

S. Peters  
M. Trümmel  
A. Brattström  
W. Meyners

## Pilotstudie zur Wirksamkeit einer Kombinationstherapie einer reduzierten Dosis von Alteplase und dem Glykoprotein IIb/IIIa Antagonisten Tirofiban beim akuten Myokardinfarkt

### Pilot study for the use of dose-reduced alteplase and the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban in acute myocardial infarction

■ **Summary** In a pilot study with a total of 43 patients (31 males, 12 females) at a mean age of  $64.2 \pm 12.1$  years, the efficacy of a combination of a reduced dosage of alteplase (50 mg) and tirofiban with a start infusion of  $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  over half an hour and an infusion rate of  $0.10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  over 12 h (PRISM-PLUS, modified) in four patients and a bolus of  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  over 3 minutes and an infusion rate of  $0.15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  over 24 h (RESTORE, modified) in 39 patients were tested in acute myocardial infarction with regard to patency of infarct vessel and TIMI flow according to coronary angiography after 60 minutes, 30-

day mortality and bleeding complications.

The use of tirofiban in the PRISM-PLUS dosage led to an infarct vessel patency of 25% with TIMI III flow in one case. There were no complications in the next 30 days in this group.

The use of tirofiban in the RESTORE dosage led to an infarct-vessel patency of 87%, a TIMI III flow in 79%, a 30-day mortality of 2.6% and a slight PCI-associated bleeding complication in one case.

The combination of alteplase in a reduced dosage and tirofiban with a single bolus and an infusion rate according to the RESTORE study with satisfactory efficacy and low complication rate seems to be useful in the management of acute myocardial infarction.

■ **Key words** Fibrinolysis – glycoprotein IIb/IIIa inhibitor – stent implantation – TIMI flow

■ **Zusammenfassung** In einer Pilotstudie mit insgesamt 43 Patienten (31 Männer, 12 Frauen) mit einem mittleren Alter von  $64,2 \pm 12,1$  Jahren wurde die Wirksamkeit einer kombinierten Therapie mit Alteplase in einer Dosis von 50 mg (15 mg Bolus, 35 mg als Erhaltungsinfusion über 60 Minuten) und Tirofiban in einer Dosierung von  $0,4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  über eine  $\frac{1}{2}$  h als Startinfusion und

einer Erhaltungsinfusion von  $0,10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  über 24 h (modifiziert nach PRISM-PLUS) bei vier Patienten und in einer Dosierung von  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  als Bolus über 3 min und einer Erhaltungsinfusion von  $0,15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (modifiziert nach RESTORE) bei 39 Patienten beim akuten Myokardinfarkt hinsichtlich primärer Offenheit des Infarktgefäßes, TIMI Fluss bei Koronarangiographie nach 60 h, 30-Tage-Mortalität und Blutungskomplikationen überprüft. Die Tirofibandosierung nach PRISM-PLUS-Studie erbrachte eine primäre Offenheit des Infarktgefäßes von 25% mit TIMI-III-Fluss in einem Fall. Komplikationen in den ersten 30 Tagen traten nicht auf.

Bei Tirofibandosierung nach RESTORE-Studie lag die primäre Offenheitsrate bei 87% mit TIMI-III-Fluss in 79% der Fälle. Die 30-Tage-Mortalität betrug 2,6%; eine leichte Nachblutung nach PTCA trat auf.

Die Kombination von dosisreduzierter Alteplase und Tirofiban mit Bolus und Erhaltungsinfusion über 24 h erscheint bei guter Wirksamkeit und niedriger Komplikationsrate geeignet, in der Therapie des akuten Myokardinfarktes eingesetzt zu werden.

