

4 Diskussion

Die Rolle von *Chlamydia pneumoniae* im Rahmen einer koronaren Herzerkrankung ist nach heutigem Wissensstand weder gesichert, noch kann sie vollständig vernachlässigt werden. Die Vielzahl von Publikationen, die eine Assoziation von Erregern und Atherosklerose aufzeigen, machen sowohl klinische als auch experimentelle Untersuchungen notwendig, um Zusammenhänge zwischen der Infektion und dem Verlauf der KHK zu klären. Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu prüfen, inwieweit Chlamydien-spezifische serologische Befunde als prognostische Parameter für den letalen Ausgang eines akuten koronaren Ereignisses geeignet sind, um gegebenenfalls auf diesem Wege eine Subpopulation von Patienten zu definieren, die von einer antibiotischen Therapie profitieren könnten. Hierzu wurde im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie eine klinisch definierte Studienpopulation über ein Jahr beobachtet.

Folgende Befunde wurden erhoben:

- Bei der Analyse der **Altersverteilung** zeigte sich, daß in der Gruppe der an einem kardialen Ereignis verstorbenen Patienten das Durchschnittsalter mit 75 Jahren (Md: 76) gegenüber den überlebenden Patienten mit 64 Jahren (Md: 64) erhöht war.
 - **Geschlechtsunterschiede** konnten in beiden Gruppen (Überlebende vs. Verstorbene) nicht beobachtet ($p = 0,39$) werden.
 - Signifikante Unterschiede fanden sich zwischen der Gruppe der Überlebenden und der Verstorbenen bei
 - dem **Diabetes mellitus** in der Gruppe der Verstorbenen ($p < 0,001$) sowie
 - der **Hyperlipidämie** in der Gruppe der Überlebenden ($p = 0,027$).
 - Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich bei
 - dem **Rauchverhalten** ($p = 0,086$) oder
 - der **arteriellen Hypertonie** ($p = 0,78$).
 - Von den zur Anwendung gekommenen serologischen Nachweisverfahren (rELISA IgA/IgG, WB IgA/IgG) zeigte nur der Chlamydien **IgA rELISA** eine Assoziation mit dem letalen Verlauf.
-

Ein erhöhter IgA-Index im rELISA stellte einen unabhängigen Risikofaktor für den kardialen Tod nach einem akuten Ereignis (HR = 5,0; $p < 0,004$); auch unter Berücksichtigung der Ejektionsfraktion; dar.

Weder das Reaktionsmuster noch die densitometrisch ermittelte Intensität der Banden im WB zeigten Unterschiede zwischen den Gruppen der überlebenden und der verstorbenen Patienten.

Eine Korrelation zwischen rELISA und WB war nur bedingt gegeben.

4.1 Nicht-mikrobielle Risikofaktoren

Die in dieser Studie erhobenen Befunde bezüglich des **Diabetes mellitus** stehen im Einklang mit der Arbeit von Ouchi et al. (1998), die zudem eine Korrelation zwischen einer Chlamydia pneumoniae-Infektion und einer koronaren Herzerkrankung nachweisen konnten. Nach Meinung des Verfassers kommt es aufgrund der geschwächten Immunabwehr diabetischer Patienten zu häufigeren oder schwerer bzw. protrahiert verlaufenden Chlamydia pneumoniae-Infektionen.

Miettinen et al. (1996) untersuchten innerhalb ihrer 7-jährigen prospektiven Kohortenstudie die Beziehung zwischen Chlamydia pneumoniae-Antikörpern und kardialen Ereignissen (Myokardinfarkt oder kardialer Tod) bei diabetischen und nicht-diabetischen Patienten. Im Gegensatz zu Ouchi et al. (1998) wurde lediglich bei Nicht-Diabetikern ein Zusammenhang zwischen Chlamydia pneumoniae und koronarer Herzerkrankung beschrieben. In dieser Studie war Chlamydia pneumoniae kein eigenständiger Risikofaktor bei Diabetikern mit einem hohen Risiko für eine KHK.

