. 2011). Die Messungen der Volumina und der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) mittels CMR sind äußerst präzise (Grothues F et al. 2004, Pennell DJ et al. 2010). Auch ist die Berechnung der Infarktgröße durch die CMR in ihrer Genauigkeit vergleichbar mit der Dimensionierung eines Myokardinfarktes in der Pathologie (Fieno DS et al. 2000, Kim RJ et al. 2000, Amado LC et al. 2004). Zudem postulierten Thiele und Kollegen für die manuelle Größenbestimmung einer Infarktnarbe in der CMR eine sehr geringe Intra- und Interobserver-Variabilität (Thiele H et al. 2006).

Sowohl die Berechnung der LVEF als auch der Infarktgröße mittels CMR haben bei Patienten nach STEMI einen hohen prognostischen Wert in der Einschätzung der klinischen Langzeitprognose, bestimmt anhand der Häufigkeit von Major Adverse Cardiac Events (MACE) im Verlauf, wobei sich hier die Infarktgröße als besser Vorhersageparameter erwiesen hat (Chareonthaitawee P et al. 1995, Bolognese L et al. 2002, Gerber BL et al. 2002, Knuesel PR et al. 2003, Wu E et al. 2008).

1.7 Fragestellung

Daten zur intrakoronaren Abciximab-Bolusgabe nach STEMI existieren derzeit nur begrenzt. Dies gilt insbesondere im Hinblick auf die Effektivität der intrakoronaren Behandlungsmethode.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, anhand prognostischer MRT-Parameter zu überprüfen, ob nach intrakoronarer Abciximab-Bolusgabe bei STEMI-Patienten eine Verbesserung im klinischen Verlauf im Vergleich zur üblichen intravenösen Bolusgabe nachweisbar ist.

2. Material und Methodik

2.1. Überblick über das Studiendesign

In der multizentrischen, randomisierte und kontrollierte AIDA-STEMI-Studie wurde untersucht, ob eine intrakoronare Applikation von Abciximab bei Patienten mit STEMI nach PCI im Hinblick auf die klinische Langzeitprognose gegenüber der routinierten intravenösen Methode Unterschiede aufzeigen. Die AIDA-STEMI-Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Leipzig unter dem Aktenzeichen 171-08-FF mit dem Datum vom 23.06.2008 genehmigt. Hierfür wurden 2065 Patienten in zwei Gruppe randomisiert. Dabei erhielt eine Gruppe einen intrakoronaren Bolus und die andere Gruppe einen intravenösen Bolus von Abciximab (0,25 mg/kg). Im Anschluss wurde in beiden Gruppen eine 12-stündige intravenöse Abciximab-Infusion (0,125 µg/kg/min, maximal 10 µg/min) appliziert. Als primärer Endpunkt wurde eine Kombination aus Tod, erneutem Herzinfarkt und neu aufgetretener Herzinsuffizienz 90 Tage und 12 Monate nach Erstereignis verwendet (Thiele H et al. 2012, Desch S et al. 2013).

Für die vorliegende MRT-Substudie wurde zusätzlich zum regulären Studienprotokoll (AIDA-STEMI) eine initiale CMR-Untersuchung innerhalb von 17 Tagen nach STEMI und eine Follow-up CMR-Untersuchung 6 Monate nach STEMI durchgeführt, um anhand von Veränderungen der Infarktnarbe und der linksventrikulären Volumina und Ejektionsfraktion Unterschiede bezüglich des klinischen Outcomes in den beiden Randomisationsarmen zu untersuchen.

2.2. Ein- und Ausschlusskriterien, Randomisierung

Das Studiendesign wurde von den Ethikkommissionen (Aktenzeichen 171-08-FF) der teilnehmenden Kliniken überprüft und genehmigt. Alle Patienten mussten ihr Einverständnis zur Studienteilnahme erklären.

Einschlusskriterien für die AIDA-STEMI-Studie und die vorliegende MRT-Substudie wurden wie folgt definiert:

- Alter ≥ 18 Jahre
- STEMI mit Symptombdauer von >30 Minuten und <12 Stunden (siehe STEMI Kriterien in Tabelle 1)
- Schriftliche Einwilligung nach erfolgter Aufklärung

Ausschlusskriterien waren folgende:

- Neu aufgetretener oder vermutlich neu aufgetretener Linksschenkelblock
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Bekannte Unverträglichkeit gegen Abciximab, Acetylsalicylsäure oder Heparin
- Florides peptisches Ulcus ventriculi oder duodeni
- Größere chirurgische Eingriffe innerhalb der vorangegangenen 4 Wochen
- Aktive innere Blutung
- Schlaganfall innerhalb der vorangegangenen 2 Jahren
- Bekannte Gerinnungsstörung oder Thrombozytopenie
- Arteriovenöse Malformationen oder Aneurysmen
- Schwere Leberfunktionseinschränkung
- Dialysepflichtige Niereninsuffizienz
- Nicht einstellbare schwere arterielle Hypertonie
- Hypertensive Retinopathie
- Vaskulitis
- Vorangegangene Lysetherapie innerhalb von <12 Stunden
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie

Mithilfe eines web-basierten Programms wurden die Patienten 1:1 nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen randomisiert. Daraufhin erhielten 1032 Patienten eine intrakoronare Bolustherapie und 1033 Patienten den intravenösen Standardbolus. Die Analyse des kombinierten primären Endpunktes nach 90 Tagen sowie nach zwölf Monaten erfolgte telefonisch.

2.3 Studiendesign der MRT-Substudie

Im Zeitraum vom 12. September 2008 bis zum 28. Februar 2011 wurden am Uniklinikum Ulm 117 Patienten aus der AIDA-STEMI-Studie in die MRT-Substudie eingeschlossen. 60 Patienten aus dem intravenösen Randomisationsarm und 57 Patienten aus dem intrakoronaren Arm. Um einen möglichen Benefit der intrakoronaren Abciximab-Bolusgabe gegenüber der üblichen venösen Bolusapplikation im Hinblick auf die Langzeitprognose anhand der MRT Daten zu evaluieren, wurde eine MRT Untersuchung initial nach Myokardinfarkt sowie nach 6 Monaten durchgeführt.

Alle Studienpatienten gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung für die Teilnahme an der Studie. Ausschlusskriterien für die MRT-Substudie waren die geläufigen Kontraindikationen einer MRT-Untersuchung wie beispielsweise folgende:

- Schwere Klaustrophobie
- Nicht MRT fähige Herzschrittmacher
- Metallische intrakranielle Implantate wie Gefäßclips aus Metall
- Cochlea-Implantat
- Allergie auf Gadolinium-Kontrastmittel
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30ml/min)
- Hämodynamische Instabilität des Patienten.

Folgende primäre Endpunkte wurden 6 Monate nach STEMI bestimmt:

- Endgültige Infarktgröße
- Ab- oder Zunahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)
- Ab- oder Zunahme der linksventrikulären endsystolischen sowie enddiastolischen Volumina

Desweiteren wurde das Auftreten schwerwiegender, unerwünschter kardialer Ereignisse (MACE) 6 und 12 Monate nach dem Erstereignis untersucht:

- Tod des Patienten
- Erneutes Auftreten eines akuten Myokardinfarkts
- Notwendigkeit dringender Revaskularisationsmaßnahmen
- Neues Auftreten einer Herzinsuffizienz

Ein Überblick bezüglich Randomisation und MRT- Auswertung für die MRT-Substudie ist Abbildung 2 zu entnehmen.