■ **Schlüsselwörter** Fibrinolyse – Glykoprotein IIb/IIIa Antagonist – Stentimplantation – TIMI Fluss

Eingegangen: 10. Juli 2001  
Akzeptiert: 15. Oktober 2001

Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Peters (✉)  
Martina Trümmel · Arne Brattström  
Werner Meyners  
Klinik Innere Medizin  
Abteilung Kardiologie  
Klinikum Dorothea Christiane Erxleben  
gGmbH Quedlinburg  
Ditfurter Weg 24  
06484 Quedlinburg, Germany

## Einleitung

Zu den etablierten Therapieformen des akuten Myokardinfarktes gehören die Fibrinolyse und die Akutkoronarintervention, wobei die Fibrinolyse mit den zur Verfügung stehenden Medikamenten Streptokinase, Urokinase, Alteplase, Reteplase und Tenecteplase eine nur mäßige Offenheitsrate des Infarktgefäßes nach 60 bzw. 90 min aufweist. Darüberhinaus kann anhand vorliegender Daten von einer Reokklusionsrate von 20–30% innerhalb der ersten 7 Tage (13) ausgegangen werden.

Die Akutkoronarintervention bietet im Vergleich zur Fibrinolyse eine deutlich höhere Offenheitsrate des Infarktgefäßes (5, 10) und eine sehr geringe Reokklusionsrate unter Verwendung von Koronarstents (13), ist aber als wesentliche Limitation nur in Häusern mit Herzkatheterlabor in dieser Indikation verfügbar.

In Pilotstudien (TIMI 14, SPEED) konnte belegt werden, dass die Kombinationstherapie eines Fibrinolytikums in reduzierter Dosierung und eines Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten statistisch signifikant höhere Offenheitsraten im Vergleich zur Verwendung von Fibrinolytika allein in höherer Dosierung erbringt. Die bislang durchgeführten Untersuchungen haben fast ausschließlich als Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten Abciximab (Reo-Pro) verwendet. In der im Folgenden vorgestellten Pilotstudie sollte die Wirksamkeit von Alteplase und dem synthetischen Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten Tirofiban untersucht werden.

## ■ Methode

Seit Juli 1999 wurden im Klinikum Quedlinburg Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt mit (Schmerzbeginn  $\leq 6$  h, eindeutige ST-Streckenhebung in mindestens zwei benachbarten EKG-Ableitungen, Ausschluss von Kontraindikationen) einer Kombinationstherapie mit Alteplase mit einer Gesamtdosis von 50 mg (15 mg Bolus, 35 mg Infusion über eine Stunde) und Tirofiban (Aggrastat) unterzogen. Die Patienten erreichten nach im Mittel  $3,4 \pm 1,2$  h nach Schmerzbeginn die Klinik; die modifizierte Lysetherapie wurde nach im Mittel  $31 \pm 12$  min nach Eintreffen der Patienten in der Klinik eingeleitet. Zunächst wurden vier Patienten mit einer Startinfusion von  $0,4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  über eine  $\frac{1}{2}$  h und einer Erhaltungsinfusion von  $0,10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  Tirofiban über 24 h modifiziert nach der PRISM-PLUS-Studie behandelt. Aufgrund der erzielten Ergebnisse bei den ersten vier Patienten wurde die Beobachtungsstudie mit einer Bolusgabe von  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  über 3 min und einer Erhaltungsinfusion von  $0,15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  Tirofiban über 24 h modifiziert

nach der RESTORE-Studie weitergeführt. Die Modifikation beider genannter Studien bezog sich auf die Dauer der Tirofiban-Erhaltungsinfusion, die jeweils von 36 h auf 24 h reduziert wurde. In beiden Gruppen mit kombinierter Lysetherapie wurde nach Startinfusion bzw. Bolusgabe von Tirofiban die Erhaltungsinfusion mit Tirofiban während der Katheteruntersuchung kontinuierlich weitergeführt; darüberhinaus wurde parallel mit intravenöser PTT-gesteuerter Heparin-gabe behandelt, wobei die PTT während der 24-stündigen Aggrastattherapie auf 50–60 s eingestellt wurde.

Insgesamt wurden 43 Patienten (31 Männer, 12 Frauen) im mittleren Alter von  $64,2 \pm 12,1$  Jahren (35–83 Jahre) eingeschlossen. Bei 39 Patienten wurde das Dosierungsschema für Tirofiban der RESTORE-Studie mit Bolusgabe und Erhaltungsinfusion angewandt.