Umfangreiche klinische und experimentelle Studien zeigten, daß das Plasmacholesterole eine kausale Rolle in der Atherogenese spielt. In der seroepidemiologischen Arbeit von Laurila et al. (1997a, 1997b) wurde berichtet, daß eine Assoziation zwischen Serumlipiden und Chlamydia pneumoniae-Titern besteht. Patienten mit Chlamydia pneumoniae verursachten Pneumonien hatten im Gegensatz zu Patienten mit viral verursachten Pneumonien **erhöhte Triglycerid Konzentrationen** und niedrige HDL-Werte. In der Gruppe mit einer chronischen Chlamy-

dieninfektion war die HDL-Konzentration signifikant erniedrigt. Unterstützt wurden die Ergebnisse durch Studien von Murray et al. (1999) sowie Leinonen et al. (1991). In diesen Arbeiten wurde vermutet, daß kontinuierlich erhöhte Zytokinspiegel durch die chronische Infektion mit *Chlamydia pneumoniae* zu einem atherogenetischen Lipidprofil führen (Leinonen et al., 2000). Untermuert wurde dies durch den über drei Jahre persistierenden Nachweis von *Chlamydia pneumoniae* IgA- und IgG-Antikörpern bei gesunden Männern (Laurila et al., 1997a, 1997b). Eine chronische Infektion kann somit einen Triglycerid-Anstieg sowie ein Absinken von HDL nach sich ziehen - beides bekannte Risikofaktoren für die KHK.

In der Regel sind *Chlamydia pneumoniae*-Infektionen häufiger bei **Rauchern** als bei Nicht-Rauchern nachweisbar (Karvonen et al., 1994, von Hertzen et al., 1998a, 1998b). Das berechnete relative Risiko für die *Chlamydia pneumoniae*-Seropositivität in Finnland ist 1,5-fach höher für Raucher als im Vergleich zu Nicht-Rauchern (Karvonen et al., 1994). Von Hertzen et al. (1998a, 1998b) konnten bei der Untersuchung von Zwillingen mit gegensätzlichen Rauchgewohnheiten eine signifikante Assoziation zwischen Rauchen und IgA-Antikörper-Titer zeigen. Diesen Zusammenhang der höheren Prävalenz für IgA-Antikörper bei Rauchern und Ex-Rauchern bestätigten Hahn et al. (1992) und Karvonen et al. (1994). Es wird vermutet, daß Rauchen langfristig die Entwicklung einer chronischen *Chlamydia pneumoniae*-Infektion bahnt (Leinonen, 2000). In der vorliegenden Arbeit wurde keine signifikante Assoziation zwischen dem Rauchen und der KHK gefunden.

Auch hinsichtlich des **arteriellen Hypertonus** wurden unterschiedliche Befunde in den aktuell vorliegenden Publikationen erhoben. Cook et al. (1998a, 1998b) untersuchten bei 123 Patienten mit deutlicher essentieller Hypertonie, ob der Hypertonus mit einem erhöhten *Chlamydia pneumoniae*-Antikörpertiter im Vergleich zu 123 Kontrollen assoziiert ist. 35 % der Fälle und 17,9 % der vergleichbaren Kontrollgruppen hatten Antikörpertiter, die mit einer vorangegangenen *Chlamydia pneumoniae*-Infektion vergleichbar waren. Es wurde eine eindeutige Korrelation zwischen arteriellem Blutdruck und dem Risiko von cerebro- und kardiovaskulär verursachten Todesfällen gesehen. Nach Meinung des Autors setzen die Endothelzellen chronisch Streßhormone frei, die die Anfälligkeit für eine *Chlamydia pneumoniae*-Infektion erhöhen. In einem Tiermodell fanden Wick et al. (1995), daß das heat shock protein (hsp) 60 durch Endothelzellen in Gefäßgebieten ausgeschüttet wird. Es wird spekuliert, daß die Kreuz-

reaktion zwischen hsp der Mikroorganismen und dem hsp der Endothelzellen, eine Atherosklerosis verursacht. Folglich können Patienten mit Bluthochdruck zirkulierende Antikörper gegen endotheliales hsp 60 haben und damit sensibel gegenüber chlamydiales hsp reagieren, das zur Exazerbation von proatherosklerotischen Ereignissen führen kann (Haberbosch et al., 2000, Kol et al., 1999b, Mayr et al., 1999).