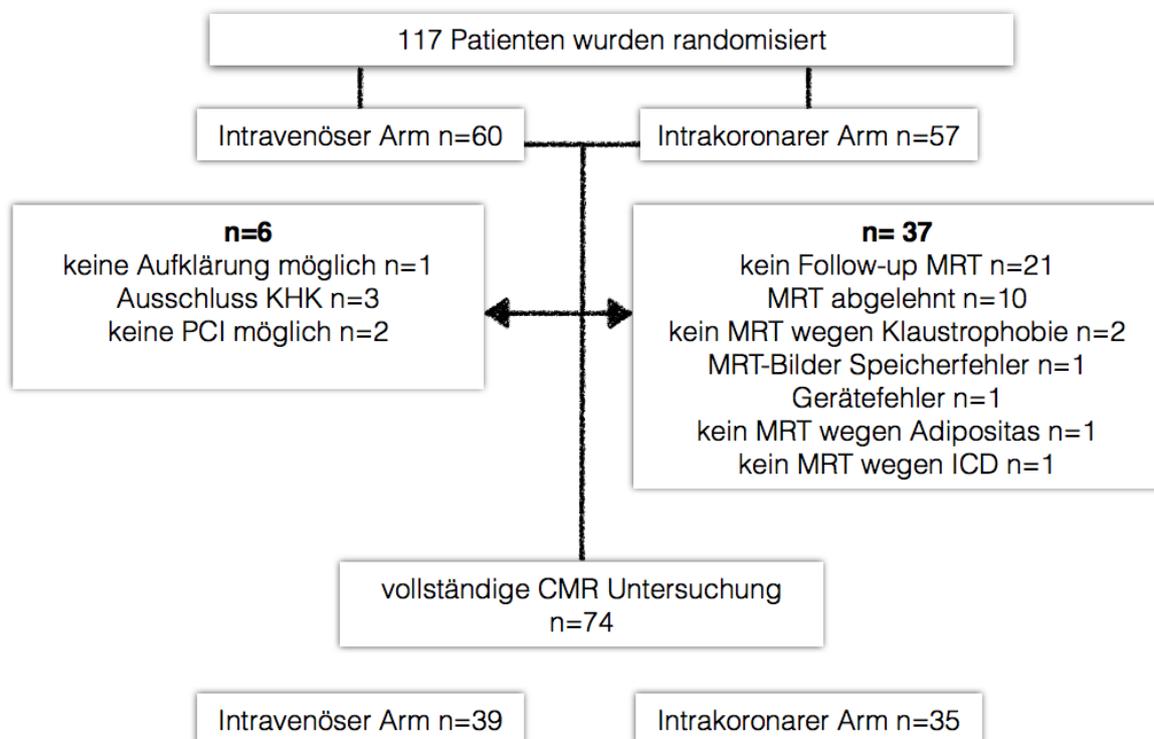


Abbildung 2: Überblick über Randomisation und MRT-Auswertung

2.4 MRT-Auswertung

Zur Aufnahme der MRT-Bilder wurde ein 1,5 Tesla Scanner verwendet. Eine Untersuchung dauerte in der Regel 30-40 Minuten.

Die Auswertung der CMR-Bilder erfolgte durch zwei unabhängige Untersucher mittels eines zertifizierten Software-Programms (cmr42 3.4.1, Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Canada).

In der kurzen Herzachse wurden zunächst in den enddiastolischen und endsystolischen Bildern unter Berücksichtigung aller Schichten (apikal bis basal) die Konturen von linksventrikulärem Endokard und Epikard eingezeichnet. Dabei wurde aufmerksam beachtet den basal liegende Ausflusstrakt nicht in die Fläche des linken Ventrikels miteinzubeziehen (Abbildung 3). Mithilfe der Scheibchen-Summations-Methode erhält man daraus das enddiastolische und endsystolische Volumen zur Berechnung der LVEF und die Myokardmasse des linken Ventrikels:

$$\text{LVEF (\%)} = \text{Endsystolisches Volumen} / \text{Enddiastolisches Volumen} \times 100$$

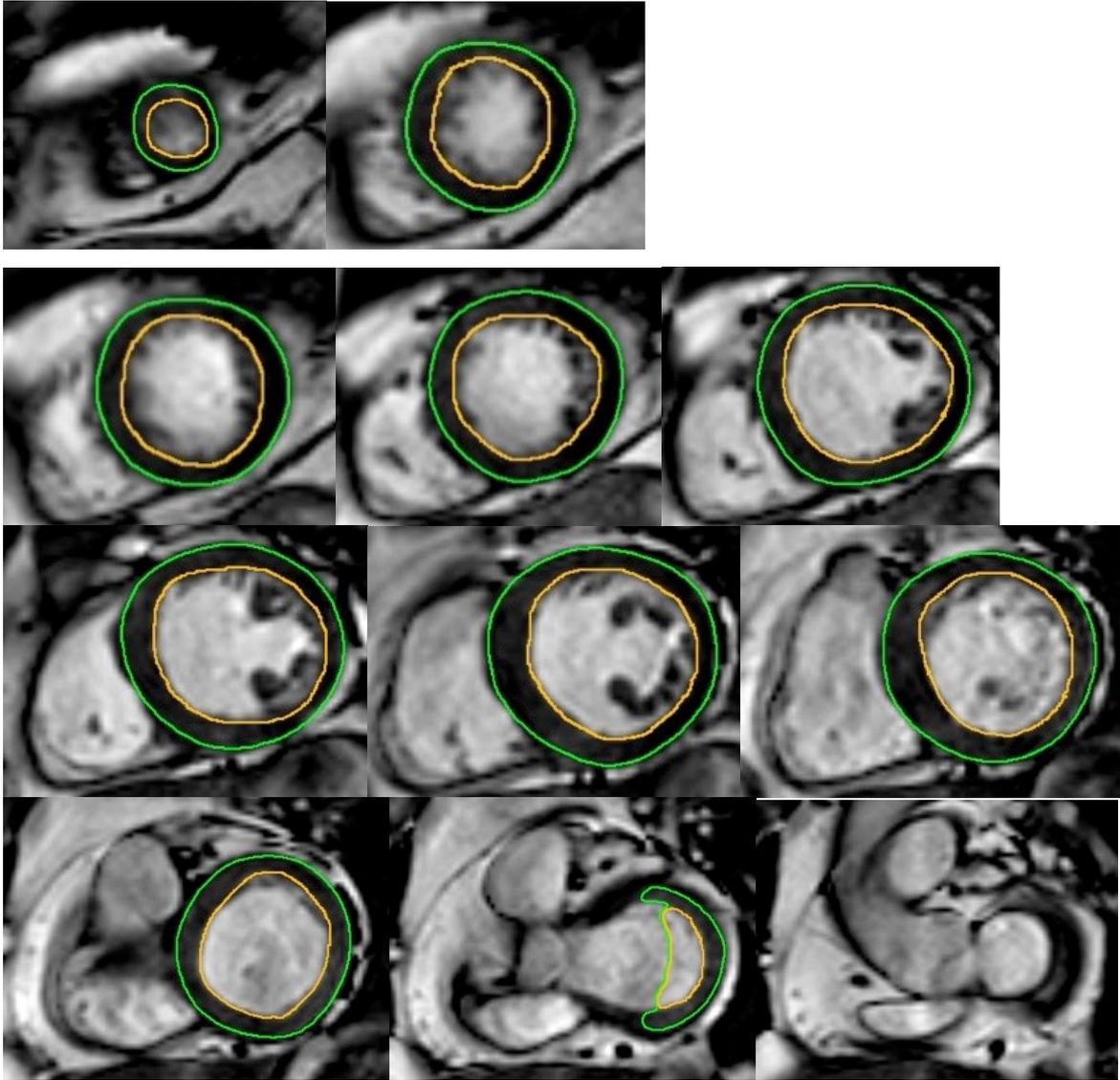


Abbildung 3: Magnetresonanztomographieaufnahmen. Kurze Herzachsen des linken und rechten Ventrikels in der enddiastolischen Phase. Eingezeichnet sind die Konturen des linksventrikulären Endokards (gelb) und Epikards (grün).

Im Late Gadolinium Enhancement wurde mittels semiautomativer Methode die Infarkt Narbe ausgewertet. Anhand von Abstufungen der Signalintensität im Vergleich zu einem Referenzpunkt im gesunden Myokard erfolgte die Abgrenzung der Infarkt Narbe. Hierbei wurde eine Infarkt Narbe als Signalintensitätsanstieg von mindestens 5 Standardabweichungen im Vergleich zum gesunden Myokard

festgelegt. Die Größe der Infarktnarbe wurde in Prozent der linksventrikulären Myokardmasse ausgedrückt:

$$\text{Infarktgröße (\%)} = \frac{\text{Masse der Infarktnarbe}}{\text{Linksventrikuläre Myokardmasse}} \times 100$$

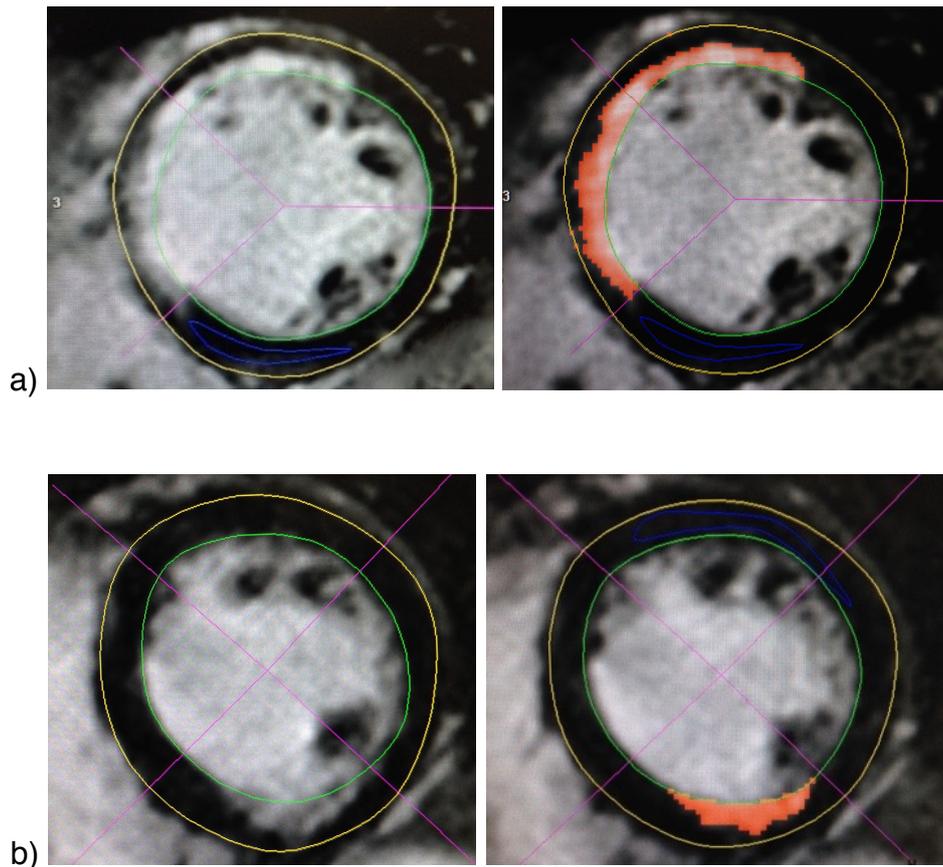


Abbildung 4: Zwei Magnetresonanztomographieaufnahmen des linken Ventrikels in der kurzen Herzachse im Late Gadolinium Enhancement (a+b). Transmurale anteroseptale Infarktscar (a). Transmurale inferioren Infarktscar (b). Auf der rechten Seite wurden die Infarktscar mittels semiautomatischer Methode bestimmt und markiert (rot). Konturen des Endokards (grün) und Epikards (gelb).