Zur Kontrolle des Erfolges wurde nach Beendigung der Lysetherapie nach 60 h eine Koronarangiographie unter fortlaufender Tirofibanerhaltungsinfusion durchgeführt. Unabhängig von der Offenheit des Gefäßes und dem dokumentierten TIMI-Fluss wurde bei Nachweis einer bedeutsamen Stenosierung des Infarktgefäßes eine PTCA, zumeist mit nachfolgender Stentimplantation, durchgeführt.

Primärer Endpunkt dieser Untersuchung war das Ausmaß des Flusses im Infarktgefäß nach durchgeführter kombinierter Lysetherapie (TIMI 0–III).

Als sekundäre Endpunkte wurden Komplikationen in den nachfolgenden 30 Tagen in Form von Tod, Reinfarkt, notwendige Reintervention, schwerwiegende (transfusionsbedürftige) oder leichte Blutungen und intrakranielle Blutungen dokumentiert.

Die Art der endgültigen Therapie (konservativ medikamentös, PTCA, Stentimplantation, Bypass-OP) wird nachfolgend beschrieben.

## Ergebnisse

In der 39 Patienten umfassenden Gruppe mit Tirofibandosierung entsprechend der RESTORE-Studie lag ein direkt nach Lysetherapie offenes Gefäß in 34 Fällen (87%) vor. Ein TIMI-III-Fluss konnte in 31 Fällen (79%), ein TIMI-II-Fluss in 3 Fällen (8%) nachgewiesen werden. Vier Patienten (10%) wiesen ein komplett verschlossenes Infarktgefäß (TIMI 0), ein Patient (3%) einen TIMI-I-Fluss auf.

Eine alleinige PTCA wurde in 2 Fällen (5%), eine PTCA mit nachfolgender Stentimplantation in 16 Fällen (41%), eine primäre Stentimplantation in 11 Fällen (28%) und eine operative Revaskularisation bei schwerer, diffuser Dreigefäßerkrankung oder Hauptstammstenose und primär offenem Infarktgefäß in 7 Fällen (18%) durchgeführt. Bei drei Pa-

**Tab. 1** Demographische Daten der Patienten, Infarktlokalisierung und Infarktgefäße

	Tirofiban, mod. nach RESTORE (n=39)	Tirofiban, mod. nach PRISM-PLUS (n=4)
Mittleres Alter (SD)	63,9 (12,1) Jahre	55 (14,7) Jahre
Männlich	N=27	N=4
Infarktlokalisierung:		
Vorderwand	N=19	N=2
Hinterwand	N=20	N=2
Infarktgefäß:		
RIVA	N=18	N=2
RXC	N=6	N=1
RCA	N=14	N=1
LMCA	N=1	

**Tab. 2** Zusammenfassung von Mortalität, Reinfarkt, notwendige Reinterventionen und Blutungskomplikationen unter Alteplase und Tirofiban

	Tirofiban, mod. nach RESTORE (n=39)	Tirofiban, mod. nach PRISM-PLUS (n=4)
Mortalität	N=1 (2,6%)	N=0
Reinfarkt	N=0	N=0
Notwendige Re-PTCA	N=0	N=0
Leichte Blutungskomplikation	N=1 (2,6%)	N=0
Schwere Blutungskomplikation	N=0	N=0
Intrakranielle Blutung	N=0	N=0

tienten (8%) lag keine behandlungsbedürftige Stenose nach kombinierter Lysetherapie vor. Akutkomplikationen im Rahmen der Koronarintervention (schrittmarkerbedürftige Bradykardien, Kammertachykardien, Hypotensionen usw.) traten in dieser Gruppe nicht auf.

Die Spätkomplikationen in der 39 Patienten umfassenden Gruppe mit einer Tirofibandosierung entsprechend der RESTORE-Studie innerhalb der nachfolgenden 30 Tage umfasste einen Todesfall (2,6%) nach PTCA des RIVA bei einem 83-jährigen Patienten mit auftretender Septumperforation am dritten Tag nach Intervention ohne Hinweis auf Reinfarkt und eine leichte, PTCA-assoziierte Nachblutung in der Leiste ohne Transfusionsbedürftigkeit. Eindeutige Reinfarkte, notwendige Reinterventionen und schwere Blutungskomplikationen wurden nicht beobachtet.