4.2 Mikrobielle Risikofaktoren und Chlamydien-spezifische serologische Befunde

Eine Vielzahl seroepidemiologischer und histologischer Studien konnte eine Assoziation zwischen Serumantikörpern gegen *Chlamydia pneumoniae* und atherosklerotischen Erkrankungen zeigen. Für die Diagnostik von *Chlamydia pneumoniae*-Infektionen stehen eine Anzahl von verschiedenen Untersuchungsmethoden zur Verfügung, die sich jedoch hinsichtlich der Sensitivität und der Spezifität teilweise deutlich voneinander unterscheiden (Apfalter et al., 2001, Gaydos et al., 1994, Kutlin et al., 1997, Saikku, 1992). In den vorliegenden Studien wurden insbesondere der Mikroimmunfluoreszenz-Test (MIF) (Ericson et al., 2000, Halme et al., 1997b, Roivainen et al., 2000, Strachan et al., 1999), der Enzyme linked Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) (Sodja et al., 1998, Tjhie et al., 1996, Verkooyen et al., 1996), der Western Blot (WB) (Halme et al., 1997a, Iijima et al., 1994, Puolakkinen et al., 1993), die Polymerasekettenreaktion (PCR) (Daus et al., 1998, Paterson et al., 1998, Shor et al., 1998), die Elektronenmikroskopie (EM) (Shor et al., 1998, Ramirez et al., 1996) als auch die Immuncyto/-histochemie (ICC/IHC) (Chiu et al., 1997, Kuo et al., 1997) verwendet.

Die bisher veröffentlichten seroepidemiologischen Publikationen basierten in der Regel auf dem Nachweis von *Chlamydia pneumoniae* IgG. In mehreren großen Studien wurden im Rahmen prospektiver Fall-Kontroll-Studien 20.000 gesunde Menschen (hauptsächlich Männer) untersucht (Nieto et al., 1999, Ridker et al., 1999a, 1999b, Wald et al., 2000). In diesen Kollektiven konnte kein Nachweis eines Zusammenhanges zwischen IgG *Chlamydia pneumoniae*-Seropositivität und dem Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse, selbst nach sorgfältiger Adjustierung möglicher Konfoundervariablen, erbracht werden. Dies unterstützt Veröffentlichungen, die ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen *Chlamydia pneumoniae*-IgG-Titer und dem Risiko einer Myokarderkrankung im Rahmen eines akuten

Koronarsyndroms nachweisen konnten (Strachan et al., 1999, Wong et al., 2002). Aus diesem Grunde rückten zunehmend Untersuchungen hinsichtlich dem Chlamydia pneumoniae IgA in den Vordergrund (Strachan et al., 1999, Wong et al., 2002).

Die in dieser Arbeit nachgewiesene Assoziation zwischen positiven **IgA rELISA** und dem letalen Verlauf werden auch durch Befunde von Beuckelmann (1998) unterstützt. Beuckelmann (1998) konnte in seiner Untersuchung an 194 Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit zeigen, daß signifikant häufiger IgA-Antikörper nachweisbar waren. Patienten mit einem positiven Nachweis von IgA-Antikörpern gegen Chlamydia pneumoniae wiesen ein 3,8-fach erhöhtes Risiko für eine koronare Herzerkrankung auf. Bei Patienten mit instabilem Koronarsyndrom ließen sich besonders häufig Antikörper nachweisen. So fanden sich bei 72 % dieser Patienten IgA-Antikörper.

Im Mikroimmunfluoreszenztest (MIF), dem Goldstandard der serologischen Diagnostik, wurden diese Ergebnisse durch Strachan et al. (1999) und Roivainen et al. (2000) bestätigt. Strachan et al. (1999) konnten einen Zusammenhang zwischen erhöhten Chlamydia pneumoniae IgA-Antikörpertitern und zukünftig eintretenden kardiovaskulären Ereignissen bei initial gesunden britischen Männern nachweisen. Diese Assoziation bestätigte sich auch bei dyslipämischen Männern im Rahmen der Helsinki Heart Study (Roivainen et al., 2000). Im Unterschied dazu konnten Ridker et al. weder bei den Frauen (1999a) noch bei den Männern (1999b) einen entsprechenden Zusammenhang feststellen. Befunde wie sie auch von Danesh et al. (2000a, 2000b) sowie Wald et al. (2000) erhoben wurden.