2.5 Statistische Auswertung (Analyse)

Stetige Merkmale sind als Mittelwerte \pm eine Standardabweichung (SD) angegeben. Zur Analyse von Unterschieden zwischen den beiden Behandlungsgruppen und zwischen Untergruppen wurde für stetige nichtparametrische Merkmale der t-Test angewandt. Diskrete Merkmale sind als Summen und als Prozentangaben dargestellt. Sie wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests (χ^2 -Test) verglichen. Statistische Signifikanz wurde für $p < 0,05$ definiert. Die statistische Analyse erfolgte mit Statistica 7.1 (StatSoft Inc., USA).

3. Ergebnisse

3.1 Basisdaten

Von den 117 Patienten, welche in die MRT-Substudie eingeschlossen wurden, konnte bei 74 Patienten eine gepaarte Analyse durchgeführt werden. 39 Patienten entstammten der intravenösen Gruppe und 35 Patienten der intrakoronaren Gruppe. Gründe für unvollständige oder nicht durchgeführte CMR-Untersuchungen wurden bereits in Abbildung 2 aufgeführt.

3.2 Patientencharakteristika, klinische und prozedurale Daten

Bezüglich der Patientencharakteristika und der klinischen Daten unterschieden sich die beiden Patientengruppen (intravenös n=39, intrakoronar n=35) nur in der Häufigkeit der Adipositas signifikant (intravenös n=9 vs. intrakoronar n=19; $p < 0,006$). Das Durchschnittsalter betrug 57 Jahre in der intravenösen und 60 Jahre in der intrakoronaren Gruppe ($p = 0,38$). Desweiteren waren Diabetiker in beiden Gruppen gleich häufig vertreten (n=4; $p = 0,87$). Erfasste Patientenmerkmale und klinische Daten sind in Tabelle 1 dargestellt. Statistisch existieren bezüglich prozeduraler Parameter keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen. Die prozeduralen Daten sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 1: Charakteristika und klinische Daten von Patienten mit akutem STEMI an der Universitätsklinik Ulm zwischen 2008 und 2011. Randomisiert in eine intravenöse und eine intrakoronare Patientengruppe hinsichtlich der Abciximab-Bolusgabe.

	Intravenöse Gruppe (n=39)	Intrakoronare Gruppe (n=35)	p-Wert
Alter (M±SD)	57 Jahre (±11)	60 Jahre (±13)	0,37
männliches Geschlecht	89,74% (n=35)	80,56% (n=29)	0,26
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Rauchen	48,72% (n=19)	42,86% (n=15)	0,49
Bluthochdruck	58,97% (n=23)	57,14% (n=20)	0,87
Hypercholesterinämie	33,33% (n=13)	48,57% (n=17)	0,29
Diabetes mellitus	10,26% (n=4)	11,43% (n=4)	0,87
Insulinpflichtig	0,00% (n=0)	0,00% (n=0)	1,00
Adipositas	23,08% (n=9)	54,29% (n=19)	0,006
früherer Myokardinfarkt	7,69% (n=3)	11,43% (n=4)	0,47
frühere PTCA	7,69% (n=3)	22,86% (n=8)	0,067
früherer Koronararterien-Bypass	5,13% (n=2)	2,86% (n=1)	0,62
Systolischer Blutdruck (M±SD)	130mmHg (±21)	128mmHg (±25)	0,61
Diastolischer Blutdruck (M±SD)	80mmHg (±9)	77mmHg (±14)	0,26
Herzfrequenz (M±SD)	74/min (±13)	71/min (±15)	0,27
Kreatinin (M±SD)	92nmol/ml (±21)	93nmol/ml (±18)	0,86

Tabelle 1: STEMI = ST-Hebungsinfarkt, n = Fallzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, PTCA = perkutane transluminale Koronarangiographie

Tabelle 2: Prozedurale Daten von Patienten mit akutem STEMI an der Universitätsklinik Ulm zwischen 2008 und 2011. Randomisiert in eine intravenöse und eine intrakoronare Patientengruppe hinsichtlich der Abciximab-Bolusgabe.

		Intravenöse Gruppe (n=39)	Intrakoronare Gruppe (n=35)	p-Wert
Zeit vom Symptombeginn bis PTCA (M±SD)		231min (±132)	217min (±124)	0,72
Door-to-balloon-time (M±SD)		59min (±32)	52min (±23)	0,056
Killip-Klassifikation bei Krankenhausaufnahme				0,54
	1	89,74% (n=35)	91,43% (n=32)	
	2	7,69% (n=3)	5,71% (n=2)	
	3	2,56% (n=1)	0,00% (n=0)	
	4	0,00% (n=0)	2,86% (n=1)	
Anzahl der betroffenen Gefäße				0,59
	1	51,28% (n=20)	40,00% (n=14)	
	2	23,08% (n=9)	31,43% (n=11)	
	3	25,64% (n=10)	28,57% (n=10)	
Betroffene Koronararterien				0,49
	Ramus interventricularis anterior	44,74% (n=17)	57,14% (n=20)	
	Ramus circumflexus	36,84% (n=14)	31,43% (n=11)	
	Rechte Koronararterie	18,42% (n=7)	11,43% (n=4)	
	Linke Koronararterie	0% (n=0)	0% (n=0)	
Bypass		5,13% (n=2)	2,86% (n=1)	0,62
TIMI-Fluss vor PTCA				0,32
	0	53,85% (n=21)	40,00% (n=14)	
	I	17,95% (n=7)	11,43% (n=4)	

Tabelle 2: STEMI = ST-Hebungsinfarkt, n = Fallzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, PTCA = perkutane transluminale Koronarangiographie

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 2

Tabelle 2: Prozedurale von Patienten mit akutem STEMI an der Universitätsklinik Ulm zwischen 2008 und 2011. Randomisiert in eine intravenöse und eine intrakoronare Patientengruppe hinsichtlich der Abciximab-Bolusgabe.

		Intravenöse Gruppe (n=39)	Intrakoronare Gruppe (n=35)	p-Wert
	II	17,95% (n=7)	34,29% (n=12)	
	III	10,26% (n=4)	14,29% (n=5)	
Stentimplantation		97,44% (n=38)	97,14% (n=34)	0,71
Thrombektomie		38,46% (n=15)	54,29% (n=19)	0,60
Drug-eluting Stent		69,23% (n=27)	74,29% (n=26)	0,74
Bare metal Stent		28,21% (n=11)	22,86% (n=8)	0,59
IABP (intraaortic balloon pump)		2,56% (n=1)	2,86% (n=1)	0,93
TIMI-Fluss nach PTCA				0,20
	0	0% (n=0)	0% (n=0)	
	I	2,56% (n=1)	0% (n=0)	
	II	2,56% (n=1)	11,43% (n=4)	
	III	94,87% (n=37)	88,57% (n=31)	
Entlassmedikation				
	Betablocker	94,87% (n=37)	97,14% (n=34)	0,62
	ACE-Hemmer	94,87% (n=37)	91,43% (n=32)	0,55
	AT1-Rezeptorantagonist	0,00% (n=0)	2,86% (n=1)	0,28
	Aspirin	100% (n=39)	100% (n=35)	1,00
	Clopidogrel	48,72% (n=19)	51,43% (n=18)	0,81
	Prasugrel	88,89% (n=16)	81,25% (n=13)	0,53
	Statine	100% (n=4)	100% (n=8)	1,00
	Diuretika	23,08% (n=9)	31,43% (n=11)	0,41
vollständige Verabreichung des Abciximab Bolus		100% (n=39)	100% (n=35)	1,00

Tabelle 2: STEMI = ST-Hebungsinfarkt, n = Fallzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, PTCA = perkutane transluminale Koronarangiographie

3.3 CMR-Ergebnisse (i.v. Gruppe vs. i.c. Gruppe)

Zwischen dem Primärereignis und der initialen CMR-Untersuchung des Patientenkollektivs (n=74) vergingen 1 - 17 Tage.