Demographische Daten der Patienten, die Infarktlokalisierung und die Verteilung der Infarktgefäße fasst Tabelle 1 zusammen.

Bei den vier Patienten mit 50 mg Alteplase und Tirofiban nach PRISM-PLUS-Studie im Rahmen der

Dosisfindung konnte ein offenes Infarktgefäß mit TIMI-III-Fluss nur in einem Fall (25%) dokumentiert werden. Die restlichen drei Patienten wiesen einen TIMI-0-Fluss auf. In dieser kleinen Patientengruppe wurde eine Stentimplantation nach vorhergehender PTCA in drei Fällen durchgeführt; ein Patient mit offenem Gefäß wurde bei schwerer koronarer Dreifäßerkkrankung einer Bypass-Operation zugeführt. Im Rahmen einer Rekanalisation des nach Lysetherapie weiterhin verschlossenen Infarktgefäßes kam es zu einer anhaltenden, hämodynamisch wirksamen Kammertachykardie, die kardiovertiert werden musste. Spätkomplikationen in den nachfolgenden 30 Tagen traten nicht auf. Tabelle 1 fasst die Ergebnisse beider Patientengruppen zusammen.

## Diskussion

Seit langer Zeit haben sich zwei Verfahren in der Therapie des akuten Myokardinfarktes etabliert: die Fibrinolyse und die Akut-PTCA.

Vorteile der Fibrinolyse sind rasche Anwendbarkeit bis hin zur Anwendung auch in der Prähospitalphase auch ohne Vorhandensein eines Herzkatheterlabors. Die Fibrinolyse führt weitestgehend unabhängig von der verwendeten Substanz zu einer Offenheit des Infarktgefäßes in etwa 50–60% nach 90 min (2, 10); in den nachfolgenden 5–7 Tagen kann es in 20–30% der Fälle zu einer Reokklusion (13), die zum Teil klinisch schwierig zu identifizieren ist, kommen.

Mortalitätszahlen anhand sehr umfangreicher Studien liegen bei der Fibrinolyse zwischen 5 und 10% (2, 6, 8, 10), wobei das Zeitfenster vom Zeitpunkt des Schmerzbeginns einen entscheidenden Faktor darstellt.

Eine Alternative zur Fibrinolyse für Krankenhäuser mit Herzkatheterlabor und ausreichenden Erfahrungen in der Durchführung von PTCA's stellt inzwischen die direkte perkutane Koronarintervention dar. Mit dieser Therapie wird eine primäre Offenheitsrate des Infarktgefäßes von 75 bis >90% nach 90 min erreicht (9, 10). Die Reokklusionsrate liegt bei ausschließlicher PTCA zwischen 5 und 16%, bei Verwendung eines Stents zwischen 0 und 6% nach einer Analyse unterschiedlicher Studien (13). Diese Eingriffe können in einem beträchtlichen Anteil mit beherrschbaren Komplikationen wie Kammertachykardien, schrittmarkerpflichtigen Bradykardien und Hypotensionen einhergehen, die die Anwesenheit von mehreren medizinischen Kräften im Herzkatheterlabor nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie erforderlich macht. Die Hospitalmortalität von Patienten mit Akut-PTCA ist niedrig (5). Einen eindeutigen

Vorteil im Vergleich zur Fibrinolyse konnte bislang allerdings anhand kleinerer Untersuchungen nicht eindeutig nachgewiesen werden (5, 6). Ähnliche Resultate erbrachte auch eine Analyse des Langzeitergebnisses der Infarktbehandlung in Krankenhäusern mit oder ohne Herzkatheterlabor (1).