Die diagnostische Aussagekraft des MIF wird zunehmend kontrovers beurteilt, da zum einen auch bei Gesunden Antikörperkonstellationen beobachtet wurden, die auf eine akute Infektion hindeuteten, und zum anderen bei einem Teil der infizierten Patienten keine Antikörper nachweisbar waren (Gaydos et al., 1996, Hammerschlag et al., 1992). Problematisch an diesem Testverfahren ist nicht nur der hohe Arbeitsaufwand, sondern auch die erforderliche Erfahrung bei der Interpretation der Ergebnisse und die Subjektivität bei der Beurteilung der Ergebnisse (Peeling et al., 2000, Verkooyen et al., 1996, 1997). Bei der Beurteilung der Sensitivität beider Testverfahren sind bisher unterschiedliche Ergebnisse publiziert worden (Persson et al., 2000, Sodja et al., 1998, Tjhie et al., 1996, Verkooyen et al., 1996, 1997). Es scheint, daß besonders für die Diagnostik von aktiven Chlamy-

dieninfektionen in der Routine ELISA-Teste geeigneter sind (Sodja et al., 1998, Tjhie et al., 1996, Verkooyen et al., 1996, 1997). Für die Beurteilung der Spezifität und der Sensitivität von serologischen Tests sind die Ergebnisse von Nukleinsäureamplifikationsverfahren oder der Anzucht des Erregers (eventuell beider Methoden) erforderlich (Verkooyen et al., 1997). Die Diagnostik mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) hat trotz ihrer hohen Sensitivität und Spezifität eine enorme Variabilität. Die Rate der positiven Ergebnisse kann je nach Untersucher zwischen Null und Hundert Prozent liegen. Diese Diskrepanz basiert am ehesten auf methodenbedingte Ursachen, die in einer mangelnden Standardisierung und Validierung der verschiedenen PCR-Verfahren zu suchen sind (Andreasen et al., 1998, Juvonen et al., 1997, Lindholt et al., 1998, Paterson et al., 1998).

Bisher liegen nur wenige Studien unter Einbeziehung des **Western Blot** vor, die zudem recht widersprüchliche Ergebnisse zeigten. Ursächlich verantwortlich sind dafür einerseits die unterschiedlichen Verfahren zur Identifizierung des Antigens, die Purifikationstechniken und andererseits die jeweils eingesetzten Proteinkonzentrationen (Freidank et al., 1993, Iijima et al., 1994, Ladany et al., 1989, Puolakkinen et al., 1993). Es ist daher schwierig, die Identität der Antigene, die im Immunoblot einen Bezug zum kardiovaskulären Risiko haben könnten, nachzuweisen.

In der Studie von Maass et al. (1997) zum Immunoblotprofil bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung war die Immunantwort gegenüber **42 und 54 kD** hochsignifikant mit dem koronaren Risiko verbunden. Unterstützt wurden diese Ergebnisse von Puolakkinen et al. (1993), die zeigten, daß bei Patienten mit einer KHK im Vergleich zu Patienten mit einer Pneumonie die Immunantwort gegenüber 42 und 52 kD signifikant ($p > 0,05$ für das 42 kD und $p < 0,05$ für das 52 kD) häufiger auftrat. Besonders auffällig war der Unterschied zwischen den Koronarpatienten (27 % positiv) und den Kontrollen (0 %) hinsichtlich dem 52 kD Antigen. Antigene von 42 kD (Iijima et al., 1994, Kanamoto et al., 1993, Puolakkinen et al., 1993) und aus dem 50 - 60 kD Bereich (Freidank et al., 1993, Iijima et al., 1994, Ladany et al., 1989, Puolakkinen et al., 1993) sind ferner als immunreaktiv und teilweise Spezies-spezifisch beschrieben worden. Allerdings ist die Spezies-Spezifität keine Voraussetzung für einen immunpathologischen Effekt (Freidank et al., 1993, Iijima et al., 1994). Das 40 kD Antigen war in der Arbeit von Linnanmaki et al. (1993) mit dem höchsten kardiovaskulären Risiko verbunden. Die Reaktivität bei 40 kD kann der bei 43 kD beschriebenen Reaktion für Seren von Patienten mit respiratorischen Infekt identisch sein (Iijima et al., 1994, Kanamoto et al., 1993). Die Identität mit dem 39,5 kD MOMP ist nicht gänzlich

ausschließbar. Allerdings ist das *Chlamydia pneumoniae*-MOMP, im Gegensatz zu anderen Spezies, wenig immunogen (Campbell et al., 1990a, 1990b, Freidank et al., 1993, Iijima et al., 1994).

Auch das Antigen mit einem Molekulargewicht von **60 kD** wurde im Zusammenhang mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko beschrieben (Bauriedel et al., 1999b, Kol et al., 1998). Bauriedel et al. (1999b) wiesen nach, daß chlamydiales hsp 60 in koronaren Primärstenosen symptomatisch häufiger nachweisbar sind. Diese Assoziation ist von besonderem Interesse, da in diesem Bereich die immunpathologisch bedeutsamen heat shock proteine (hsp) der Chlamydien auftreten (Bauriedel et al., 1999b, Birkelund et al., 1989, Raulston et al., 1993, Young et al., 1989). Bei respiratorischen Infektionen werden 60 kD Antigene erkannt (Iijima et al., 1994, Kanamoto et al., 1993). Es löst bei *Chlamydia trachomatis*-Infektionen eine zelluläre Immunantwort vom Spättyp (Typ IV) aus und gilt als grundlegend in der Immunpathogenese (Morrison et al., 1989a, 1989b). Offenbar führt bei rekurrierenden Chlamydien-Infektionen die Interferon- γ Produktion im Rahmen der Zytokinstimulation zu einer Erregerpersistenz mit Deregulation und Überproduktion des hsp 60. Die Folge sind chronisch inflammatorische Reaktionen (Mahony et al., 2001).

Das **98 kD** Antigen war in der Studie von Linnanmaki et al. (1993) hochsignifikant mit der Koronaratherosklerose assoziiert. In den Publikationen von Campbell et al. (1990a) und Megosa et al. (1993) ist ein Cystein-reiches 98 kD Protein in Assoziation mit dem outer membrane komplex (OMP) beschrieben worden. Im Gegensatz zu den Cystein-reichen 15,5 und 60 kD Proteinen kommt es nur bei *Chlamydia pneumoniae* vor (Megosa et al., 1993). Es wird von den Stämmen in unterschiedlichem Ausmaß exprimiert (Kanamoto et al., 1993). Bis zu 600 Tagen nach einer Infektion ist die Immunantwort gegenüber dem 98 kD Antigen nachweisbar und kann auf das verstärkte Auftreten eines chronischen Infektes oder häufigere Reinfektionen bei KHK-Patienten hinweisen (Campbell et al., 1990a).

Insgesamt weist die geringe Korrelation von rELISA und WB in der vorliegenden Arbeit auf die nachwievor bestehende Problematik der Validität und der Vergleichbarkeit der Chlamydienserologie hin. Sie läßt sich in gewissem Umfang auf die unterschiedlichen Antigene, die in den verschiedenen Tests zum Nachweis der Antikörper verwendet werden (LPS versus Proteine) erklären. Die gewonnenen Ergebnisse zeigen aber auch, daß die Chlamydien-spezifi-

schen IgA Antikörper einen signifikanten unabhängigen Risikofaktor für den letalen Ausgang eines akuten Ereignisses auf der Basis einer KHK darstellen.

4.3 Therapiestudien

Ob die vaskuläre Chlamydia pneumoniae-Infektion Ursache oder Folge atherosklerotischer Läsionen ist, läßt sich z.Z. noch nicht eindeutig entscheiden. Der Verlauf einer Atherosklerose unter Mitbeteiligung von Chlamydia pneumoniae wäre ggf. antibiotisch beeinflussbar. Grundsätzlich kämen hierfür alle Chlamydien-wirksamen Antibiotika in Frage. Dazu zählen in erster Linie Tetracycline (z.B. Doxycyclin) und Makrolid-Antibiotika (z.B. Roxithromycin oder Azithromycin).