Die mediane Infarktgröße betrug 6 Monate nach Erstereignis in der intravenösen Gruppe 14,9% und in der intrakoronaren Gruppe 12,6% des linksventrikulären Volumens (p=0,39). Die LVEF zeigte weder in der initialen Untersuchung noch in der Follow-up Untersuchung nach 6 Monate signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Ebenso gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen dem intravenösen und intrakoronaren Randomisationsarm bezüglich einer Verbesserung der LVEF 6 Monate nach STEMI (3,6 ± 6% versus 3,2 ± 5%, p=0,74). Auch bei den übrigen erhobenen MRT-Parametern (EDV, ESV, SV) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die genauen Ergebnisse in Bezug auf die Patientengruppen sind in Tabelle 3 und 4 aufgeführt.

Tabelle 3: Veränderung der Infarktgröße in Relation zur linksventrikulären Masse in der Erst- und der Nachuntersuchung bei Patienten mit akutem STEMI an der Universitätsklinik Ulm zwischen 2008 und 2011. Eingeteilt in zwei Patientengruppen hinsichtlich intravenöser und intrakoronarer Abciximab-Bolusgabe.

	i.v. (n=37) Mittelwert (±SD)	i.c. (n=35) Mittelwert (±SD)	p-Wert
Infarktgröße (%)			
Initial	19 (±12)	16,2 (±12)	0,33
Follow-up	14,9 (±10)	12,6 (±11)	0,39
Differenz	-4,2 (±5)	-3,6 (±5)	0,59

Tabelle 3: STEMI = ST-Hebungsinfarkt, i.v. = intravenös, i.c. = intrakoronar, n = Fallzahl, SD = Standardabweichung

Tabelle 4: Veränderung der linksventrikulären Volumetriedaten in der Erst und der Nachuntersuchung bei Patienten mit akutem STEMI an der Universitätsklinik Ulm zwischen 2008 und 2011. Eingeteilt in zwei Patientengruppen hinsichtlich intravenöser und intrakoronärer Abciximab-Bolusgabe.

		i.v. (n=39) Mittelwert (±SD)	i.c. (n=35) Mittelwert (±SD)	p-Wert
LVEDV (ml)	initial	167,8 (±43,6)	168,2 (±40,1)	0,96
	Follow-up	169,9 (±43,9)	168,0 (±40,8)	0,84
	Differenz	2,1 (±22,3)	-0,2 (12,2)	0,57
LVESV (ml)	initial	79,3 (±35,6)	76,4 (±32,2)	0,71
	Follow-up	74,6 (±37)	71,8 (±33,9)	0,74
	Differenz	-4,7 (±17,4)	-4,5 (10,5)	0,96
LVSV (ml)	initial	88,5 (±18,4)	91,9 (±23,3)	0,48
	Follow-up	95,3 (±17,7)	96,2 (±20)	0,85
	Differenz	6,8 (±11,4)	4,3 (±9,3)	0,29
LVEF (%)	Initial	54,3 (±10)	55,8 (±11)	0,53
	Follow-up	57,9 (±11)	59,1 (±11)	0,65
	Differenz	3,6 (±6)	3,2 (±5)	0,74

Tabelle 4: STEMI = ST-Hebungsinfarkt, i.v. = intravenös, i.c. = intrakoronar, n = Fallzahl, SD = Standardabweichung, LVEDV = Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, LVESV = Linksventrikuläres endsystolisches Volumen, LVSV = Linksventrikuläres Schlagvolumen, LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

3.4 CMR-Ergebnisse bei Hoch-Risiko-Patienten

Unterschiede zwischen intravenöser und intrakoronärer Abciximab-Bolusgabe wurden in den folgenden drei Hoch-Risiko-Patientengruppen untersucht:

- Patienten mit Diabetes mellitus (n=4; n=4)
- Patienten mit Vorderwandinfarkt (n=16; n=8)
- Patienten mit chronischem Gefäßverschluss (n=9; n=4)

Zunächst wurden in Unabhängigkeit der beiden Randomisationsarme (i.v. vs. i.c.) Patienten mit einem chronischen Gefäßverschluss mit Patienten ohne chronischen Gefäßverschluss verglichen. Patienten ohne chronischen Gefäßverschluss hatten mit 12,2% versus 20,8% der LV-Masse signifikant kleinere Infarktfolgen in der Follow-up CMR-Untersuchung 6 Monate nach Erstereignis ($p=0,006$). Auch die initial (56,5% vs. 47,8%; $p=0,006$) und im Follow-up gemessenen Ejektionsfraktionen (60,1% vs. 50,7%; $p=0,004$) wiesen ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen auf. In Tabelle 5 sind die Unterschiede für die zwei Hauptparameter der CMR-Untersuchung (Infarktgröße und EF) anschaulich dargestellt.

Tabelle 5: Veränderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und Infarktgröße in der Erst- und der Nachuntersuchung bei Patienten mit akutem STEMI an der Universitätsklinik Ulm zwischen 2008 und 2011. Eingeteilt in zwei Patientengruppen hinsichtlich des Auftretens chronischer Gefäßverschlüsse.

	ohne chronischem Gefäßverschluss (n=61) Mittelwert (±SD)	mit chronischem Gefäßverschluss (n=13) Mittelwert (±SD)	p-Wert
LVEF (%)			
Initial	56,5 (±9,6)	47,8 (±12,9)	0,0066
Follow-up	60,1 (±9,9)	50,7 (±12,6)	0,0042
Differenz	3,6 (±5,4)	2,9 (±5,3)	0,67
Infarktgröße (%)			
Initial	15,9 (±11,4)	25,3 (±12,2)	0,010
Follow-up	12,2 (±9,4)	20,8 (±12,9)	0,0069
Differenz	-3,8 (±4,8)	-4,5 (±5,3)	0,61

Tabelle 5: STEMI = ST-Hebungsinfarkt, n = Fallzahl, SD = Standardabweichung, LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

In der Hoch-Risiko-Patientengruppe mit Diabetes mellitus konnten geringe signifikante Unterschiede hinsichtlich der EF gemessen werden ($p=0,04$). Die mediane EF war in der intravenösen Gruppe sowohl initial (61,1% vs. 38,3%) als auch im Follow up (64,1% vs. 43,8%) signifikant größer gegenüber der intrakoronaren Gruppe. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zeigte die Infarktgröße. Detaillierte Ergebnisse sind der Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6: Veränderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und Infarktgröße in der Erst- und der Nachuntersuchung bei Patienten mit akutem STEMI und Diabetes mellitus an der Universitätsklinik Ulm zwischen 2008 und 2011. Eingeteilt in zwei Patientengruppen hinsichtlich intravenöser und intrakoronarer Abciximab-Bolusgabe.

		i.v. (n=4) Mittelwert (±SD)	i.c. (n=4) Mittelwert (±SD)	p-Wert
LVEF (%)				
	Initial	61,1 (±12,8)	38,3 (±11,6)	0,038
	Follow-up	64,1 (±7,9)	43,8 (±13,1)	0,037
	Differenz	3,1 (±5,9)	5,6 (±4,4)	0,52
Infarktgröße (%)				
	Initial	16,5 (±11,7)	26 (±19,1)	0,84
	Follow-up	10,8 (±7,7)	26,5 (±21,4)	0,21
	Differenz	-5,8 (±4,9)	0,5 (±2,5)	0,062

Tabelle 6: STEMI = ST-Hebungsinfarkt, i.v. = intravenös, i.c. = intrakoronar, n = Fallzahl, SD = Standardabweichung, LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Schließlich wurden Patienten mit Vorderwandinfarkt und Patienten mit chronischem Gefäßverschluss innerhalb der beiden Applikationsrouten verglichen. Es zeigten sich bezüglich der CMR-Parameter weder in der Hoch-Risiko-Gruppe mit Vorderwandinfarkt noch in der Gruppe mit chronischem Gefäßverschluss signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen der MRT-Substudie. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 und 8 aufgeführt.