Allerdings spielen bei der Frage nach der Mortalität der Infarktpatienten nach Akut-PTCA mindestens zwei Aspekte eine wesentliche Rolle:

Zum einen besteht hinsichtlich der Mortalität von Infarktpatienten ein eindeutiger Zusammenhang zur Anzahl von durchgeführten Koronarinterventionen an entsprechenden Einrichtungen pro Jahr mit nahezu identischer Mortalität zwischen Fibrinolyse und Akut-PTCA bei weniger als 16 Interventionen im Jahr (8). Bei deutlich höherem Anteil von Akutinterventionen konnte die Mortalität erheblich günstiger beeinflusst werden. Zum anderen konnte auch gezeigt werden, dass Patienten mit einem TIMI-II- oder -III-Fluss im Infarktgefäß vor Akut-PTCA eine deutlich niedrigere Mortalität (4,8 versus 8,9%), eine eindeutig bessere akute linksventrikuläre Auswurf-fraktion und eine bessere LV-Funktion im Langzeitverlauf aufwiesen (3). Diese Daten wurden dahingehend gedeutet, dass eine bereits stattgefundenere Reperfusion des Infarktgefäßes vor dem Einsatz der Akutintervention zu besseren Resultaten führt und zur Entwicklung neuer therapeutischen Strategien ermutigt.

Unter der Vorstellung, dass ein kombinierter therapeutischer Ansatz am Fibrin und an Thrombocyten möglicherweise zu besseren Resultaten führt, wurden in den letzten Jahren Pilotstudien zur Anwendung von Fibrinolytika in reduzierter Dosis mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten durchgeführt. Im Rahmen dieser Studien wurden Alteplase und Reteplase als Fibrinolytika und Abciximab und Integrilin als GP-IIb/IIIa-Antagonisten verwandt. Erst kürzlich ist die GUSTO-V-Studie zur Mortalität von akuten Myokardinfarkten unter Reteplase in üblicher Dosierung und einer Kombination von Reteplase in reduzierter Dosierung und Abciximab publiziert worden (12). Diese Studie konnte keinen eindeutigen Unterschied in der Mortalität beider Therapiegruppen nachweisen; lediglich die Anzahl von Reinfarkten und notwendigen Interventionen konnte unter der kombinierten Lysetherapie signifikant gesenkt werden. Eine Reduktion von Tod, Reinfarkten und notfallmäßigen Revaskularisationen konnte in der SPEED-Studie nur in der Gruppe von Patienten mit kombinierter Lysetherapie und direkter Koronarintervention im Rahmen der Koronarangiographie 60 bzw. 90 min nach Beendigung der Lysetherapie nachgewiesen werden (7). Zu ähnlichen Resultaten kommt eine Subgruppenanalyse der TIMI-14-Studie (4). Wie für die Kombination eines Fibrinolytikums

in reduzierter Dosis mit Abciximab konnte eine deutlich höhere primäre Offenheit des Infarktgefäßes auch in einer Kombination mit Integrilin (INTRO-AMI-Studie; noch unpubliziert) gezeigt werden. Die von uns hier vorgestellte Pilotstudie unter Anwendung von Alteplase in Kombination mit Tirofiban mit Bolusgabe und Erhaltungsinfusion über 24 h modifiziert nach RESTORE-Studie konnte nun auch für den dritten intravenös anzuwendenden Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten eine hohe primäre Offenheitsrate der Infarktgefäße und eine ausgesprochen niedrige 30-Tage-Mortalität mit 2,6% bei frühzeitig durchgeführter Koronarintervention bei Nachweis einer bedeutsamen,  $\geq 70\%$ igen Stenose vorweisen. Ergebnisse dieses Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten bei größerer Patientenzahl in Kombination einer reduzierten Dosis von Tenecteplase werden nach Beendigung der TIMI-26-(FASTER)-Studie erwartet. Neben dem günstigen Resultat hinsichtlich der Mortalität unter diesem kombinierten Vorgehen muss auch betont werden, dass die Blutungskomplikationen extrem niedrig und nur in einem Fall interventionsassoziiert waren und insbesondere keine Hirnblutungen aufgetreten sind. Dies entspricht im wesentlichen den Resultaten der GUSTO-V-Studie (12). Ob Tirofiban mit einem dosisreduzierten Fibrinolytikum – wie nach dieser kleinen Pilotstudie zu vermuten ist – höhere Offenheitsraten des Infarktgefäßes und eine niedrigere Mortalität als Kombinationen mit Abciximab erbringt, sollte abgewartet werden. Die schlechteren Ergebnisse von Tirofiban im direkten Vergleich mit Abciximab bei Verabreichung im Herzkatheterlabor im Rahmen von notwendig werdenden Stentimplantationen in der TARGET-Studie (11) sind nach der bisherigen Wertung dieser Untersuchung wohl am ehesten auf die Unterbrechung der Aggrastatininfusion während des Eingriffs im Herzkatheterlabor und in einigen Fällen auf eine unzureichende Heparin-gabe zurückzuführen.

Zusammenfassend kann nach mehreren kleineren Pilotstudien und nach der inzwischen abgeschlossenen GUSTO-V-Studie der Einsatz einer kombinierten Lysetherapie mit dosisreduzierten Fibrinolytika und GP-IIb/IIIa-Antagonisten (hier sowohl der monoklonale Antikörper Abciximab als auch die synthetischen Inhibitoren Tirofiban und Integrilin) als erfolgsversprechende Alternative zur Standardfibrinolyse propagiert werden. Dieses Vorgehen führt in allen Studien zu einer mit der Akutintervention vergleichbaren primären Offenheitsrate des Infarktgefäßes und könnte in der Therapie des akuten Myokardinfarktes bei möglichst rasch folgender Koronar-diagnostik und -intervention zu einer Senkung der Mortalität führen. Die Verwendung des synthetischen Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten Tirofiban

in Kombination mit einem dosisreduzierten Fibrinolytikum stellt einen vielversprechenden Therapieansatz mit zufriedenstellenden Resultaten und einer

sehr geringen Komplikationsrate dar und kann somit als Grundlage dienen, eine Studie mit relevanter Patientenzahl zu initiieren.

## Literatur

1. Alter DA, Naylor CD, Austin PC, TU JV (2001) Long-term MI outcomes at hospitals with or without on-site revascularization. *JAMA* 285(16):2101–2108
2. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators (1999) Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 354:716–722
3. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, Muncy D (2000) Benefit of coronary reperfusion before intervention on outcomes after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 85(1):13–18
4. De Lemos JA, Gibson CM, Antman EM, Murphy SA, Morrow PA, Schuhwerk KC, Schweiger M, Coussement P, Van de Werf F, Braunwald E (2001) Abciximab and early adjunctive percutaneous coronary intervention are associated with improved ST-segment resolution after thrombolysis: observation from the TIMI 14 trial. *Am Heart J* 141:592–598
5. Grines CL, Browne KF, Marco J et al (1993) A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) study group. *N Engl J Med* 328:673–679
6. Hansen HH, Thuesen L, Rasmussen K, Andersen HR, Vesterlund T, Villadsen AB, Schroeder AP, Husted SE, Nielsen TT (2000) Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus thrombolysis in acute myocardial infarction. *Scand Cardiovasc J* 34(4):365–370
7. Herrmann HC, Moliterno DJ, Ohman EM, Stebbins AL, Bode C, Betriu A, Forycki F, Miklin JS, Bachinsky WB, Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ (2000) Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction. Results from the SPEED (GUSTO-4 Pilot) trial. *J Am Coll Cardiol* 36:1489–1496
8. Magid DJ, Calonge BN, Rumsfeld JS, Canto JG, Frederick PD, Every NR, Barron HV (2000) Relation between hospital primary angioplasty volume and mortality for patients with acute MI treated with primary angioplasty vs. Thrombolytic therapy. *JAMA* 284(24):3131–3138
9. Schömig A, Kastrati A, Dirschinger J, Mehilli J, Schricke U, Pache J, Martinoff S, Neumann FJ, Schwaiger M (2000) Coronary stenting plus glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus thrombolysis for occluded coronary arteries in patients with acute myocardial infarction study investigators. *N Engl J Med* 343(6):385–391
10. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators (1997) A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 337:1118–1123
11. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, Cohen EA, Bertrand M, Neumann FJ, Stone GW, DiBattiste PM, Demopoulos L (2001) Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 344:1888–1894
12. Topol EJ, Califf RM, Van de Werf F, Willerson JT et al (2001) Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 357:1905–1914
13. Wilson SH, Bell MR, Rihal CS, Bailey KR, Holmes DR Jr, Berger PB (2001) Infarct artery reocclusion after primary angioplasty, stent placement, and thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 141(5):704–710