Die bisher publizierten antimikrobiellen Therapiestudien zeigen hinsichtlich der erzielten Effekte in der Behandlung von KHK-Patienten ganz unterschiedliche Ergebnisse (Gupta et al., 1997a, 1997b, Gurfinkel et al., 1997a, 1997b). In der Studie von Gupta et al. (1997a, 1997b) wurden 60 Patienten mit abgelaufenem Myokardinfarkt und erhöhten Chlamydia pneumoniae-Antikörper-Titern mit Azithromycin oder Placebo für drei bis sechs Tage behandelt. Das Risiko für weitere kardiale Ereignisse in diesem Kollektiv korrelierte über eine Beobachtungsdauer von achtzehn Monaten mit der Höhe der Antikörpertiter und lag zwischen 7 % und 28 %, entsprechend einem vierfach erhöhten Risiko in der Gruppe mit hohem Titern. Das relative Risiko der mit Azithromycin behandelten Patienten mit hohen Antikörpertiter entsprach dem Risiko der Patienten ohne erhöhte Antikörpertiter und wurde damit um 75 % gesenkt. In der ROXIS-Studie konnten Gurfinkel et al. (1997a, 1997b) nachweisen, daß bei über 200 Patienten mit instabiler Angina pectoris und nicht-transmuralem Myokardinfarkt eine 30-tägige Therapie mit Roxithromycin die kombinierten Endpunkte, Rezidiv-Angina, Myokardinfarkt oder Tod, innerhalb von sechs Monaten signifikant verminderte. Muhlestein et al. (2000) behandelten 302 Patienten mit erhöhten Antikörpertiter gegen Chlamydia pneumoniae intermittierend mit Azithromycin oder Placebo. In beiden Gruppen kam es zu einer deutlichen Reduktion der Entzündungsparameter C-reaktives-Protein, Interleukin-1, Interleukin-6 und TNF- α und der Häufigkeit nach sechs Monaten. Der Chlamydia pneumoniae-Titer und die Anzahl der kardiovaskulären Ereignisse blieben jedoch unverändert. Die Untersuchung von

Pilote et al. (2002) wies nach, daß Patienten mit einer antichlamydialen Therapie, während der ersten drei Monate nach einem akuten Myokardinfarkt, eine bessere Prognose gegenüber den Patienten ohne Antibiose hatten. Bei einer Gabe innerhalb der ersten sechs Monate vor einem akuten Myokardinfarkt war kein Effekt hinsichtlich der Überlebensrate nachweisbar. Neumann et al. (2001) zeigten in ihrer ISAR-3-Studie, daß durch die Gabe von Roxithromycin keine adäquate Prevention der Restenoserate nach einem koronaren Stenting erzielt wurde. In der AZACS-Studie (Cercek 2002) traten bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom durch die Einnahme von Azithromycin keine Reduzierung der nachfolgenden kardiovaskulären Ereignisse in Form von Ischämien oder Tod nach 6 Monaten auf. Die antibiotische Behandlung hatte auch dann keinen Einfluß, wenn Chlamydia pneumoniae-Antikörper vorlagen. Die jüngst publizierte WIZARD-Untersuchung (Dunne et al., 2002) zeigte eine nicht-signifikante Reduktion von 7 % gegenüber Tod, Reinfarkt, Revaskularisation und Hospitalisation für mehr als 7.000 Post-Infarktpatienten mit Angina pectoris nach einer mehr als sechs monatigen antibiotischen Therapie mit Azithromycin. Erwähnenswert ist, daß der IgG-Titer keinerlei Bezug zum Behandlungserfolg hatte. Keine Angaben wurden hinsichtlich dem Chlamydia pneumoniae spezifischen IgA gemacht.

4.4 Schlußfolgerungen und Ausblick

Die bisher vorliegenden Studien sowie die vorliegende Arbeit lassen die Vermutung zu, daß Patienten mit einem instabilen Koronarsyndrom und einer positiven (IgA) Chlamydiensero-logie von einer Antibiotika-Therapie profitieren könnten. Für eine erweiterte Indikation einer antibiotischen Therapie ist die Datenlage zum jetzigen Zeitpunkt jedoch noch nicht ausreichend. Auch sind Dauer der antibiotischen Gabe und Notwendigkeit einer Therapiewiederholung zum heutigen Zeitpunkt noch offen. Aktuell werden zur Klärung dieser Frage mehrere multizentrische Studien durchgeführt (ACES, MARBLE, CLAINF, PROVE-IT).