Tabelle 7: Veränderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und Infarktgröße in der Erst- und der Nachuntersuchung bei Patienten mit akutem Vorderwandinfarkt an der Universitätsklinik Ulm zwischen 2008 und 2011. Eingeteilt in zwei Patientengruppen hinsichtlich intravenöser und intrakoronarer Abciximab-Bolusgabe.

		i.v. (n=16) Mittelwert (±SD)	i.c. (n=8) Mittelwert (±SD)	p-Wert
LVEF (%)				
	Initial	50,4 (±10,3)	57,8 (±8,2)	0,094
	Follow-up	57 (±12)	63 (±6,9)	0,20
	Differenz	6,6 (±5,2)	5,2 (±5,1)	0,55
Infarktgröße (%)				
	Initial	23,4 (±12,3)	20 (±6)	0,47
	Follow-up	18,3 (±11,8)	11 (±5,4)	0,11
	Differenz	-5,1 (±4,8)	-9 (±5,4)	0,093

Tabelle 7: STEMI = ST-Hebungsinfarkt, i.v. = intravenös, i.c. = intrakoronar, n = Fallzahl, SD = Standardabweichung, LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Tabelle 8: Veränderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und Infarktgröße in der Erst- und der Nachuntersuchung bei Patienten mit akutem STEMI und chronischem Gefäßverschluss an der Universitätsklinik Ulm zwischen 2008 und 2011. Eingeteilt in zwei Patientengruppen hinsichtlich intravenöser und intrakoronarer Abciximab-Bolusgabe.

		i.v. (n=9) Mittelwert (±SD)	i.c. (n=4) Mittelwert (±SD)	p-Wert
LVEF (%)				
	Initial	48,7 (±9,5)	45,7 (±20,3)	0,71
	Follow-up	52,3 (±11,6)	47 (±15,9)	0,50
	Differenz	3,6 (±5,3)	1,3 (±5,9)	0,49
Infarktgröße (%)				
	Initial	25,1 (±9)	25,8 (±19,4)	0,93
	Follow-up	19,1 (±6,2)	24,5 (±23,2)	0,51
	Differenz	-6 (±5,1)	-1,3 (±4,6)	0,14

Tabelle 8: STEMI = ST-Hebungsinfarkt, i.v. = intravenös, i.c. = intrakoronar, n = Fallzahl, SD = Standardabweichung, LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

3.5 Kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität (MACE)

Insgesamt traten unter den 74 Patienten innerhalb der ersten 12 Monate nach Intervention bei zwei Patienten (2,7%) klinische Ereignisse (MACE) auf. Die Häufigkeit lag in der intravenösen Gruppe bei 2,6% (n=1) und in der intrakoronären Gruppe bei 2,9% (n=1). In der intrakoronären Gruppe wurde eine Wiederaufnahme aufgrund von Herzinsuffizienz und in der intravenösen Gruppe aufgrund einer dringend notwendigen PTCA verzeichnet. Allerdings konnte in

beiden Gruppen innerhalb der ersten 12 Monate nach Primärereignis kein Todesfall oder erneuter Myokardinfarkte registriert werden. Somit ergaben sich in Hinblick auf MACE keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen ($p=0,93$), wie auch der Tabelle 8 zu entnehmen ist.

Tabelle 9: Auftreten von MACE bei Patienten mit akutem STEMI an der Universitätsklinik Ulm zwischen 2008 und 2011. Eingeteilt in zwei Patientengruppen hinsichtlich intravenöser und intrakoronarer Abciximab-Bolusgabe.

	Intravenöse Gruppe (n=39)	Intrakoronare Gruppe (n=35)	p-Wert
MACE (%)	2,6 (n=1)	2,9 (n=1)	0,93

Tabelle 9: MACE = major adverse cardiac events, STEMI = ST-Hebungsinfarkt

4. Diskussion

Die Haupteigenschaften aus der vorliegenden AIDA STEMI MRT-Substudie kann man wie folgt zusammenfassen: Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit STEMI zwischen intrakoronarer und intravenöser Abciximab-Bolusgabe mittels CMR-Untersuchung keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Effektivität, Langzeitprognose und Remodeling nach 6 Monaten zu verzeichnen sind:

- Endgültige Infarktgröße nach 6 Monaten (IV: 14,9%, IC: 12,6%; $p=0,39$)
- Zunahme der EF nach 6 Monaten (IV: 3,6%, IC: 3,2%; $p=0,74$)
- Abnahme des LVESV nach 6 Monaten (IV: -4,7ml, IC: -4,5ml; $p=0,96$)

Auch in den Hoch-Risiko-Gruppen konnten mit Ausnahme der Diabetikergruppe zwischen intrakoronarer und intravenöser Bolusgabe keine signifikanten Unterschiede in den prognostischen CMR-Parametern festgestellt werden. In der Diabetikergruppe zeigten sich in punkto der LVEF gering signifikante Unterschiede zugunsten der intrakoronaren Gruppe (Tabelle 6; $p=0,038$, $p=0,037$).

Das Vorliegen von statistisch signifikanten Ergebnissen innerhalb dieser Subgruppenanalyse lässt sich durch die geringe Anzahl an Patienten ($n=8$) erklären. Zudem differenzierten sich die beiden Diabetikergruppen weder in der Verbesserung der LVEF nach 6 Monaten ($p=0,52$) noch in den sonstigen erhobenen CMR-Parametern signifikant voneinander. Des Weiteren ergaben sich zwischen den beiden Applikationsformen keine Unterschiede in der Sicherheit der Verfahren und im Auftreten schwerwiegender, unerwünschter kardialer Ereignisse innerhalb von 12 Monaten nach Erstereignis.

Die Untersucher der AIDA STEMI Hauptstudie, die das Auftreten von MACE zwischen intrakoronarer und intravenöser Abciximab-Bolusgabe bei 2065 Patienten erforschten, kamen nach 90 Tagen und nach 12 Monaten zu ähnlichen Ergebnissen in den beiden Gruppen (Thiele H et al. 2012, Desch S et al. 2013). Die AIDA STEMI Studie ist mit 2065 Patienten die bislang größte randomisierte

Studie, welche Unterschiede zwischen intrakoronarer und intravenöser Abciximab-Bolusgabe bei STEMI Patienten hinsichtlich der klinischen Langzeitprognose untersuchte. Im Ergebnis führte die intrakoronare gegenüber der intravenösen Bolusgabe zu keiner Reduktion patientenrelevanter Endpunkte und folglich keiner relevanten Verbesserung der Langzeitprognose nach 12 Monaten. Darüber hinaus wurden in einer von der vorliegenden Arbeit unabhängigen AIDA STEMI MRT-Substudie (Thiele et al. 2010, Eitel I et al. 2013) 795 Patienten aus der AIDA STEMI Studie randomisiert um Infarktgröße, linksventrikuläre Volumina und weitere CMR-Marker innerhalb einer Woche nach Intervention zwischen den beiden Gruppen zu vergleichen. Auch hier konnten keine Unterschiede zwischen der intrakoronaren und intravenösen Behandlungsmethode festgestellt werden. Die gemessene Infarktgröße betrug innerhalb einer Woche nach Erstereignis in der intrakoronaren Gruppe 16% in der intravenösen Gruppe 17% ($p=0,52$). Sehr ähnliche Resultate zeigten sich in der vorliegenden Studie (16%, 19% ; $p=0,33$) und bekräftigt somit die Ergebnisse der MRT-Substudie (Eitel I et al. 2013). In einer 2014 veröffentlichten Meta-Analyse (Piccolo R et al. 2014) wurden 3158 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt eingeschlossen und es konnte erneut kein Vorteil der intrakoronaren Applikationsroute im Hinblick auf klinisch relevante Endpunkte eruiert werden.

Dennoch unterstützen mehrere vorherige Studien und Metaanalysen die Überlegenheit einer intrakoronaren Bolusgabe, insbesondere bei Hochrisiko-Patienten (De Luca G. et al. 2012). Folgende Überlegungen und Hypothesen könnten die Diskrepanz der AIDA STEMI Ergebnisse erklären (Thiele H. et al. 2012, Desch S et al. 2013, Eitel I et al. 2013).

Auch wenn für die AIDA STEMI Studie 2065 Patienten randomisiert wurden, könnte die Studienpopulation oder entscheidende Subgruppen wie Hochrisiko-Patienten dennoch zu klein sein um einen statistisch signifikanten klinischen Effekt zu detektieren. Des Weiteren wurden für die Studie nur STEMI-Patienten eingeschlossen, bei denen der Symptombeginn unter 12 Stunden lag. Zwar gab es bei der Analyse von Subgruppen keine Unterschiede bezüglich klinischer Endpunkte, es ist jedoch denkbar, dass positive Effekte der intrakoronaren

Applikationsroute nur bei Hochrisiko-Patienten zu beobachten sind, da insbesondere bei hoher Thrombenlast, kompletten Verschlüssen und Diabetikern mit einer ausgeprägten mikrovaskulären Perfusionsstörung des Myokards zu rechnen ist. Eine weitere Überlegung orientiert sich an der lokalen Thrombozytenaggregationshemmung und der potentiellen thrombolytischen Wirkung von Abciximab. Diese Effekte könnten nicht ausreichend sein um den klinischen Endpunkt signifikant zu beeinflussen. Insbesondere bei zusätzlicher Gabe wirksamer Plättchenhemmer, wie Clopidogrel und ASS könnten positive Effekte der intrakoronaren Abciximabgabe maskiert werden. Darüber hinaus könnte auch die individuell sehr variable Thrombozytenzahl eine Rolle spielen und im oberen Normbereich konzentrationsabhängige Effekte von Abciximab abschwächen. Schlussendlich könnte die Abweichung der AIDA STEMI Studie zu vorherigen Studien auch durch den gewählten Perfusionskatheter zur intrakoronaren Bolusgabe bedingt sein. Während der intrakoronaren Applikation über den Führungskatheter könnte in den Koronararterien ein retrograder Fluss entstehen, wodurch Abciximab in die Aorta geschwemmt wird. Hierdurch könnte Abciximab im myokardialen Perfusionsgebiet die gewünschte Konzentration nicht erreichen und somit nicht wirksam werden. Zudem garantiert das verwendete Applikationssystem keine optimale Verteilung des Medikaments innerhalb des Thrombus.

In einigen Studien wurden daher neuere Applikationssysteme zur intraläsionalen Bolusgabe von Abciximab verwendet, um wesentlich höhere Konzentrationen am Wirkort zu erreichen und folglich eine bessere Thrombozytenaggregationshemmung und möglicherweise auch lytische Effekte zu erzielen. So wurde in der COCTAIL II Studie die intrakoronare gegenüber der intraläsionalen Abciximab-Bolusgabe jeweils mit und ohne Thrombusaspiration anhand des nach PTCA verbliebenen Thrombusrückstands innerhalb des Stents verglichen. Die Thrombusrückstände wurden mittels optischer Kohärenztomografie erfasst und quantifiziert. Um eine hohe Wirkstoffkonzentration im Thrombus und Myokard zu garantieren, erfolgte die Applikation des 0,25 mg/kg Abciximab-Bolus direkt in der Läsion mittels des ClearWay RX Perfusionskatheters. In die Studie wurden 128 STEMI-Patienten eingeschlossen

und randomisiert. Im Ergebnis zeigte sich hinsichtlich postinterventioneller Thrombuslast zwischen den vier Studiengruppen kein Unterschied. Jedoch konnte im Hinblick auf epi- und myokardialer Reperfusionparameter für die intraläsionale Bolusgabe im Vergleich zur intrakoronaren Applikation ein Vorteil demonstriert werden (Prati F et al. 2015).

Darüber hinaus existieren neue Applikationssysteme zur Thrombusaspiration, welche die Thrombuslast und abgehende Mikroembolien vor der PTCA reduzieren und somit die myokardiale Perfusion nach Intervention verbessern können (De Carlo M et al. 2012). In der deutlich größeren und 2013 veröffentlichten multizentrischen INFUSE-AMI Studie wurden 452 Hoch-Risiko-Patienten auf vier Studienarme randomisiert. Einschlusskriterien waren das Vorliegen eines transmuralen Vorderwandinfarkts und die Durchführung einer PCI innerhalb von 5 Stunden nach Symptombeginn unter Verwendung des ClearWay RX Perfusionskatheters (Gibson CM et al. 2011). Alle Patienten erhielten ASS plus Clopidogrel oder Prasugrel vor der PTCA. Darüber hinaus wurde während dem Eingriff allen Patienten Bivalirudin, ein direkter Thrombinantagonist, als intravenöser Bolus (0,75 mg/kg) mit anschließender Dauerinfusion (1,75 mg/kg pro Stunde) verabreicht. Im Hinblick auf Thrombusaspiration und intraläsionaler Abciximab-Bolusapplikation während PTCA wurden die Patienten auf folgende Studienarme randomisiert:

- Intraläsionaler Abciximab-Bolus plus Thrombusaspiration
- Intraläsionaler Abciximab-Bolus ohne Thrombusaspiration
- Thrombusaspiration ohne Abciximab-Bolus
- Placebo (ohne Thrombusaspiration, ohne Abciximab-Bolus)

Als primärer Endpunkt wurde die mittels CMR gemessene Infarktgröße nach 30 Tagen definiert. Ausschließlich bei Patienten, denen ein Abciximab-Bolus verabreicht wurde, zeigte sich 30 Tage nach Intervention eine signifikant kleinere Infarktgröße verglichen mit Patienten ohne Abciximab (15,4%, 17,6%; $p=0,049$). Auch ein Jahr nach dem Erstereignis konnte bei intraläsionaler Bolusapplikation dieser positive Effekt auf die Infarktgröße nachgewiesen werden. Außerdem

konnte ein Jahr nach Erstereignis das Auftreten von Herzinsuffizienz, Stentthrombose und tödlichen Ereignissen zugunsten von Patienten mit Abciximabbolus, Thrombusaspiration oder einer Kombination aus beiden Therapieansätzen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert werden (Stone GW et al. 2013). Demnach hat die INFUSE-AMI Studie gezeigt, dass bei Patienten mit großem Vorderwandinfarkt die intraläsionale Gabe von Abciximab über einen ClearWay RX Perfusionskatheter zu einer signifikanten Reduktion der Infarktgröße führt.

Die Ergebnisse der INFUSE-AMI Studie stehen im Einklang mit den Daten der COCTAIL II Studie und führen zu der Hypothese, dass sich die intraläsionale Abciximab Bolusgabe gegenüber dem intrakoronaren Bolusverfahren vorteilhaft auf epi- und myokardiale Perfusion auswirkt. Die intraläsionale Bolusgabe scheint eine höhere Konzentration im Zielgebiet zu garantieren und der distalen Embolisierung entgegenzuwirken (Prati F et al. 2015).

Gleichwohl sich nach INFUSE AMI und COCTAIL II ein Vorteil für die intraläsionale Abciximabgabe gegenüber der intrakoronaren Bolusgabe und Placebo herauskristallisiert und für einen Abciximabbolus via ClearWay oder gleichwertigem Perfusionskatheter spricht, ist ein Vergleich mit den Studiendaten aus AIDA STEMI als problematisch anzusehen. Im Gegensatz zu AIDA STEMI wurden die intrakoronaren Abciximab-Bolusverfahren in INFUSE AMI und COCTAIL II nicht mit der üblichen intravenösen Abciximab-Bolusgabe verglichen. Somit lässt sich aus den beiden Studien nicht rückschließen, in welchem Ausmaß die intraläsionale Bolusgabe klinische Endpunkte im Vergleich zum intravenösen Bolus beeinflusst. Zudem umfasste INFUSE AMI nur 452 Patienten und COCTAIL II lediglich 128 Patienten. Diese Studienpopulationen könnten im Gegensatz zu AIDA STEMI, deren Studiendesign für klinische Endpunkte ausgelegt wurde, zu klein sein um mögliche signifikante Effekte auf das klinische Outcome zu detektieren. Es sind somit insbesondere Studien mit klinischer Aussagekraft notwendig um das Potenzial einer intraläsionalen Bolusgabe im Vergleich zum praktizierten intravenösen Bolus auf klinische Endpunkte zu untersuchen.

5. Zusammenfassung

In der „Abciximab Intracoronary versus intravenously Drug Application in ST-Elevation Myocardial Infarction“ (AIDA STEMI) Hauptstudie mit 2065 eingeschlossenen Patienten konnte 90 Tage nach Infarkt eine Reduktion neu aufgetretener Herzinsuffizienz in der intrakoronaren Abciximabgruppe aufgezeigt werden.

Ziel der vorliegenden Magnetresonanztomographie (MRT) Substudie war es einen möglichen Benefit des intrakoronaren Abciximabbolus gegenüber der standardisierten peripher-venösen Bolusapplikation im Hinblick auf die Langzeitprognose anhand von MRT-Parametern zu untersuchen.

Für die AIDA STEMI MRT Substudie wurden 117 Patienten in zwei Gruppen randomisiert. Zusätzlich zum regulären Studienprotokoll der AIDA STEMI Hauptstudie wurde eine MRT Untersuchung initial nach Myokardinfarkt sowie nach 6 Monaten durchgeführt, um anhand von Veränderungen der Infarktnarbe und der Ejektionsfraktion (EF) Unterschiede bezüglich des klinischen Outcomes in den beiden Randomisationsarmen zu untersuchen.

Die kardiale Bildgebung wies in beiden Randomisationsarmen der MRT Substudie keine signifikanten Unterschiede auf. Auch im Hinblick auf „Major Adverse Cardiac Events“ (MACE) innerhalb von 12 Monaten nach Myokardinfarkt zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Bei der Analyse von Hoch-Risiko-Patientengruppen konnten bei Patienten mit Diabetes mellitus signifikante Unterschiede in Bezug auf die EF initial ($p=0,038$) als auch nach 6 Monaten ($p=0,037$) gemessen werden. Hinsichtlich einer Verbesserung der EF bei Hoch-Risiko-Patienten nach 6 Monaten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen intrakoronarer und intravenöser Abciximabgabe.

Zusammenfassend kann man sagen, dass in der vorliegenden Magnetresonanztomographie-Substudie ein intrakoronarer Abciximabbolus gegenüber der standardisierten peripher-venösen Bolusapplikation zu keiner signifikanten klinischen Verbesserung der Langzeitprognose führte. Ein limitierender Faktor der AIDA STEMI Studie ist die geringe Zahl an Hochrisikopatienten, welche in die Studie eingeschlossen wurden und folglich nur eine begrenzte Aussagekraft bezüglich Unterschiede der beiden Applikationsverfahren in dieser Patientenpopulation zulassen. Daher sollten sich zukünftige Studien vor allem auf Hochrisikopatienten konzentrieren. Eine Alternative zum intrakoronaren Bolus bietet die direkte Abciximabapplikation in das betroffene Koronargefäß mit speziellen Kathetersystemen, wie dem Clear Way Perfusionskatheter. In kleineren Studien konnten geringe Vorteile gegenüber der intrakoronaren Bolusgabe demonstriert werden. Trotz potenziell positiver Effekte, werden weitaus größere Studien benötigt, um die Auswirkungen der intraläsionalen Applikationsroute auf klinische Endpunkte zu untersuchen.

6. Literaturverzeichnis

1. Amado LC, Gerber BL, Gupta SN, Rettmann DW, Szarf G, Schock R, Nasir K, Kraitchman DL, Lima JA: **Accurate and objective infarct sizing by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in a canine myocardial infarction model.** Journal of the American College of Cardiology 2004, 44:2383-9.
2. Antman EM, Van de Werf F: **Pharmacoinvasive therapy: the future of treatment for ST-elevation myocardial infarction.** Circulation 2004, 109:2480-6.
3. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, Hochman JS, Krumholz HM, Lamas GA, Mullany CJ, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC, Anbe DT, Kushner FG, Ornato JP, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW: **2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee.** Circulation 2008, 117:296-329.
4. 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.** Journal of the American College of Cardiology 2003, 42:1879-85.

5. Azar RR, McKay RG, Thompson PD, Hirst JA, Mitchell JF, Fram DB, Waters DD, Kiernan FJ: **Abciximab in primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction improves short- and medium-term outcomes.** Journal of the American College of Cardiology 1998, 32:1996-2002.
6. Bartorelli AL, Trabattoni D, Galli S, Grancini L, Cozzi S, Ravagnani P: **Successful dissolution of occlusive coronary thrombus with local administration of abciximab during PTCA.** Catheterization and Cardiovascular Interventions 1999, 48:211-3.
7. Bellandi F, Maioli M, Gallopin M, Toso A, Dabizzi RP: **Increase of myocardial salvage and left ventricular function recovery with intracoronary abciximab downstream of the coronary occlusion in patients with acute myocardial infarction treated with primary coronary intervention.** Catheterization and Cardiovascular Interventions 2004, 62:186-92.
8. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML: **Acute myocardial infarction.** Lancet 2003, 361:847-58.
9. Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, Cerisano G, Buonamici P, Santoro GM, Antoniucci D: **Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications.** Circulation 2002, 106:2351-7.
10. Bolognese L, Carrabba N, Parodi G, Santoro GM, Buonamici P, Cerisano G, Antoniucci D: **Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction.** Circulation 2004, 109:1121-6.
11. 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: **Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and**

Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators.

Circulation 1998, 98:734-41.

12. Bruder O, Breuckmann F, Jensen C, Jochims M, Naber CK, Barkhausen J, Erbel R, Sabin GV: **Prognostic impact of contrast-enhanced CMR early after acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) in a regional STEMI network: results of the "Herzinfarktverbund Essen"**. Herz 2008, 33:136-42.

13. Bucciarelli-Ducci C, Wu E, Lee DC, Holly TA, Klocke FJ, Bonow RO: **Contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in the evaluation of myocardial infarction and myocardial viability in patients with ischemic heart disease**. Current Problems in Cardiology 2006, 31:128-68.

14. 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**. American Journal of Cardiology 2002, 89:132-6.

15. Chakrabarti S, Clutton P, Varghese S, Cox D, Mascelli MA, Freedman JE: **Glycoprotein IIb/IIIa inhibition enhances platelet nitric oxide release**. Thrombosis Research 2004, 113:225-33.

16. Chareonthaitawee P, Christian TF, Hirose K, Gibbons RJ, Rumberger JA: **Relation of initial infarct size to extent of left ventricular remodeling in the year after acute myocardial infarction**. Journal of the American College of Cardiology 1995, 25:567-73.

17. Chew DP, Moliterno DJ: **A critical appraisal of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition**. Journal of the American College of Cardiology 2000, 36:2028-35.

18. Collet JP, Montalescot G, Lesty C, Soria J, Mishal Z, Thomas D, Soria C: **Disaggregation of in vitro preformed platelet-rich clots by abciximab**

increases fibrin exposure and promotes fibrinolysis. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2001, 21:142-8.

19. Craft JA, Marsh NA: **Increased generation of platelet-derived microparticles following percutaneous transluminal coronary angioplasty.** Blood Coagulation and Fibrinolysis 2003, 14:719-28.

20. Davies MJ, Thomas A: **Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death.** The New England Journal of Medicine 1984, 310:1137-40.

21. De Carlo M, Aquaro GD, Palmieri C, Guerra E, Misuraca L, Giannini C, Lombardi M, Berti S, Petronio AS: **A prospective randomized trial of thrombectomy versus no thrombectomy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and thrombus-rich lesions: MUSTELA (MULTidevice Thrombectomy in Acute ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction) trial.** JACC: Cardiovascular Interventions 2012, 5:1223-30.

22. Desch S, Wöhrle J, Hambrecht R, Rittger H, Birkemeyer R, Lauer B, Neuhaus P, Brosteanu O, Sick P, Pauschinger M, Kerber S, Kleinertz K, de Waha S, Eitel I, Schuler G, Thiele H: **Intracoronary versus intravenous abciximab bolus in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 1-year results of the randomized AIDA STEMI trial.** Journal of the American College of Cardiology 2013, 62:1214-5.

23. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann FJ, Van de Werf F, Antman EM, Topol EJ: **Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials.** JAMA 2005, 293:1759-65.

24. De Luca G, Gibson CM, Bellandi F, Murphy S, Maioli M, Noc M, Zeymer U, Dudek D, Arntz HR, Zorman S, Gabriel HM, Emre A, Cutlip D, Biondi-Zoccai G,

Rakowski T, Gyongyosi M, Marino P, Huber K, van't Hof AW: **Early glycoprotein IIb-IIIa inhibitors in primary angioplasty (EGYPT) cooperation: an individual patient data meta-analysis.** Heart 2008, 94:1548-58.

25. De Luca G, Navarese E, Marino P: **Risk profile and benefits from Gp IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials.** European Heart Journal 2009, 30:2705-13.

26. De Luca G, Verdoia M, Suryapranata H: **Benefits from intracoronary as compared to intravenous abciximab administration for STEMI patients undergoing primary angioplasty: a meta-analysis of 8 randomized trials.** Atherosclerosis 2012, 222:426-33.

27. De Queiroz Fernandes Araújo JO, Veloso HH, Braga De Paiva JM, Filho MW, Vincenzo De Paola AA: **Efficacy and safety of abciximab on acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary interventions: a meta-analysis of randomized, controlled trials.** American Heart Journal 2004, 148:937-43.

28. Dominguez J, Kanna B: **Three-year duration of benefit from abciximab in patient receiving stents for acute myocardial infarction in the randomized double-blind ADMIRAL study.** European Heart Journal 2006, 27:1508-9.

29. Eitel I, Wöhrle J, Suenkel H, Meissner J, Kerber S, Lauer B, Pauschinger M, Birkemeyer R, Axthelm C, Zimmermann R, Neuhaus P, Brosteanu O, de Waha S, Desch S, Gutberlet M, Schuler G, Thiele H: **Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application during primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: cardiac magnetic resonance substudy of the AIDA STEMI trial.** Journal of the American College of Cardiology 2013, 61:1447-54.

30. Fieno DS, Kim RJ, Chen EL, Lomasney JW, Klocke FJ, Judd RM: **Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of myocardium at risk: distinction**

between reversible and irreversible injury throughout infarct healing. Journal of the American College of Cardiology 2000, 36:1985-91.

31. Gawaz M, Ruf A, Pogatsa-Murray G, Dickfeld T, Rüdiger S, Taubitz W, Fischer J, Müller I, Meier D, Patscheke H, Schömig A: **Incomplete inhibition of platelet aggregation and glycoprotein IIb-IIIa receptor blockade by abciximab: importance of internal pool of glycoprotein IIb-IIIa receptors.** Journal of Thrombosis and Haemostasis 2000, 83:915-22.

32. Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Wu KC, Lima JA: **Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance imaging in predicting improvement of regional myocardial function in patients after acute myocardial infarction.** Circulation 2002, 106:1083-9.

33. Gibson CM, Maehara A, Lansky AJ, Wohrle J, Stuckey T, Dave R, Cox D, Grines C, Dudek D, Steg G, Parise H, Wolff SD, Cristea E, Stone GW: **Rationale and design of the INFUSE-AMI study: A 2 × 2 factorial, randomized, multicenter, single-blind evaluation of intracoronary abciximab infusion and aspiration thrombectomy in patients undergoing percutaneous coronary intervention for anterior ST-segment elevation myocardial infarction.** American Heart Journal 2011, 161:478-486.

34. Gödicke J, Flather M, Noc M, Gyöngyösi M, Arntz HR, Grip L, Gabriel HM, Huber K, Nugara F, Schröder J, Svensson L, Wang D, Zorman S, Montalescot G: **Early versus periprocedural administration of abciximab for primary angioplasty: a pooled analysis of 6 studies.** American Heart Journal 2005, 150:1015.

35. Grothues F, Moon JC, Bellenger NG, Smith GS, Klein HU, Pennell DJ: **Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance.** American Heart Journal 2004, 147:218-23.

36. 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, ReoPro-BRIDGING Study Group: **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 multi-centre randomized ReoPro-BRIDGING Study.** European Heart Journal 2004, 25:2125-33.
37. Ito H, Okamura A, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S, Negoro S, Nakatsuchi Y, Taniyama Y, Higashino Y, Fujii K, Minamino T: **Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction.** Circulation 1996, 93:1993-9.
38. Keeley EC, Boura JA, Grines CL: **Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials.** Lancet 2003, 361:13-20.
39. Kim RJ, Hillenbrand HB, Judd RM: **Evaluation of myocardial viability by MRI.** Herz 2000, 25:417-30.
40. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM: **The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction.** The New England Journal of Medicine 2000, 343:1445-53.
41. Knuesel PR, Nanz D, Wyss C, Buechi M, Kaufmann PA, von Schulthess GK, Lüscher TF, Schwitler J: **Characterization of dysfunctional myocardium by positron emission tomography and magnetic resonance: relation to functional outcome after revascularization.** Circulation 2003, 108:1095-100.
42. Maioli M, Bellandi F, Leoncini M, Toso A, Dabizzi RP: **Randomized early versus late abciximab in acute myocardial infarction treated with primary**

coronary intervention (RELAX-AMI Trial). Journal of the American College of Cardiology 2007, 49:1517-24.

43. Marciniak SJ Jr, Mascelli MA, Furman MI, Michelson AD, Jakubowski JA, Jordan RE, Marchese PJ, Frelinger AL: **An additional mechanism of action of abciximab: dispersal of newly formed platelet aggregates.** Journal of Thrombosis and Haemostasis 2002, 87:1020-5.

44. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, Boulenc JM, Morice MC, Maillard L, Pansiéri M, Choussat R, Pinton P: **Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction.** The New England Journal of Medicine 2001, 344:1895-903.

45. Montalescot G, Antoniucci D, Kastrati A, Neumann FJ, Borentain M, Migliorini A, Boutron C, Collet JP, Vicaut E: **Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation myocardial infarction: a European meta-analysis on individual patients' data with long-term follow-up.** European Heart Journal 2007, 28:443-9.

46. Morishima I, Sone T, Okumura K, Tsuboi H, Kondo J, Mukawa H, Matsui H, Toki Y, Ito T, Hayakawa T: **Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction.** Journal of the American College of Cardiology 2000, 36:1202-9.

47. Moser M, Bertram U, Peter K, Bode C, Ruef J: **Abciximab, eptifibatide, and tirofiban exhibit dose-dependent potencies to dissolve platelet aggregates.** Journal of Cardiovascular Pharmacology 2003, 41:586-92.

48. Movahed MR, Butman SM: **The pathogenesis and treatment of no-reflow occurring during percutaneous coronary intervention.** Cardiovascular Revascularization Medicine 2008, 9:56-61.

49. 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.
50. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F: **Myocardial no-reflow in humans.** Journal of the American College of Cardiology 2009, 54:281-92.
51. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Juhani Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Rekhater MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W, Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT: **From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I.** Circulation 2003, 108:1664-72.
52. Pennell DJ: **Cardiovascular magnetic resonance.** Circulation 2010, 121:692-705.
53. Perazzolo Marra M, Lima JA, Iliceto S: **MRI in acute myocardial infarction.** European Heart Journal 2011, 32:284-93.
54. Piccolo R, Eitel I, Iversen AZ, Gu YL, Dominguez-Rodriguez A, de Smet BJ, Mahmoud KD, Abreu-Gonzalez P, Thiele H, Piscione F: **Intracoronary versus intravenous bolus abciximab administration in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention with acute ST-elevation myocardial infarction: a pooled analysis of individual patient data from five randomised controlled trials.** EuroIntervention 2014, 9:1110-20.

55. Prati F, Romagnoli E, Limbruno U, Pawlowski T, Fedele S, Gatto L, Di Vito L, Pappalardo A, Ramazzotti V, Picchi A, Trivisonno A, Materia L, Pfiatkosky P, Paoletti G, Marco V, Tavazzi L, Versaci F, Stone GW: **Randomized evaluation of intralesion versus intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with ST-elevation myocardial infarction: The COCTAIL II trial.** American Heart Journal 2015, 170:1116-23.
56. Romagnoli E, Burzotta F, Trani C, Biondi-Zoccai GG, Giannico F, Crea F, Schrör K: **[Pathophysiology of platelet activation and pharmacology of GPIIb/IIIa inhibitors].** Herz 2001, 26:30-5.
56. Romagnoli E, Burzotta F, Trani C, Biondi-Zoccai GG, Giannico F, Crea F: **Rationale for intracoronary administration of abciximab.** Journal of Thrombosis and Thrombolysis 2007, 23:57-63.
57. Schwarz M, Nordt T, Bode C, Peter K: **The GP IIb/IIIa inhibitor abciximab (c7E3) inhibits the binding of various ligands to the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18, alphaMbeta2).** Thrombosis Research 2002, 107:121-8.
58. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Carroll JD, Rutherford BD, Lansky AJ: **Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction.** The New England Journal of Medicine 2002, 346:957-66.
59. Stone GW, Witzentichler B, Godlewski J, Dambrink JH, Ochala A, Chowdhary S, El-Omar M, Neunteufl T, Metzger DC, Dizon JM, Wolff SD, Brener SJ, Mehran R, Maehara A, Gibson CM: **Intralesional abciximab and thrombus aspiration in patients with large anterior myocardial infarction: one-year results from the INFUSE-AMI trial.** Circulation: Cardiovascular Interventions 2013, 6:527-34.
60. Thiele H, Kappl MJ, Conradi S, Niebauer J, Hambrecht R, Schuler G: **Reproducibility of chronic and acute infarct size measurement by delayed enhancement-magnetic resonance imaging.** Journal of the American College of Cardiology 2006, 47:1641-5.

61. Thiele H, Schindler K, Friedenberger J, Eitel I, Fürnau G, Grebe E, Erbs S, Linke A, Möbius-Winkler S, Kivelitz D, Schuler G: **Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: the randomized Leipzig immediate percutaneous coronary intervention abciximab IV versus IC in ST-elevation myocardial infarction trial.** Circulation 2008, 118:49-57.
62. Thiele H, Wöhrle J, Hambrecht R, Rittger H, Birkemeyer R, Lauer B, Neuhaus P, Brosteanu O, Sick P, Wiemer M, Kerber S, Kleinertz K, Eitel I, Desch S, Schuler G: **Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial.** Lancet 2012, 379:923-31.
63. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD: **Third universal definition of myocardial infarction.** Global Heart 2012, 7:275-95.
64. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M: **Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology.** European Heart Journal 2008, 29:2909-45.
65. Wagner CL, Mascelli MA, Neblock DS, Weisman HF, Collier BS, Jordan RE: **Analysis of GPIIb/IIIa receptor number by quantification of 7E3 binding to human platelets.** Blood 1996, 88:907-14.
66. Wöhrle J, Grebe OC, Nusser T, Al-Khayer E, Schaible S, Kochs M, Hombach V, Höher M: **Reduction of major adverse cardiac events with intracoronary compared with intravenous bolus application of abciximab in patients with acute myocardial infarction or unstable angina undergoing coronary angioplasty.** Circulation 2003, 107:1840-3.

67. Wöhrle J, Nusser T, Mayer C, Kochs M, Hombach V: **Intracoronary application of abciximab in patients with ST-elevation myocardial infarction.** EuroIntervention 2008, 3:465-9.
68. Wu E, Ortiz JT, Tejedor P, Lee DC, Bucciarelli-Ducci C, Kansal P, Carr JC, Holly TA, Lloyd-Jones D, Klocke FJ, Bonow RO: **Infarct size by contrast enhanced cardiac magnetic resonance is a stronger predictor of outcomes than left ventricular ejection fraction or end-systolic volume index: prospective cohort study.** Heart 2008, 94:730-6.
69. Zeymer U, Tebbe U, Weber M, Vohringer HF, Jaksch R, Bischoff KO, Toepel W, Marsalek P, Horn S, Neuhaus KL: **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.** Journal of Invasive Cardiology 2003, 15:385-9.
70. Zokai K, Piazolo L, Harenberg J: **Effect of thrombin inhibitors and a glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist in an ex vivo human experimental thrombosis model.** Seminars in Thrombosis and Hemostasis 2001, 27:531-6.

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegen bringen, die mir mein Studium und die Vollendung meiner Promotion ermöglichten:

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. med. Jochen Wöhrle, leitender Oberarzt der Kardiologie der Universität Ulm, bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen. Mein Dank bezieht sich auf die intensive Betreuung, die wissenschaftlichen Gespräche und Diskussionen und dass ich an der Arbeit wissenschaftlich wie menschlich wachsen konnte.

Danken möchte ich auch den Kollegen aus der Kardiologie, besonders denen im Kardio-MRT für die Hilfestellung bei der Auswertung und Interpretation von MRT-Bildern, für den konstruktiven Austausch von Erfahrungen und das angenehme Arbeitsklima.

Bei meinen Eltern und Geschwistern möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

Mayo danke ich besonders für die permanente Hilfsbereitschaft und die netten Suppenabende.

8. Lebenslauf

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt.