

Klinik für Herz-und Kreislauferkrankungen der Technischen Universität München
Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern
(Direktor: Univ. - Prof. Dr. A. Schömig)

ISAR-REACT 3A:

Reduktion der periinterventionellen Heparindosis bei Koronarpatienten ohne erhöhte
Infarktmarker und klinischer Verlauf

München, Dezember 2011

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Herz-und Kreislauferkrankungen
Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern
(Direktor: Univ. - Prof. Dr. A. Schömig)

ISAR-REACT 3A:

Reduktion der periinterventionellen Heparindosis bei Koronarpatienten ohne erhöhte
Infarktmarker und klinischer Verlauf

Mohamed Ayoub

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

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. J. Mehilli

2. Univ.- Prof. Dr. K.-L. Laugwitz

Die Dissertation wurde am 15.12.2011 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 23.05.2012 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

I Hintergrund

| | |
|--|---|
| 1. PCI und peri-interventionelle Therapie | 5 |
| 1.1 Unfraktioniertes Heparin | 5 |
| 1.2 Bivalirudin | 8 |
| 2. Optimale Antikoagulation während der perkutanen Koronarintervention | 9 |
| 3. Optimale Dosierung von unfraktioniertem Heparin während der perkutanen Koronarintervention..... | 9 |

| | |
|--|-----------|
| II Zielsetzung der Arbeit | 11 |
|--|-----------|

III Methodik

| | |
|--|----|
| 1. Studienpopulation | 12 |
| 1.1 Einschlusskriterien | 12 |
| 1.2 Ausschlusskriterien | 12 |
| 2. Studienablauf | 13 |
| 3. Klinisches Monitoring..... | 15 |
| 4. Studienendpunkte und Definitionen | 15 |

| | |
|--------------------------------------|-----------|
| IV Statistische Analyse | 22 |
|--------------------------------------|-----------|

| | |
|---------------------------|-----------|
| V Ergebnisse | 24 |
|---------------------------|-----------|

| | |
|----------------------------|-----------|
| VI Diskussion | 36 |
|----------------------------|-----------|

| | |
|----------------------------------|-----------|
| VII Zusammenfassung | 39 |
|----------------------------------|-----------|

| | |
|--|-----------|
| VIII Literaturverzeichnis | 40 |
|--|-----------|

| | |
|----------------------------|----|
| IX Danksagung | 45 |
|----------------------------|----|

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Heparin-Strukturformel | 6 |
| Abbildung 2: Inzidenz des primären Endpunktes | 28 |
| Abbildung 3: Inzidenz und Hazard-Ratio des primären Endpunktes | 29 |
| Abbildung 4: Inzidenz von Ereignissen in den untersuchten Gruppen | 30 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|-------|
| Tabelle 1: Charakteristika der eingeschlossenen Patienten | 25 |
| Tabelle 2: Läsionen- und Prozedural-Charakteristika der Patienten | 26 |
| Tabelle 3: Primärer und sekundärer Endpunkt und deren Komponente in den UFH- Gruppen | 27 |
| Tabelle 4: Primärer und sekundärer Endpunkt und deren Komponente in der 100 U/Kg UFH-Gruppe und in der Bivalirudin-Gruppe | 32 |
| Tabelle 5: Charakteristika der Kohorten | 34-35 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------|---|
| ACE-Hemmer | angiotensin-converting-enzyme-Inhibitoren |
| ACT | aktivierte Gerinnungszeit |
| ADP | Adenosindiphosphat |
| AKS | akutes Koronarsyndrom |
| aPTT | activated Partial Thromboplastin Time |
| ASS | Acetylsalicylsäure |
| CABG | Coronary Artery Bypass Graft |
| COX | Cyclooxygenase |
| CI | Confidence Interval |
| CK | Creatine Kinase |
| GP Ib | Glykoprotein Ib |
| GP IIb/IIIa | Glykoprotein lib/IIIa |
| HR | Hazard Ratio |
| IAP | instabile Angina pectoris |
| INR | International Normalized Ratio |
| KHK | koronare Herzkrankheit |
| MI | Myokardinfarkt |
| NMH | niedermolekulares Heparin |
| PCI | perkutane Koronarintervention |
| PTCA | perkutane transluminale Koronarangioplastie |
| SAP | stabile Angina pectoris |
| SD | Standardabweichung |
| TFPI | Tissue Factor Pathway Inhibitor |
| TIMI | Thrombolysis in Myocardial Infarction |
| t-PA | tissue Plasminogenaktivator |
| UFH | unfraktioniertes Heparin |

„Das schönste Glück des denkenden Menschen ist, das Erforschliche erforscht zu haben und das Unerforschliche zu verehren“

Johann Wolfgang von Goethe

1. PCI und Peri-interventionelle Therapie:

Die erste interventionelle Untersuchung am Herzen wurde 1964 von I. Thomas durchgeführt. Der Anlass der Untersuchung war die Entfernung eines Fremdkörpers mittels Katheterzange.

Eine Ballonatrioseptomie wurde 1966 von W. J. Rashkind durchgeführt. Die interventionelle Kardiologie wurde am 16.09.1977 geboren, als Andreas Grüntzig eine Koronararteriendilatation am wachen Patienten durchführte.

Jacques Puel hat 1986 den ersten Koronarstent eingesetzt. Seitdem wurden die Stenttechnik und die Herzkatheteruntersuchungstechniken ständig erforscht und verbessert, um dem Patienten eine sichere und effektive Methode zu ermöglichen, die Obstruktionen und die Verschlüsse der Koronarien zu behandeln (Interventionelle Gefäßtherapie, S. 8).

„Despite the frequency and importance of atherosclerotic obstruction, current methods of therapy leave much to be desired. Nonsurgical measures, however helpful they may be, provide the patient little more than an opportunity to live with his disease “

[Dotter CT und Judkins MP, 1964].

Aus diesem Satz lässt sich die große Bedeutung der Herzkatheteruntersuchung für das Leben des Patienten, im Vergleich zu den Chirurgischen Wegen, verstehen.

Es wurden viele randomisierte Studien durchgeführt, die gezeigt haben, dass die Infarktpatienten von einer mechanischen Koronarrevaskularisation profitiert haben. Ein deutlicher Vorteil besteht bei Infarktpatienten, die hämodynamisch instabil sind, einen kardiogenen Schock, einen Vorderwandinfarkt oder einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte haben (Interventionelle Gefäßtherapie, S. 150).

Es wurden verschiedene periprozedurale Antithrombotika untersucht und eingesetzt.

In den letzten 25 Jahren war UFH die Standard-antithrombotische Zusatztherapie während PCI.

1.1 Unfraktioniertes Heparin:

Heparin wurde 1915 als indirekter Thrombinhemmer von Jay Mclean, der Student an der Johns Hopkins University war, entdeckt. Heparine haben einige Jahre gebraucht, bis sie sich als therapeutisch wirksam gegen venöse und thromboembolische Krankheiten etabliert hatten [Jorpes 1939; Murray 1939].

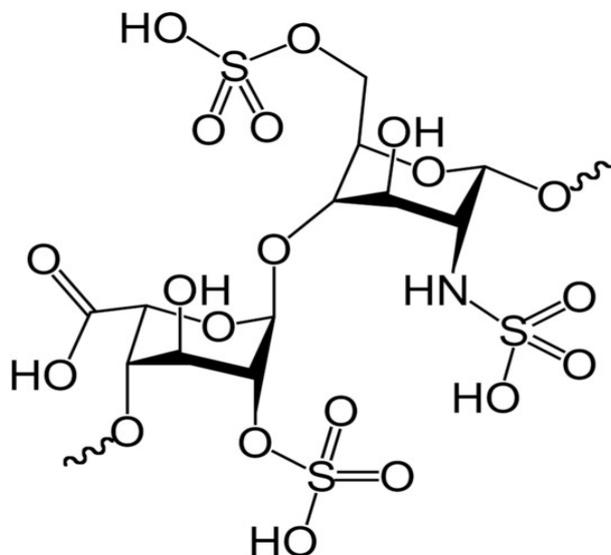
Heparine sind negativ geladene Glykosaminoglykane. Sie kommen physiologischerweise in den Mastzellen und basophilen Granulozyten vor.

Heparine können aus der Lunge sowie aus dem Darmmukosa der Schweine oder Rinder gewonnen werden, da sich in diesem Gewebe die Mastzellen in höheren Konzentrationen befinden.

Das Molekulargewicht des Heparins beträgt zwischen 2 750 – 27 500 Da und das mittlere Molekulargewicht liegt bei 15 000 Da [Lam et al. 1976; Andersson et al.1976; Englebert 1977]. Die Wirkungsweise von Heparin wird seit 60 Jahren erforscht. Es wurde am Anfang ein Kofaktor für dessen Wirkung verantwortlich gemacht [Brinkhous et al.1939]. Später ist dieses Kofaktor als Antithrombin III benannt worden [Rosenberg und Damus 1973].

Heparinmoleküle müssen eine bestimmte Pentasaccharidsequenz aufweisen, damit sie das Thrombin hemmen können.

Abbildung 1: Heparin-Strukturformel



Die zweite Voraussetzung für die Heparinmoleküle, damit sie das Thrombin hemmen können, ist eine Mindestgröße von 18 Zuckereinheiten. Die Wirkung von Heparin beruht auf der Bindung an Antithrombin und der Verstärkung seiner hemmenden Wirkung um das 1000 Fache. Somit wird die Hämostase unterdrückt und die Antikoagulation verstärkt (Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, S. 533).

Heparine können außerdem unabhängig vom Antithrombin schwach antikoagulatorisch wirken, indem sie die Freisetzung von Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) aus den Endothelzellen steigern. TFPI inhibiert seinerseits Faktor-Xa und (Tissue-Faktor – Faktor-VII Komplex) [Broze et al. 1987]. Dies wurde 1988 bei einer Studie durch die Zunahme des TFPI im Blut nach Heparin-gabe beobachtet [Wun et al.1988]. Die antikoagulatorische Wirkung der Heparine wird peri-interventionell zu Nutze gemacht, um die Thrombose-Bildung zu hemmen. Dies kann aber die Stent-Thrombosen-Bildung nicht hemmen. Heparine unterliegen hohen Schwankungen, was die individuelle Funktion betrifft. Es liegt daran, dass die Heparinmoleküle unterschiedlich groß sind und die großen Heparinmoleküle stärker unspezifisch an den Plasmaproteinen binden und somit unterschiedliche antikoagulatorische Wirkungen verursachen (Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, S. 534).

Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von den Heparinen hängen mit der Behandlungsdosis zusammen und damit, ob andere Antikoagulantien in der Behandlung verwendet werden.

Blutungen zählen zu den ernstesten Nebenwirkungen, v.a. bei der Peri-PCI Heparin-Gabe . Heparin hat den Vorteil, dass sich seine antikoagulatorische Wirkung mit Protamin antagonisieren lässt (1 mg Protamin neutralisiert 100 I.E. Heparin).

Heparin-induzierte Thrombozytopenie I (HIT I) ist auch eine häufige Komplikation (5 – 10%) einer Heparintherapie. HIT I tritt innerhalb der ersten Tage nach Therapiebeginn mit Heparin auf. Die Thrombozyten werden dabei durch das Medikament aktiviert und es bilden sich Thrombembolien und die Thrombozytenzahl sinkt jedoch auf nicht unter 80,000 μ l. Es bedarf normalerweise keine Therapie, da sich die Thrombozytenzahl spontan normalisiert (Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, S. 534).

HIT II kommt insgesamt seltener vor. Es tritt in der Regel in der zweiten Therapiewoche auf und gilt als lebensbedrohliche Komplikation. Bei HIT2 sinkt die Thrombozytenzahl unter 50% des Ausgangswertes und es kommt zur Antikörperbildung gegen Plättchen Factor 4 (PF4) und gegen Heparin [Amiral et al. 1992; Visentin et al. 1994].

Als Ersatzmedikamente bei Heparin-induzierter Thrombozytopenie II (HIT II) werden Danparoid, Lepirudin oder Argatroban verwendet (Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, S. 534).

Osteoporose kann bei einer Heparintherapie auftreten, die länger als 5 Monate mit therapeutischen Dosen von mehr als 15 000 IU/Tag durchgeführt wird [Griffith et al.1965].

Zu den unerwünschten Nebenwirkungen von Heparin zählen auch Transaminaseerhöhung, lokale Reaktionen an der Injektionsstelle sowie selten auch Hypoaldosteronismus (Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, S. 534-535).

1.2 Bivalirudin:

Markwardt hat 1957 Hirudin als natürliches Mittel aus den Speicheldrüsen des Blutegels *Hirudo medicinalis* gewonnen. Hirudin ist ein Polypeptid bestehend aus 65 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 7 000 Da.

Es gibt viele Studien, die die Hirudin-Wirksamkeit im Tierexperiment nachgewiesen haben. Basierend auf diesen Studien war zu erwarten, dass Hirudin bei therapeutischen Dosen keine Blutungskomplikationen hat (Antithrombotics, Handbook of Experimental Pharmacology, S. 379).

Hirudine sind bivalenten Inhibitoren. Sie binden mit ihrem C-Terminalen-Schweif an die Fibrinogenerkennungsstelle und mit der N-Terminalen-Domäne an das aktive Zentrum des Enzyms, um das Thrombin zu hemmen. Es resultiert eine Hemmung der Fibrinogenspaltung, der Faktoren (V,VII,XI) und der Proteinase-aktivierten-Rezeptoren (z.B auf der Thrombozytenoberfläche) (Antithrombotics, Handbook of Experimental Pharmacology, S. 334).

Bivalirudin hat die Besonderheit, dass es eine reversible Bindung mit Thrombin eingeht. Diese Reversibilität kommt dadurch zustande, dass Thrombin die Bindung zu Bivalirudin im N-Terminalen Bereich lösen kann. Damit verliert Bivalirudin seine Affinität zum katalytischen Zentrum vom Thrombin. Thrombin kann dann seine enzymatische Aktivität wiedergewinnen (Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, S. 537).

Hirudine werden renal eliminiert. Bivalirudin hat eine Eliminationshalbwertszeit von 45 Minuten und Lepirudin von 1,3 Stunden. Bei der Niereninsuffizienz ist die Eliminationshalbwertszeit erhöht, sodass eine Dosisanpassung vorgenommen werden muss.

Lepirudin wird als Antikoagulanz bei HIT II i.v. gegeben. Desirudin ist ein rekombinantes Protein vom Hirudin. Es wird zur Thromboseprophylaxe nach Hüft-Op und Knie-Op gegeben.

Bivalirudin wird bei PCI-Interventionen verwendet (initial i.v.Gabe von 0,75 mg/Kg als Bolus gefolgt von einer i.v. Infusion 1,75 mg/Kg/Stunde).

Zu den Nebenwirkungen zählen Blutungen, wobei Bivalirudin das geringste Blutungsrisiko

unter den Hirudinen zeigt. Allergien können v.a. bei Reexposition auftreten (Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, S. 537, 538).

2. Optimale Antikoagulation während der perkutanen Koronarintervention:

Die Einzelgabe von 140 U/Kg UFH während der PCI führte zu einem klinischen Ergebnis, welches mit dem Ergebnis von Bivalirudin vergleichbar ist [Lincoff et al. 2004, Stone et al. 2008], jedoch war dies mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden [Kastrati et al. 2008]. Bivalirudin hat gegenüber dem unfraktionierten Heparin den Vorteil, dass es das Thrombin unabhängig vom Antithrombin III hemmt. Bivalirudin wird nicht durch Plasmaproteine oder PF4 inaktiviert wie es beim unfraktionierten Heparin (UFH) der Fall ist.

Unter Bivalirudin-Therapie treten keine HIT-Reaktionen oder Thrombozytopenien auf, wie unter UFH-Therapie. Deswegen hat Bivalirudin möglicherweise eine geringere Blutungskomplikation gegenüber unfraktioniertem Heparin (Antithrombotics, Handbook of Experimental Pharmacology, S. 334).

Die Studie Stone GW et al. hat Bivalirudin mit Heparin und GP IIb/IIIa-Inhibitor verglichen. Es wurden Patienten mit STEMI, die sich einer PCI unterzogen haben, untersucht. Diese Studie hat gezeigt, dass Bivalirudin die Komplikationen in den ersten 30 Tagen nach der PCI reduziert. Jedoch war die Stentthrombose-Rate innerhalb der 24 Stunden nach der PCI in der Bivalirudin-Gruppe erhöht [Stone GW et al. 2008].

Die Studie ISAR-REACT-3 hat bei Patienten mit stabiler oder instabiler AP ohne Infarkt-Marker, die sich einer PCI unterzogen haben, gezeigt, dass Bivalirudin UFH nicht überlegen war. Bivalirudin hat die Rate an Tod, Myokardinfarkt, Zielgefäßreveskularisation oder schwere Blutungen 30 Tage nach der PCI im Vergleich zu UFH nicht reduziert. Bivalirudin hat lediglich die Inzidenz von Blutungen signifikant reduzieren können [Kastrati et al. 2008].

3. Optimale Dosierung von UFH während der PCI:

Es sind derzeit zwei UFH-Dosierungen bei der PCI empfohlen. Das erste Regime, besagt ein initialer UFH-Bolus von 70-100 U/Kg gefolgt von einem zusätzlichen Bolus, welcher unter aktivierter Gerinnungszeit (ACT-Kontrolle) durchgeführt wird [Smith et al.

2006].

Das zweite Regime besagt eine Einzelgabe von 100 U/Kg UFH ohne ACT-Monitoring [Silber et al. 2005].

Während das erste UFH-Regime in den USA häufig im Gebrauch ist, hat sich das zweite UFH-Regim in Europa etabliert.

Die Empfehlungen bezüglich der UFH-Dosis während der PCI beruhen auf Evidenz-Stufe C. Dies zeigt den Mangel an ausreichender Evidenz aus randomisierten Studien. Vainer und seine Kollegen haben keinen signifikanten Unterschied bei der Behandlung von 404 Patienten mit 5 000 U zu 20 000 U UFH während der PCI nachweisen können [Vainer et al. 1996].

Boccaro et al. haben 400 randomisierte Patienten entweder mit 15000 U oder gewichtsadaptiert mit 100 U/Kg während PCI untersucht. Die Patienten wurden bezüglich des Nicht-Auftretens von Tod, Myokardinfarkt oder Koronargefäßintervention verglichen. Dies wurde als primärer Endpunkt festgelegt. Der primäre Endpunkt war bei 91% der Patienten mit der festgelegten Dosis von 15000 IU gegenüber 95% bei den Patienten mit 100 U/Kg. Daraus lässt sich erschließen, dass die niedrigere Dosis genau so sicher ist wie die höhere Dosis. Jedoch war die Patientenzahl nicht ausreichend, um eine signifikante Aussagekraft zu machen [Boccaro et al. 1996].

Eine britische Umfrage hat 2001 gezeigt, dass 53% der Praktiker 10.000 U oder höhere Dosierungen an UFH während der PCI verwendet haben [Swanson et al. 2001].

Bezüglich ACT-Kontrolle haben die UFH-Dosierungen in vier randomisierten klinischen Studien, bei denen die UFH-Dosis unter ACT-Monitoring gegeben wurde, zwischen 67 U/Kg und 89 U/Kg betragen [Brenner et al. 2004]. Jedoch 43 bis 100 % der Patienten in diesen Studien erhielten zusätzlich Glycoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren, was eigentlich die Reduzierung der UFH Dosis auf die Hälfte erforderlich macht.

Obwohl Heparin sich als Standard-Antithrombotikum bei der interventionellen Kardiologie etabliert hat, ist die optimale Heparin-Dosis noch unbekannt. In den letzten Jahren wurde tendiert, kleinere Heparin-Dosis zu verwenden. Viele Interventionalisten glauben, dass eine Heparin-Dosis <140 U/Kg mit einem besseren Ereignis verbunden ist. Trotzdem ist keine Studie durchgeführt worden, um die am besten geeignete Heparin-Dosis zu identifizieren.

II Zielsetzung der Arbeit:

In der ISAR-REACT-3-Studie haben wir bewiesen, dass eine UFH-Dosis von 140 U/Kg mit Bivalirudin bezüglich des klinischen Ergebnisses von PCI und Antikoagulationstherapie vergleichbar ist. Dennoch war die Heparindosis mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden. Wir haben die Studie ISAR-REACT-3A durchgeführt, um herauszufinden, ob eine Reduktion der Dosis von 140 auf 100 U/Kg, das klinische Ergebnis verbessert.

ISAR-REACT 3A:

Reduktion der periinterventionellen Heparindosis bei Koronarpatienten ohne erhöhte Infarktmarker und klinischer Verlauf

III Methodik

1. Studienpopulation

Die Patienten wurden in drei deutschen Zentren eingeschlossen; im Deutschen Herzzentrum, München; in der medizinischen Klinik, Klinikum Rechts der Isar, München und im Herzzentrum Bad Korzingen. Die Patienten wurden in dem Zeitraum von August 2008 bis Februar 2010 eingeschlossen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien waren dieselben wie in der Studie ISAR-REACT-3 [Kastrati et al. 2008].

Einschlusskriterien:

1. Patienten älter als 18 Jahre alt und sich einer PCI unterziehen.
2. Vorbehandlung mit 600 mg Clopidogrel mindestens 2 Stunden vor der PCI.
3. Eine vom Patienten oder seinem Bevollmächtigten unterschriebene Einverständniserklärung für die Teilnahme an der Studie.

Ausschlusskriterien:

1. STEMI in den letzten 48 Stunden.
2. Akutes Koronarsyndrom mit positiven Infarktmarkern (Troponin > 0.03 µg/L oder CK-MB > obere Normalgrenze).
3. Kardiogener Schock.
4. Maligne Erkrankungen oder andere Komorbiditäten (z.B. hepatische, renale oder pankreatische Erkrankung) mit einer Lebenserwartung von weniger als 1 Jahr.
5. Aktive Blutung oder Blutungsneigung.
6. Gastrointestinale Blutung oder gynäkologische Blutung in den letzten 6 Wochen.
7. Krankheiten mit erhöhter Wahrscheinlichkeit von vaskulären Läsionen, Blutungen von gastralen Ulcera oder aktive colitis ulcerosa.
8. Trauma oder große Operation im letzten Monat.
9. Ophthalmologische Operation oder Hirn-Op im letzten Monat.

10. Retinopathien oder Corpus-Vitaeum-Blutung im letzten Monat.
11. Intrakranielle Blutung in der Vergangenheit oder Aneurysma der Zerebralarterien.
12. Verdacht auf Aortendissektion, Perikarditis oder subakute bakterielle Endokarditis.
13. Ablehnung der Bluttransfusion vom Patienten.
14. Orale Antikoagulation mit Cumarin-Derivaten in den letzten 7 Tagen.
15. Behandlung mit UFH in den letzten 6 Stunden, es sei denn ACT < 150 Sec, oder Behandlung mit NMH in den 8 Stunden vor der Randomisierung.
16. Behandlung mit Bivalirudin in den 24 Stunden vor der Randomisierung.
17. Hypertonie (>180/110 mmHg), die medikamentös nicht einstellbar ist.
18. Bekannte Heparin-induzierte Thrombozytopenie (Typ II).
19. Vorherige Teilnahme an der Studie.
20. Schwangerschaft (jetzt, verdächtig oder geplant) oder positiver Schwangerschaftstest.
21. Aktuelle spinale oder peridurale Anästhesie.
22. Unfähigkeit des Patienten, mit dem Studienprotokoll zu Kooperieren.
23. Bekannte Allergien gegen die Studienmedikamente (ASS, Clopidogrel, UFH) oder anaphylaktische Reaktion nach Kontrastmittelgabe.
24. Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) <30 ml/Min, Serumkreatinin >30 mg/l oder Dialysepflichtigkeit.
25. Relevante Abweichung hämatologischer Laborwerte : Hämoglobin <100 g/l, Thrombozytenzahl <100x10⁹/L.
26. Geplante PCI-Untersuchung in den 30 Tagen nach der Hauptintervention oder eine vorausgegangene PCI-Untersuchung in den 30 Tagen zuvor.

2. Studienablauf

2.1 Vor der Randomisierung:

Bestimmte PCI-Verfahren sind für die Teilnahme an der Studie nicht erforderlich.

Patienten, die die Einschlusskriterien treffen, sie keine der Ausschlusskriterien treffen und sich einer PCI-Untersuchung unterziehen, sind Kandidaten für die Studie.

Ein schriftliches Einverständnis muss für die Teilnahme an der Studie durch den Prüfarzt oder seinen Beauftragten von allen teilnehmenden Patienten oder deren Bevollmächtigten vor der Leistung jedes Protokoll-spezifischen Verfahrens eingeholt werden.

Folgendes muss vor der Randomisierung durchgeführt werden:

1. Gezielte Anamnese und körperliche Untersuchung einschließlich Pulse, Blutdruck, Größe und Gewicht.
2. 12-Kanal-EKG, welches die ischämischen Veränderungen dokumentiert.
3. Screening-Labor: Weißblutzellen, Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozytenzahl, Kreatinin, ACT, aPTT, international-normalized-Ratio (INR), CK, CK-MB, Troponin T oder I und bei Frauen vor der Menopause Schwangerschaftstest.
4. Clopidogrel 600 mg oral mindestens 2 Stunden vor der PCI-Untersuchung. Alle anderen Medikamente wie Nitrate, β -Blocker etc. werden durch den behandelnden Arzt verordnet.
5. Koronarangiographie und linksventrikuläre Angiographie werden nach den herkömmlichen und lokalen Standards durchführt.

In jedem teilnehmenden Zentrum erhalten die Patienten eine fortlaufende Nummer in der Reihenfolge, wie sie in die Studie eingeschlossen wurden.

2.2 Peri-interventionell:

Die Patienten erhalten 325 bis 500 mg Aspirin i.v oder oral nachdem die Indikation zur Durchführung der PCI gestellt wurde und bevor die Führungsdraht die Läsion erreichte (wenn die Patienten kein Aspirin in den letzten 12 Stunden bekommen haben). Alle Patienten erhalten einen intravenösen Bolus von 100 U/kg Körpergewicht UFH.

2.3 Post-interventionell:

Die Schleuse wird entfernt und eine manuelle Kompression wird ausgeübt, wenn ACT unter 175 Sec oder aPTT unter 50 Sec gesunken ist.

Nach der Intervention erhalten alle Patienten 80-325 mg/Tag Aspirin für unbestimmte Zeit. Außerdem erhalten die Patienten 75-150 mg Clopidogrel bis zur Entlassung (aber nicht für länger als 3 Tage) gefolgt von 75 mg täglich mindestens für 6 Monate nach der Implantation von Medikamenten beschichteten Stents oder für 1 Jahr nach der Implantation von unbeschichteten Stents. sonstige Medikamente (wie β -Blocker, ACE-Hemmer, Statine etc.) werden gemäß dem behandelnden Arzt weitergegeben.

3. Klinisches Monitoring

Die Patienten werden während der Studiendauer auf das Auftreten von Tod, Myokardinfarkt, Revaskularisationen oder Bypass-Operation überwacht.

Alle medikamentösen Nebenwirkungen werden dokumentiert.

Die Patienten werden zu den folgenden Zeitpunkten kontrolliert:

- Im Krankenhaus: die Patienten werden mittels klinisches Monitorings überwacht. Außerdem werden die Patienten untersucht auf das Auftreten von Blutungen und Thrombozytopenien.
- Ein Monat nach der Randomisierung: die Patienten werden telefonisch kontaktiert und bei Bedarf erbeten, sich vorzustellen. Beim Vorliegen von neuen Befunden oder Arztbriefen z.B durch den Hausarzt, werden die Patienten erbeten, dies uns zu faxen bzw. zuzuschicken.
- Sechs Monate nach der Randomisierung: die Patienten werden telefonisch kontaktiert und bei Bedarf erbeten, sich vorzustellen. Eine Kontroll-Koronarangiographie wird durchgeführt.
- Zwölf Monate nach der Randomisierung: die Patienten werden telefonisch kontaktiert und bei Bedarf erbeten, sich bei uns vorzustellen.

4. Endpunkte der Studie und Definitionen

Der primäre Endpunkt der Studie war identisch mit dem Endpunkt von ISAR-REACT-3A [Kastrati et al. 2008]: die kombinierte Rate an Tod, Myokardinfarkt, dringlicher Zielgefäßrevaskularisation (Beipass oder PCI) aufgrund myokardialer Ischämie innerhalb der ersten 30 Tage nach der Randomisierung oder schwere Blutungen während des Krankenhausaufenthaltes. Das Ziel des Endpunktes war die Erfassung von Myokardischämien und Blutungskomplikationen. Es war die Basis für die Festlegung der klinischen Nutzung. Der sekundäre Endpunkt der Studie war die kombinierte Rate an Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt und dringlicher Zielgefäßrevaskularisation. Dieser dreifache Endpunkt wurde bezüglich der Risiken von ischämischen Komplikationen festgelegt. Wir haben auch die leichten Blutungen berücksichtigt. Außerdem haben wir die wiederholt leichten und schweren Blutungen gemäß der Kriterien der TIMI-Studie 2008 (the Thrombolysis In Myokardial Infarktion) berücksichtigt. Die Zahl von postprozeduralen Myokardinfarkten wurden ebenfalls ausgewertet.

Definitionen der Studie

Tod

Der primäre Endpunkt umfasst den Tod jeglicher Ursache.

Akutes Koronarsyndrom

Instabile Angina pectoris, nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI) oder nicht akuter STEMI

Myokardinfarkt

Es muss eins der folgenden Kriterien erfüllt werden:

1. Der Patientenakte ist eindeutig zu entnehmen, dass der Patient einen Myokardinfarkt hatte.
2. Q-Zacke ≥ 0.03 Sec in Dauer und ≥ 0.1 mV in der Tiefe in 2 zusammenhängenden EKG-Ableitungen.
3. Akute ischämische Brustschmerzen in der Anamnese mit einer Hospitalisierung von mindestens einer Woche, währenddessen dem Patienten mitgeteilt wurde, dass er einen Herzinfarkt erlitten hatte.

Ein neuer aber nicht akuter Myokardinfarkt wird definiert, wenn der Patient sich zwischen 3 bis 30 Tagen nach einem akuten ischämischen Schmerzen vorstellt.

Von einem PCI-abhängigen Myokardinfarkt spricht man wenn innerhalb der 24 Stunden nach der PCI Eins der folgenden Kriterien nachzuweisen ist:

1. Entwicklung einer neuen Q-Zacke ≥ 0.03 Sec in Dauer und ≥ 0.1 mV in der Tiefe in 2 zusammenhängenden Ableitungen oder 2 Extremitätenableitungen im EKG.
2. CK/CK-MB Erhöhung bei mehr als 2 Messungen über der normalen Grenze.

Ein durch Bypass-Operation verursachter Myokardinfarkt liegt vor wenn Eins der folgenden Kriterien innerhalb der 24 Stunden nach der Bypass-Operation erfüllt wird:

1. CK-MB >10 x obere Normalgrenze.
2. CK-MB >5 x obere Normalgrenze.

Und die Entwicklung einer neuen Q-Zacke ≥ 0.03 Sec in Dauer und ≥ 0.1 mV in der Tiefe in 2 zusammenhängenden Brustwandableitungen oder in 2 Extremitätenableitungen im EKG.

Dringliche Zielgefäßrevaskularisation (Beipass oder PCI) aufgrund myokardialer Ischämie innerhalb der ersten 30 Tage nach der Randomisierung wird durchgeführt bei:

1. Instabiler Angina pectoris.
2. Dokumentation einer neuen ST-Hebung ≥ 0.5 mV im 12-Kanal-EKG.
3. Akutem Lungenödem, ventrikulären Arrhythmien oder hämodynamischer Instabilität ischämischer Ursprung.
4. Rezidivierendem Myokardinfarkt.

Instabile AP

Muss folgende Kriterien erfüllen

1. Anamnestische Brustschmerzen für länger als 20 Minuten, wiederholte Episoden in Ruhe oder bei minimaler Anstrengung oder neuer Ausbruch der Beschwerden in den letzten 48 Stunden.
und
2. Entdeckung einer neuen ST-Senkung von mindestens 0.1 mV.
oder
3. Vorübergehende (<20 Min) ST-Hebung von mindestens 0.1 mV.
4. Schenkelblock, neu oder vermutlich neu.
5. Erhöhung der kardialen Enzyme über dem normalen Wert (Troponin-T >0.03 ng/ml)

Akuter nicht ST-Hebungs-Myokardinfarkt

Muss folgende Kriterien erfüllen

1. Typische Brustschmerzen mindestens in den letzten 20 Minuten.
2. Und Fehlen von ST-Hebungen von ≥ 0.1 mV in ≥ 2 Extremitätenableitungen oder ≥ 0.2 mV in ≥ 2 Zusammenhängenden Brustwandableitungen im EKG.
3. Und erhöhte kardiale Enzyme (Troponin-T >0.03 $\mu\text{g/l}$, CK-MB oder CK).
4. Neue signifikante Q-Zacke (>0.03 Sec in Dauer und >0.1 mV in der Tiefe) in ≥ 2 Brustwandableitungen im EKG.

Akuter STEMI (ST-Hebungs-Infarkt)

1. Typische Brustschmerzen beständig mindestens in den letzten 20 Minuten.
2. Und neue oder vermutlich neue ST-Hebungen ≥ 0.1 mV in den Extremitätenableitungen oder ≥ 0.2 mV ≥ 2 Brustwandableitungen im EKG.
3. Oder neuer oder vermutlich neuer Schenkelblock.

NYHA-Klassifikation

- Klasse I: keine Einschränkung der Aktivitäten; Patienten haben keine Symptome bei gewöhnlichen Tätigkeiten.
- Klasse II: leichte Einschränkung der Aktivitäten; Patienten haben keine Beschwerden unter leichter Anstrengung oder in Ruhe.
- Klasse III: deutliche Einschränkung der Aktivitäten; Patienten sind nur in Ruhe beschwerdefrei.
- Klasse IV: Patienten sind bettlägerig; jegliche körperliche Aktivität verursacht Symptome; Patienten haben schon in Ruhe Beschwerden.

Canadian Cardiovascular Society Classification of Angina

- Klasse I: gewöhnlich körperliche Aktivität verursacht keine Angina pectoris; Angina pectoris bei strengen Tätigkeiten.
- Klasse II: leichte Einschränkung der gewöhnlichen Tätigkeiten. Angina pectoris beim schnellen Gehen oder Treppensteigen, nach dem Essen, in der Kälte, unter emotionalem Stress oder nach dem Erwachen.
- Klasse III: deutliche Einschränkung der normalen körperlichen Aktivitäten; Beim Gehen von bis zu 2 Blöcken oder beim Steigen von einem Stockwerk mit normaler Geschwindigkeit.
- Klasse IV: Unfähigkeit tägliche körperliche Tätigkeiten auszuüben ohne Beschwerden zu bekommen; Angina pectoris kann schon in Ruhe vorhanden sein.

Ischämie bedingte Zielgefäßrevaskularisation gilt bei:

1. Stenose $\geq 50\%$ (QCA-Analyse) in der Kontrollangiographie und der Patient hat ischämiesymptome und EKG-Veränderungen, welche mit dem Stenose-Segment zusammenhängen.
2. Stenose $< 50\%$ in der Kontrollangiographie mit Symptomen und EKG-Veränderungen, welche mit dem Stenose-Segment eindeutig zusammenhängen.
3. Stenose $\geq 70\%$ in der Kontrollangiographie auch wenn klinische Symptome fehlen.
4. Schweren Blutungen während des Krankenhausaufenthaltes nach der Randomisierung.

Blutungen

werden diagnostiziert durch Blutungslokalisation, Hämoglobin-Abfall, Hämatokrit-Abfall und die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate (wenn keine gegeben wurde, wurde 0 dokumentiert).

Definition von schweren Blutungen nach den TIMI-Kriterien: Beobachteter Blutverlust, Hämoglobin-Abfall von 30-50 g/l (wenn Hb-Wert nicht verfügbar ist, dann Hämatokrit-Abfall von 9-15%).

Definition von Schweren Blutungen nach der REPLACE-2 Studie: intrakranielle Blutungen, intraokulare Blutungen, retroperitoneale Blutungen, klinisch manifeste Blutungen mit einem Hb-Abfall von mindestens 3 g/dl, jeglicher Hb-Abfall von mehr als 4 g/dl oder Transfusion von mindestens 2 Erythrozytenkonzentraten bzw. Vollblut.

Definition von leichten Blutungen nach der REPLACE-2 Studie: klinisch manifeste Blutungen, welche die Kriterien für schwere Blutungen nicht erfüllen.

Die Stentthrombose wurde nach den Kriterien der ARC (Academic Research Consortium) definiert. Die Stentthrombose wurde bewertet als:

- Sicher: Beim Auftreten vom akuten Koronarsyndrom mit Thrombus- oder Verschlussnachweis angiographisch oder durch die Obduktion.
- Wahrscheinlich: unerklärlicher Tod innerhalb der 30 Tage nach der Randomisierung oder akuter Myokardinfarkt mit Beteiligung des intervenierten Koronargefäßes ohne angiographische Bestätigung.
- Möglich: jeder unerklärlicher Tod mindestens 30 Tage nach der Randomisierung.

Die Stentthrombose wird eingestuft als:

- Akut: wenn die Stentthrombose während der PCI oder innerhalb der folgenden 24 Stunden auftritt.
- Subakut: wenn die Stentthrombose zwischen 1 und 14 Tagen nach der PCI auftritt.
- Spät: wenn die Stentthrombose zwischen einem Monat und einem Jahr nach der PCI auftritt.
- Sehr spät: wenn die Stentthrombose später als 1 Jahr nach der PCI auftritt.

Schlaganfall

Akutes neurologisches Ereignis mit fokalen Symptomen von mindestens 24 Stunden-Dauer.

Äthiologie:

- Hämorrhagische Schlaganfälle: intraparenchymatöse Blutungen, subarachnoidale Blutungen oder subdurale Hämatome.
- Ischämische Schlaganfälle.
- Schlaganfälle Unbekannter Ursache: Keine Bildgebung des Gehirns oder Autopsie wurden durchgeführt.

Schweregrad:

- Nicht schwerer Schlaganfall: wenn der Patient keine Folgen hat oder nur geringe Defizite zeigt. Auf dem modifizierten Rankin-Skala Klasse ≤ 3 .
- Schwerer Schlaganfall: wenn der Patient zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus einen mittleren Defizit aufweist (erhebliche Beeinträchtigung der Aktivitäten und der Leistungsfähigkeiten) oder einen schweren Defizit (Unfähigkeit selbstständig zu leben). Modifizierter Rankin-Skala ≥ 4 .

Modifizierter Rankin-Skala (Stroke Severity Assessment Scale):

- Klasse 0: Patient hat keine Symptome.
- Klasse 1: Patient hat keine signifikante Behinderung trotz Symptomen; Patient ist fähig alle üblichen Aufgaben und Aktivitäten durchzuführen.
- Klasse 2: leichte Behinderung; Patient ist nicht in der Lage bisherige Aktivitäten auszuüben, aber ist in der Lage, sich um eigene Angelegenheiten ohne fremde Hilfe zu kümmern.
- Klasse 3: mäßige Behinderung; Patient benötigt Hilfe kann aber ohne fremde Hilfe laufen.
- Klasse 4: mäßig bis schwerer Behinderung; Patient ist unfähig zu laufen ohne fremde Hilfe und ist unfähig, eigene körperliche Bedürfnisse zu erledigen.
- Klasse 5: Patient ist bettlägerig, inkontinent und pflegebedürftig.

Transienter ischämischer Schlaganfall

Fokale neurologische oder retinale Symptome, die länger als 30 Sec anhalten und in weniger als 24 Stunden verschwinden.

Thrombozytopenie

Abfall der Thrombozytenzahl $\leq 100 \times 10^9/L$ und $>25\%$ vom Ausgangswert; nach Ausschluss von Pseudothrombozytopenie.

Die Schweregrad der Thrombozytopenie und die Anzahl der transfundierten Thrombozyten-Einheiten (wenn keine transfundiert wurden, war 0 dokumentiert) müssen dokumentiert werden. Auch das Datum und die Uhrzeit, bei der die Thrombozytenzahl am tiefsten war, musste dokumentiert werden.

Ein Abfall der Thrombozyten $<20 \times 10^9/L$ gilt als schwere Thrombozytopenie.

Pseudothrombozytopenie

Entsteht aufgrund von übermäßigen Blutplättchen, die in Gegenwart von EDTA verklumpen. Eine Wiederprüfung der Thrombozytenzahl sollte mit Natrium als Antikoagulanz durchgeführt werden und durch einen Blutaussstrich geprüft werden.

Heparin-induzierte Thrombozytopenie: wird diagnostiziert wenn die Kriterien von Pouplard et al. treffen; Heparin-abhängige Thrombozyten-reaktive Antikörper im C-Serotonin-Freisetzungstest oder Feststellung der erhöhten Antiheparine/PF4-Antikörper im ELISA-Test.

Raucherstatus

- Raucher: Zigaretten in den vorherigen 6 Monaten geraucht.
- Nichtraucher: Nie Zigaretten regelmäßig konsumiert (gemäß WHO auch ehemaliger Raucher, welcher das Rauchen mindestens in den letzten 10 Jahren unterlassen hat).
- Ehemaliger Raucher: jeder, der das Rauchen mindestens 6 Monate vor der PCI eingestellt hat.
- Hartnäckiger Raucher: derjenige, der vor und nach der PCI raucht.

Diabetes Mellitus

Diagnose durch aktuelle Therapie mit Insulin oder oralen Antidiabetika. Bei Diabetikern, die nur durch Diät behandelt werden, ist ein Nüchtern-Blutzucker oder Glukose-Toleranztest gemäß WHO-Kriterien erforderlich.

Familienanamnese der Koronargefäßkrankheiten:

Angina pectoris, Myokardinfarkt oder plötzlicher Herztod ohne erkennbare Ursache vor dem 55 Lebensjahr bei männlichen Verwandten ersten Grades (Eltern, Geschwister, Kinder) oder vor dem 65 Lebensjahr bei weiblichen Verwandten ersten Grades.

Hypercholesterinämie

Patienten mit

1. Gesamtcholesterin >240 mg/dl.
2. Therapie mit Lipidsenkern.

IV Die Statistische Analyse

Die zu testende Hypothese war, ob die Reduzierung der UFH-Dosis von 140 U/Kg auf 100 U/Kg einen klinischen Nutzen bietet. Es wurden die Daten der Patienten, die mit 140 U/Kg in der ISAR-REACT-3 behandelt wurden, verwendet (historische Kontrolle). In der ISAR-REACT-3 war die Inzidenz des primären vierfachen Endpunktes in der UFH-Gruppe 8,7% und 8,3% in der Bivalirudin-Gruppe [Kastrati et al. 2008].

Es waren 2.367 Patienten erforderlich für eine 25% relative Reduktion (2,2% in absoluten) der Inzidenz des primären Endpunktes in der niedrigeren im Vergleich zu der höheren Dosis-UFH-Gruppe, für eine Power von 80% und für ein zweiseitiges Niveau von 0,05.

Um mögliche Verluste bei dem Follow up zu kompensieren, nahmen wir 2.505 Patienten auf. Diese Anzahl von Patienten fügte der Studie außerdem eine Power von 74% zu, um die Nicht-Unterlegenheit der Behandlung mit niedrigeren Dosis-UFH im Vergleich zu der Behandlung mit Bivalirudin in der ISAR-REACT-3-Studie mit einer Marge von Nicht-Unterlegenheit von 1,8% und einem einseitigen α -Wert von 0,05 zu kontrollieren.

Die Marge der Nicht-Unterlegenheit richtete sich nach der Erhaltung von 80% der Bivalirudin-Überlegenheit über UFH 140 U/Kg von 2,2% in ISAR-REACT-3 [Kastrati et al. 2008].

Die Zufallsstichprobe wurde mit dem nQuery Advisor (version 4.0, Statistical Solutions) berechnet und richtete sich nach den Methoden von O'Brien and Muller [The TIMI Study Group].

Die Daten sind als Grafen (%) dargestellt und wurden verglichen durch die Verwendung eines Chi-Quadrat-Test und Fisher-Exact-Test, wenn die erwartete Zelle Werte von weniger als 5 erwiesen hat. Kontinuierliche Daten wurden als Median (25., 75. Perzentile) vorgestellt und verglichen durch den Wilcoxon's Test, denn sie waren nicht normal verteilt (Kolmogorov-smirnov-Test).

Da ein Teil der Patienten Interventionen an mehreren Läsionen erhielten, wurden die Generalized Estimation Equation (GEE) Modelle eingesetzt, um die Unterschiede

bei den wiederholten Messungen innerhalb der Gruppe zu berücksichtigen. Der GEE-Einsatz spiegelt die Struktur der Cluster-Daten wider und berücksichtigt die Autokorrelation [Cutlip et al. 2007].

Kumulative Inzidenzen der Intervention wurden mit der Kaplan-Meier Methode geschätzt. Die Hazard Ratio (HR) und das 95% Konfidenzintervall (CI), assoziiert mit der Behandlung der unteren verglichen mit der höheren Dosis-UFH-Gruppe, wurde durch den Einsatz der Cox-Regression berechnet.

Die Cox-Regression wurde nach Grambsch und Therneau [Fleiss et al. 1980] geprüft und war bei allen Fällen, bei denen die Cox Regression eingesetzt wurde, erfüllt.

Wir verwendeten den Propensity Score für die primäre Analyse, um das Gleichgewicht zwischen den Kovariaten zu halten und somit die Verzerrungen zu reduzieren.

Propensity Score zeigt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient mit 100 U/Kg UFH vs. 140 U/Kg UFH und 100 U/Kg UFH vs. Bivalirudin behandelt wird. Der Propensity Score wurde mittels eines logit-Modells mit klinischen und angiographischen Charakteristika wie Prädiktorvariablen und Behandlungskategorie als Zielvariable geschätzt. Der Propensity Score wurde in 2 weiteren Arten der Analyse verwendet. Erstens haben wir Proben von Patienten für den Propensity Score innerhalb eines Kaliebers von ± 0.002 abgestimmt. Passendes wurde unter der Verwendung eines internetbasierten Programms durch die Nächste-Nachbarn-Klassifikation berechnet [Liang et al. 1986].

Bei Patienten mit mehreren Läsionen wurde nur eine Läsion nach dem Zufallsprinzip zum Abgleich ausgewählt. Der Vergleich der Parameter zwischen den Gruppen wurde mittels Wilcoxon-Tests (kontinuierliche Variablen) und McNemar-Tests (diskrete Variablen) für gepaarte Stichproben durchgeführt. Das Risiko für unerwünschte Ergebnisse wurde durch die Berechnung der Odds Ratio (OR) mit dem McNemar-Test beurteilt.

Zweitens wurden die einzelnen Propensity Scores in allen multivariablen Modellen, die für die Bewertung der Ergebnisse verwendet wurden, eingegeben. Die Untergruppen wurden durch das Durchschnittsalter, Geschlecht, das Vorhandensein oder Fehlen von Diabetes, den mittleren Serum-Kreatinin-Ausgangswert und stabile oder instabile Angina pectoris definiert. Es wurde keine formale Adjustierung für multiples Testen durchgeführt.

Die Heterogenität der Behandlungsunterschiede zwischen den Stufen einer Basis-Variable wurde durch die Beurteilung der Interaktion zwischen einer zugewiesenen Behandlung und der Basis-Variable in Bezug auf den primären Endpunkt geprüft.

Dies wurde durch die Eingabe der Interaktion in die jeweilige Cox Regression mit Anpassung für den Propensity-Score eingehalten.

Für das Nicht-Unterlegenheitstesten wurde eine einseitige P-Wert $<0,05$ als signifikant betrachtet, sonst wurde ein zweiseitiger P-Wert $<0,05$ als signifikant angesehen.

Das Programm EquiTest ist für das Nicht-Unterlegenheitstesten (nach der Methode von Chow und Liu) verwendet worden [Grambsch et al. 1994]. In allen anderen Fällen war das S-PLUS-Software, Version 4.5 (Insightful) verwendet worden.

V Ergebnisse

Insgesamt 2.505 Patienten (1.052 Patienten im Deutschen Herzzentrum München; 1.004 im Herzzentrum Bad Korzingen und 49 in der 1.Medizinischen Klinik, Klinikum Rechts der Isar, München) wurden nacheinander in die Studie eingeschlossen und erhielten einen reduzierten UFH-Bolus von 100 U/Kg. Diese Zentren hatten 93% der Patienten der ISAR-REACT-3 Studie zur Verfügung gestellt. Bei keinem der Patienten war die Gabe von Glykoprotein IIb/IIIa-Hemmern erforderlich. 30 Tage-Follow-up war bei allen Patienten abzuschließen, lediglich die Daten von 21 Patienten wurden ca. 2-8 tage nach dem Einschluss zensiert. Die Charakteristika der Patienten, die die niedrigere Dosis-UFH erhalten haben, werden in (Tabelle 1 und 2) dargestellt und verglichen mit den Charakteristika der Patienten aus der Patientengruppe, die die höhere Heparin-Dosis in der ISAR-REACT-3 Studie erhalten hat [Kastrati et al. 2008].

Die Analyse ergab signifikante Unterschiede bezüglich der Basis-Variablen.

Tabelle 1:**Basis-Charakteristika der Patienten**

| Charakteristikum | UFH 100 U/kg | UFH 140 U/kg | Bivalirudin | P* | P** |
|--|-------------------------|-------------------------|--------------------|-----------|------------|
| Anzahl der Patienten | 2505 | 2281 | 2289 | | |
| Alter – Jahre | 67.9 [60.0-74.4] | 67.5 [60.2-74.2] | 67.8 [60.4-73.8] | 0.55 | 0.45 |
| Anzahl der Frauen (%) | 554 (22.1) | 530 (23.2) | 545 (23.8) | 0.36 | 0.16 |
| Anzahl der Diabetiker (%) | 758 (30.3) | 636 (27.9) | 618 (27.0) | 0.07 | 0.013 |
| -Anzahl der Insulin-abhängige Diabetiker (%) | 247 (9.9) | 191 (8.4) | 176 (7.7) | 0.07 | 0.008 |
| Anzahl der Raucher (%) | 374 (14.9) | 337 (14.8) | 328 (14.3) | 0.88 | 0.56 |
| Anzahl der Hypertoniker (%) | 2283 (91.1) | 2044 (89.6) | 2034 (88.9) | 0.07 | 0.008 |
| Hypercholesterinämie (%) | 1791 (71.5) | 1795 (78.7) | 1850 (80.8) | <0.001 | <0.001 |
| Angina pectoris (%) | | | | <0.001 | <0.001 |
| -Stabil | 566 (22.6) | 415 (18.2) | 421 (18.4) | | |
| -Instabil | 1939 (77.4) | 1866 (81.8) | 1868 (81.6) | | |
| Anzahl der Gefäßläsionen (%) | | | | <0.001 | <0.001 |
| -Ein Gefäß | 339 (13.5) | 459 (20.1) | 452 (19.7) | | |
| -Zwei Gefäße | 617 (24.6) | 658 (28.8) | 633 (27.7) | | |
| -Drei Gefäße | 1549 (61.8) | 1164 (51.0) | 1204 (52.6) | | |
| Myokardinfarkt in der Anamnese (%) | 858 (34.3) | 689 (30.2) | 734 (32.1) | 0.003 | 0.11 |
| Baypass-Operation in der Anamnese (%) | 346 (13.8) | 248 (10.9) | 286 (12.5) | 0.002 | 0.18 |
| Körpergewicht – kg | 81 [73-91] | 81 [72-90] | 80 [72-90] | 0.32 | 0.005 |
| Body-Mass-Index – kg/m ² | 27.4 [24.9-30.1] | 27.2 [24.9-29.8] | 27.1[24.8-29.8] | 0.43 | 0.049 |
| Serumkreatinin – mg/dl | 1.0 [0.81-1.10] | 0.9 [0.8-1.1] | 0.9 [0.8-1.1] | <0.001 | <0.001 |
| Linksventrikuläre Ejektion Fraction (%) | 58 [50-62] | 60 [52-65] | 60 [52- 65] | <0.001 | <0.001 |

Tabelle 2:**Prozedurale Charakteristika der Patienten und der Läsionen:**

| Charakteristikum | UFH 100 U/kg | UFH 140 U/kg | Bivalirudin | P* | P** |
|---|-------------------------|-------------------------|--------------------|-----------|------------|
| Anzahl der Läsionen | 4252 | 3886 | 3869 | | |
| Anzahl der Zielgefäße (%) | | | | 0.19 | 0.25 |
| -LCA | 172 (4.0) | 134 (3.4) | 159 (4.1) | | |
| -LAD | 1629 (38.3) | 1507 (38.8) | 1568 (40.5) | | |
| -LCX | 1158 (27.2) | 1004 (25.8) | 986 (25.5) | | |
| -RCA | 1208 (28.4) | 1172 (30.2) | 1086 (28.1) | | |
| -Venöser-Bypass-Graft | 85 (2.0) | 69 (1.8) | 70 (1.8) | | |
| Anzahl der Komplex (Typ B2 oder C) Läsionen (%) | 3031 (71.3) | 2636 (67.8) | 2610 (67.5) | 0.003 | 0.001 |
| Anzahl der chronischen Kompletterschlüsse (%) | 364 (8.6) | 266 (6.8) | 268 (6.9) | 0.004 | 0.006 |
| Läsionslänge-mm | 13.4 [8.7-20.6] | 11.9 [7.9-18.1] | 12.0[8.1- 18.0] | <0.001 | <0.001 |
| Gefäß-Durchmesser-mm | 2.8 [2.4-3.2] | 2.8 [2.4-3.2] | 2.8 [2.4-3.2] | 0.70 | 0.76 |
| Diameter-Stenose vor der Prozedur (%) | 66.4 [56.3-76.5] | 61.3 [53.6-71.3] | 61.6 [53.8-71.4] | <0.001 | <0.001 |
| Maximaler Ballondruck-ATM | 16 [13-18] | 15 [12-18] | 15 [12-18] | <0.001 | 0.001 |
| Ballon/Gefäß-Ratio | 1.09 [1.04-1.17] | 1.09 [1.04-1.15] | 1.09 [1.04-1.15] | <0.001 | <0.001 |
| Typ der Intervention (%) | | | | <0.001 | <0.001 |
| Medikamenten beschichteter Stent | 3865 (90.9) | 3383 (87.1) | 3416 (88.3) | | |
| Unbeschichteter Stent | 68 (1.6) | 238 (6.1) | 198 (5.1) | | |
| Ballondilatation | 319 (7.5) | 265 (6.8) | 255 (6.6) | | |
| Länge der Stenosen-mm | 24 [18-30] | 20 [16-28] | 20 [16-28] | <0.001 | <0.001 |
| Diameter-Stenose nach der Prozedur (%) | 11.3 [7.8-16.0] | 10.8 [7.3-14.9] | 10.9 [7.3-14.9] | <0.001 | <0.001 |

*P für den Vergleich der niedrigeren Dosis-UFH-Gruppe (100U/Kg) mit der höheren Dosis-UFH-Gruppe (140U/Kg) der ISAR-REACT-3 Studie.

**P für den Vergleich der niedrigeren Dosis-UFH-Gruppe (100U/Kg) mit der Bivalirudin-Gruppe der ISAR-REACT-3 Studie.

Die Inzidenz von ischämischen Ereignissen und Blutungskomplikationen bei der niedrigeren Dosis-UFH-Gruppe zeigt (Tabelle 3). Die Ergebnisse wurden mit denen aus der höheren Dosis-UFH-Gruppe der ISAR-REACT-3-Studie verglichen [Kastrati et al. 2008].

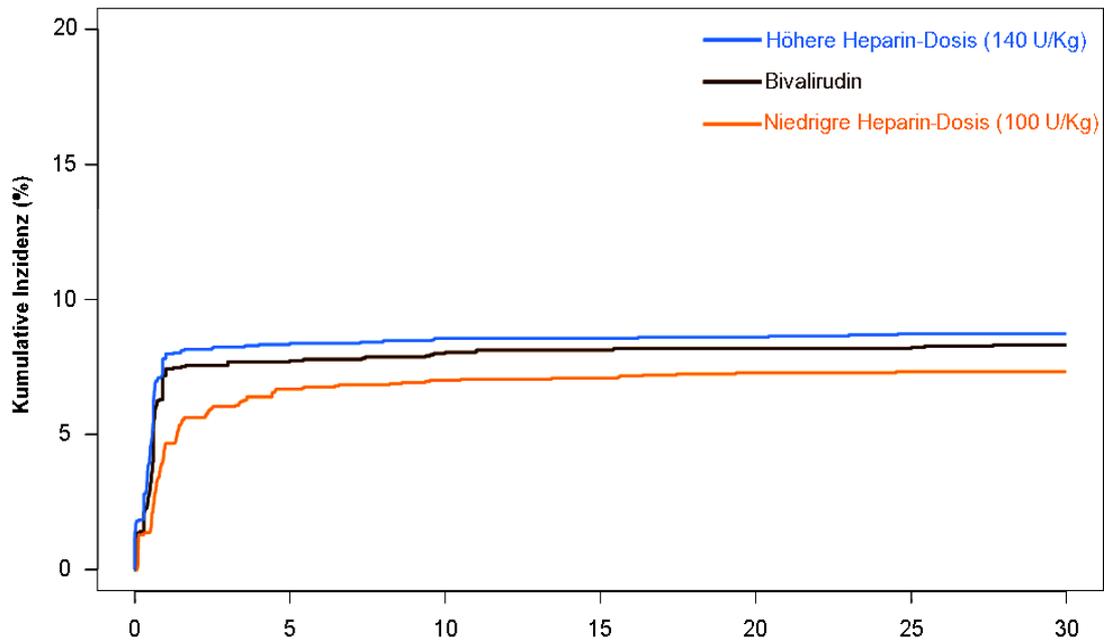
Tabelle 3:

Primärer vierfacher Endpunkt, sekundärer dreifacher Endpunkt und deren Komponente in beiden UFH-Gruppen

| Ereignis | UFH 100 U/kg | UFH 140 U/kg | HR nicht <i>adjustiert</i> (95% CI) | HR <i>adjustiert</i> (95% CI) |
|---|-----------------|-----------------|--|-------------------------------------|
| | (n = 2505) | (n = 2281) | | |
| Vierfacher Endpunkt von Tod, Myokardinfarkt, dringlicher Zielgefäßrevaskularisation oder schweren Blutungen | 183 (7.3) | 199 (8.7) | 0.81 (0.67-1.00) | 0.75 (0.60-0.92) |
| Dreifacher Endpunkt von Tod, Myokardinfarkt und dringlicher Zielgefäßrevaskularisation | 111 (4.4) | 115 (5.0) | 0.87 (0.67-1.13) | 0.82 (0.62-1.08) |
| - Tod | 5 (0.2) | 4 (0.2) | | |
| - Myokardinfarkt | 99 (4.0) | 110 (4.8) | | |
| Q-Zacke-Myokardinfarkt | 8 (0.3) | 9 (0.4) | | |
| - Dringliche Zielgefäßrevaskularisation | 22 (0.9) | 17 (0.7) | | |
| - Schwere Blutungen | 91 (3.6) | 104 (4.6) | 0.79 (0.59-1.05) | 0.71 (0.53-0.97) |
| - Blutungen nach den TIMI-Kriterien | | | | |
| Schwer | 16 (0.6) | 24 (1.1) | | |
| Leicht | 27 (1.1) | 51 (2.2) | | |

*Die Daten sind als Anzahl in (%) dargestellt.

Der primäre Endpunkt der Studie - die Kombination aus Tod, Myokardinfarkt, dringlicher Zielgefäßrevaskularisation oder schweren Blutungen - zeigte sich bei 183 Patienten in der niedrigeren Dosis-UFH-Gruppe (7.3%) und bei 199 Patienten in der höheren Dosis UFH-Gruppe (8,7%) (HR, 0.81; 95% Konfidenzintervall (CI), 0,67-1,00, P = 0.045) (Abbildung 2).



Patienten mit Risiko

| | | | | | | | |
|--------------|------|------|------|------|------|------|------|
| UFH 100 U/kg | 2505 | 2319 | 2311 | 2309 | 2304 | 2303 | 2303 |
| UFH 140 U/kg | 2281 | 2085 | 2079 | 2078 | 2077 | 2071 | 2053 |
| Bivalirudin | 2289 | 2104 | 2096 | 2093 | 2092 | 2089 | 2073 |

Abbildung 2.

Die Inzidenz des primären Endpunktes in der niedrigeren Dosis-UFH-Gruppe (100U/Kg) der ISAR-REACT-3A Studie und in der höheren Dosis-UFH-Gruppe (140 U/Kg) sowie in der Bivalirudin-Gruppe der ISAR-REACT-3 Studie (historische Kontrolle).

Der primäre vierfache Endpunkt der Studie war das 30-Tage kombinierte Auftreten von Tod, Myokardinfarkt, dringlicher Zielgefäßrevaskularisation oder schweren Blutungen während des Krankenhausaufenthaltes.

Der sekundäre ischämische Endpunkt der Studie- das kombinierte Auftreten von Tod, Myokardinfarkt oder dringlicher Zielgefäßrevaskularisation- war bei 111 Patienten in der niedrigeren-Dosis UFH-Gruppe (4.4%) nachzuweisen und bei 115 Patienten in der höheren-Dosis UFH-Gruppe (5.0%) (HR, 0.87; 95% CI, 0.67-1.13; P = 0.29) (Abbildung 4).

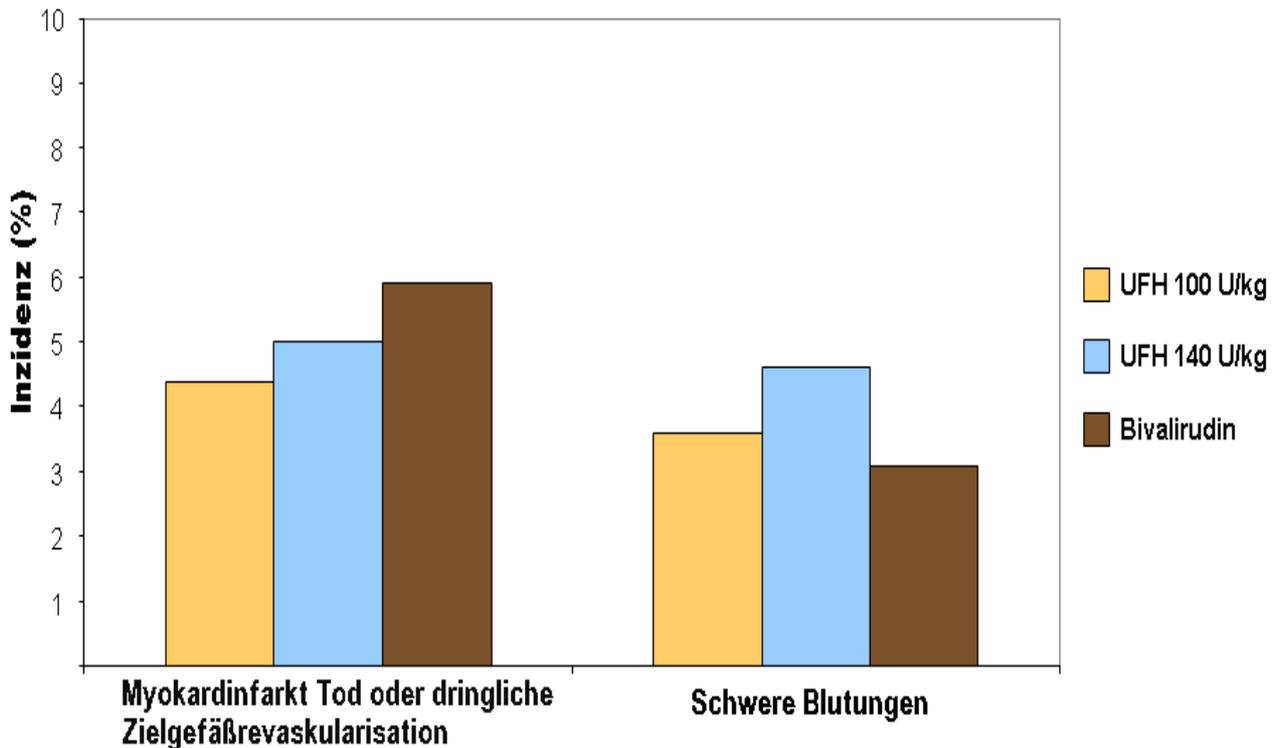


Abbildung 4.

Die Inzidenz von Ereignissen in der niedrigeren Dosis UFH-Gruppe (100U/Kg) der ISAR-REACT-3a-Studie und in der höheren Dosis-UFH-Gruppe sowie in der Bivalirudin-Gruppe der ISAR-REACT-3-Studie (historische Kontrolle).

Der sekundäre Endpunkt (30 Tage kombiniertes Auftreten von Tod, Myokardinfarkt und dringlicher Zielgefäßrevaskularisation) ist auf der linken Seite des Diagramms dargestellt; schwere Blutungen während des Krankenhausaufenthaltes sind auf der rechten Seite des Diagramms dargestellt.

Nach der Eingabe des Propensity Scores in die Cox-Regression war HR in der niedrigeren Dosis-UFH-Gruppe 0.75 (95% CI, 0.60-0.92; P = 0.007) für den primären Endpunkt und 0.82 (95% CI, 0.62-1.08; P = 0.15) für den sekundären Endpunkt.

Stentthrombosen waren bei 9 Patienten in jeder Heparin-Gruppe zu beobachten.

Schwere Blutungen waren bei 91 Patienten in der niedrigeren Dosis-UFH-Gruppe (3.6%) zu beobachten und bei 104 Patienten (4.6%) in der höheren Dosis-UFH-Gruppe (nicht adjustierte HR; 0.79; 95% CI; 0.59-1.05, P = 0.11; adjustierte HR, 0.70; 95% CI, 0.51-0.96, P = 0.03; Abbildung 4).

Nach den TIMI-Kriterien waren schwere Blutungen bei 16 Patienten (0.6%) in der niedrigeren Dosis-UFH-Gruppe und bei 24 Patienten (1.1%) in der höheren Dosis UFH-Gruppe gegeben; kleinere Blutungen waren bei 27 Patienten (1.1%) in der niedrigeren Dosis UFH-Gruppe und bei 51 Patienten (2.2%) in der höheren Dosis UFH-Gruppe.

Als die ISAR-REACT-3A-Studiendauer in Tertilen aufgeteilt wurde, welche die gleiche Anzahl an Patienten enthalten, gab es keinen signifikanten Unterschied in den Tertilen bezüglich des primären vierfachen Endpunktes, des sekundären Endpunktes und der gemäß (REPLACE-2) schweren Blutungen in der niedrigeren Dosis-UFH-Gruppe.

Die ischämischen Ereignisse und Blutungskomplikation in der niedrigeren Dosis UFH-Gruppe der ISAR-REACT-3A und in der Bivalirudin-Gruppe der ISAR-REACT-3-Studie zeigt (Tabelle 4).

Tabelle 4:**Primärer vierfacher Endpunkt, Sekundärer dreifacher Endpunkt und deren Komponente in der 100 U/kg UFH- und in der Bivalirudin-Gruppe***

| Ereignis | UFH 100 U/kg | Bivalirudin | <i>P</i> ** |
|---|-----------------|-------------|-------------|
| | (n = 2505) | (n = 2289) | |
| Vierfacher Endpunkt von Tod, Myokardinfarkt, dringlicher Zielgefäßrevaskularisation oder schweren Blutungen | 183 (7.3) | 190 (8.3) | <0.001 |
| Dreifacher Endpunkt von Tod, Myokardinfarkt und dringlicher Zielgefäßrevaskularisation | 111 (4.4) | 134 (5.9) | |
| -Tod | 5 (0.2) | 3 (0.1) | |
| -Myokardinfarkt | 99 (4.0) | 128 (5.6) | |
| Q-Zacke-Myokardinfarkt | 8 (0.3) | 14 (0.6) | |
| -Dringliche Zielgefäßrevaskularisation | 22 (0.9) | 19 (0.8) | |
| -Schwere Blutungen | 91 (3.6) | 70 (3.1) | |
| -Blutungen nach den TIMI-Kriterien | | | |
| Schwer | 16 (0.6) | 12 (0.5) | |
| Leicht | 27 (1.1) | 29 (1.3) | |

*Die Daten sind als Anzahl in (%) dargestellt.

**Nicht-Unterlegenheits-Test wurde nur für den primären vierfachen Endpunkt durchgeführt.

Unterschiede bei anderen Ereignissen sind auf die Signifikanz nicht getestet worden.

Der Unterschied bezüglich des primären vierfachen Endpunktes zwischen der niedrigeren Dosis-UFH-Gruppe und der Bivalirudin-Gruppe beträgt -1% (einseitige 95% CI: 0.3%). Dieser Unterschied war signifikant innerhalb der vorgegebenen Nicht-Unterlegenheits-Marge von 1.8% ($P < 0.001$). Die Nicht-Unterlegenheit der niedrigeren Dosis-UFH verglichen mit Bivalirudin war also in Bezug auf den primären Endpunkt durch die Cox-Regressions-Modell einschließlich des Propensity Scores bestätigt.

HR von 0.78 (90% CI: 0.65 bis 0.93) wurde berechnet. Die obere Grenze des 90%-Konfidenzintervalls (einseitiger Test) überschreitet nicht den Schwellenwert von 1.21 (aus der vordefinierten Nicht-Unterlegenheits-Marge für den Unterschied der Inzidenz von 1.8%).

Es war nicht beabsichtigt, die Unterschiede in anderen Analysen auf die Signifikanz zu testen sodass keine Nicht-Unterlegenheits-Margen für sie vorgegeben waren.

Propensity Score Matching-Algorithmus identifiziert 1000 eng aufeinander abgestimmte Patienten zum Vergleichen zwischen der 100 U/Kg und 140 U/Kg UFH-Gruppe sowie der 100 U/Kg UFH-Gruppe und der Bivalirudin-Gruppe (Tabelle 5).

| Tabelle 5.1: | | | | | | |
|---|---------------------|---------------------|----------|---------------------|--------------------|----------|
| Charakteristikum | UFH 100 U/kg | UFH 140 U/kg | P | UFH 100 U/kg | Bivalirudin | P |
| Anzahl der Patienten | 1000 | 1000 | | 1000 | 1000 | |
| Alter – Jahre | 67.5 [59.7- 73.6] | 67.4 [59.6-74.7] | 0.42 | 67.9 [60.5-74.2] | 67.8 [60.2-74.3] | 0.54 |
| Anzahl der Frauen (%) | 226 (22.6) | 222 (22.2) | 0.83 | 224 (22.4) | 230 (23.0) | 0.75 |
| Anzahl der Diabetiker (%) | 295 (29.5) | 305 (30.5) | 0.62 | 284 (28.4) | 280 (28.0) | 0.84 |
| -Anzahl der Insulin-Abhängigen (%) | 91 (9.1) | 102 (10.2) | 0.40 | 89 (8.9) | 82 (8.2) | 0.58 |
| Anzahl der Raucher (%) | 148 (14.8) | 142 (14.2) | 0.70 | 159 (15.9) | 143 (14.3) | 0.33 |
| Anzahl der Hypertoniker (%) | 913 (91.3) | 910 (91.0) | 0.81 | 899 (89.9) | 906 (90.6) | 0.61 |
| Hypercholesterinämie (%) | 745 (74.5) | 746 (74.6) | 0.96 | 755 (75.5) | 735 (73.5) | 0.29 |
| Angina pectoris (%) | | | 0.36 | | | 0.26 |
| – Instabil | 222 (22.2) | 205 (20.5) | | 215 (21.5) | 195 (19.5) | |
| – Stabil | 778 (77.8) | 795 (79.5) | | 785 (78.5) | 805 (80.5) | |
| Anzahl der Gefäßläsionen (%) | | | 0.74 | | | 0.86 |
| – Ein Gefäß | 153 (15.3) | 143 (14.3) | | 150 (15.0) | 142 (14.2) | |
| – Zwei Gefäße | 266 (26.6) | 278 (27.8) | | 254 (25.4) | 252 (25.2) | |
| – Drei Gefäße | 581 (58.1) | 579 (57.9) | | 596 (59.6) | 606 (60.6) | |
| Myokardinfarkt in der Anamnese (%) | 324 (32.4) | 335 (33.5) | 0.60 | 332 (33.2) | 363 (36.3) | 0.16 |
| Anzahl der Baypass-Operationen (%) | 136 (13.6) | 137 (13.7) | 0.95 | 130 (13) | 138 (13.8) | 0.60 |
| Body-Mass-Index – kg/m ² | 27.2 [24.8-30.1] | 27.1 [24.9-29.8] | 0.76 | 27.2 [24.7-29.7] | 27.2 [24.8-30.0] | 0.49 |
| Serumkreatinin – mg/dl | 0.9 [0.8-1.1] | 0.9 [0.8-1.1] | 0.42 | 0.9 [0.8-1.1] | 0.9 [0.8-1.1] | 0.96 |
| Linksventrikuläre Ejektion Fraktion (%) | 58 [52- 62] | 58 [49-64] | 0.19 | 58 [52-62] | 57 [48-63] | 0.04 |

| Tabelle 5.2: | | | | | | |
|--|---------------------|---------------------|----------|---------------------|--------------------|----------|
| Charakteristikum | UFH 100 U/Kg | UFH 140 U/kg | P | UFH 100 U/kg | Bivalirudin | P |
| Anzahl der Interventionsgefäße (%) | | | 0.90 | | | 0.91 |
| -LMA | 28 (2.8) | 29 (2.9) | | 26 (2.6) | 30 (3.0) | |
| -LAD | 369 (36.9) | 382 (38.2) | | 390 (39) | 374 (37.4) | |
| -LCX | 274 (27.4) | 261 (26.1) | | 265 (26.5) | 265 (26.5) | |
| -RCA | 303 (30.3) | 297 (29.7) | | 288 (28.8) | 302 (30.2) | |
| -Venöser Baypass | 26 (2.6) | 31 (3.1) | | 31 (3.1) | 29 (2.9) | |
| Anzahl der Komplex(Typ B2 oder C) Läsionen | 684 (68.4) | 682 (68.2) | 0.92 | 651 (65.1) | 683 (68.3) | 0.13 |
| Anzahl der Totalverschlüsse (%) | 80 (8.0) | 89 (8.9) | 0.47 | 98 (9.8) | 84 (8.4) | 0.27 |
| Läsionslänge – mm | 12.7 [8.4- 19.2] | 13.2 [8.6-19.4] | 0.29 | 12.8 [8.5-19.5] | 13.1 [9.0-19.5] | 0.19 |
| Gefäßdurchmesser – mm | 2.8 [2.4-3.1] | 2.8 [2.5-3.2] | 0.08 | 2.8 [2.4-3.1] | 2.8 [2.5-3.2] | 0.09 |
| Diameter-Stenose vor der Prozedur (%) | 65.6 [56.8-75.4] | 63.5 [55.4-73.7] | 0.07 | 66.4 [56.7-75.7] | 63.80 [55.8-73.9] | 0.02 |
| Typ der Intervention (%) | | | 0.14 | | | 0.55 |
| -Medikamenten beschichteter Stent | 904 (90.4) | 916 (91.6) | | 892 (89.2) | 890 (89.0) | |
| -Unbeschichteter Stent | 8 (0.8) | 2 (0.2) | | 10 (1.0) | 6 (0.6) | |
| -Ballon-Angioplastie | 88 (8.8) | 82 (8.2) | | 98 (9.8) | 104 (10.4) | |

Der vierfache primäre Endpunkt trat bei 6.6% der niedrigeren Dosis-UFH-Gruppe gegenüber 8.8% der höheren Dosis-UFH-Gruppe (OR, 0.69; 0.51-0.94; P = 0.02) auf. Der sekundäre Endpunkt war bei 3.5% in der niedrigeren UFH-Gruppe gegenüber 5.2% in der höheren UFH-Gruppe (OR, 0.67, 0.45-1.02, P = 0.06). Schwere Blutungen waren bei 3.5% der niedrigeren UFH-Gruppe und bei 4.4% der höheren UFH-Gruppe zu beobachten (OR, 0.80; 0.52-1.23; P = 0.30).

Der primäre vierfache Endpunkt ist bei 6.1% in der niedrigeren UFH-Gruppe im Vergleich zu 8.5% in der Bivalirudin-Gruppe aufgetreten. Die Nicht-Unterlegenheit der niedrigeren Dosis-UFH-Gruppe im Vergleich zur Bivalirudin-Gruppe hat bezüglich des primären Endpunktes einen HR von 0.70 geschätzt (90% CI: 0.53 bis 0.93). Diese Schlussfolgerung wird durch das Ergebnis gerechtfertigt, dass die Obergrenze des 90% Konfidenzintervalls (einseitiger Test) den Schwellenwert von 1.21 nicht überschreitet (siehe oben).

VI Diskussion

Diese Studie ist eine prospektive multizentrische Studie. Sie bestand aus einer Gruppe von Patienten, die mit UFH als open-label-Medikament behandelt wurden. Bei dieser Studie wurden Patienten mit negativem Troponin-T und CK-MB eingeschlossen. Diese Patienten wurden einer PCI-Untersuchung (nach einer Vorbehandlung mit Clopidogrel) unterzogen. Diese Studie lässt vermuten, dass ein einzelner UFH-Bolus von 100 U/Kg einen klinischen Nutzen liefern kann; verglichen mit der höheren Bolusdosis von 140 U/Kg in der ISAR-REACT-3-Studie.

Die niedrige UFH-Dosis hat den vierfachen Endpunkt: Tod, Myokardinfarkt, dringliche Zielgefäßrevaskularisationen und schwere Blutungskomplikationen im Krankenhaus in den ersten 30 Tagen signifikant reduzieren zu können.

Die Studie ISAR-REACT-3A ist eingeschränkt. Obwohl wir bei der Gestaltung der Studie dieselben Kriterien und Verfahren von ISAR-REACT-3 verwendet haben, könnten Veränderungen des Patientenrisikoprofils und deren Verwaltung unsere Ergebnisse beeinflusst haben. Die Patienten in ISAR-REACT-3A waren deutlich kränker und hatten komplexere Läsionen und Interventionen. Dies zeigt die Wichtigkeit der Zufallszuweisung der Patienten bei der Durchführung der Studie um solche Störfaktoren zu beseitigen, die das Ergebnis beeinflussen könnten.

Es ist schwierig, diese Verzerrung zu quantifizieren und durch multivariable modelling und propensity score matching Methoden komplett zu beseitigen.

ISAR-REACT-3A unterscheidet sich außerdem in der Art der Zuordnung der Medikamente. Somit sollte man unsere Ergebnisse als Hypothese für weitere große randomisierte Studien bezüglich der reduzierten UFH-Dosis betrachten. Die Definition der optimalen UFH-Dosis wartet auf die Ergebnisse dieser randomisierten Studien. Wir haben einen Vergleich zwischen der niedrigen UFH-Dosis und Bivalirudin als sekundäre Analyse durchgeführt, weil uns eine genügende Aussagekraft fehlt.

Obwohl Heparin als Standard-antithrombotisches-Mittel während der PCI-Untersuchung verwendet wird, gibt es derzeit keine soliden Beweise bezüglich der Dosierung.

Dosierungen zu Antikoagulationstherapie während PCI-Untersuchungen haben sich zunächst an die Heparindosis während der extrakorporalen Zirkulation orientiert [Bull et al. 1975].

Die Heparindosis während PCI-Untersuchungen wurde aber mit der Zeit je nach Blutungskomplikationen reduziert [Vainer et al. 1996, Boccara et al. 1997, Koch et al. 1997, Kaluski et al. 2000, Tolleson et al. 2003], v.a.

die Thrombozytenaggregationshemmung. In letzter Zeit gab es viele Meinungen, dass bei risikoarmen Patienten oder Verfahren die aggressive antithrombotische Therapie mit Glycoprotein IIb/IIIa [Valencia et al. 2007] oder Thienopyridin [Denardo et al. 2005] zusätzlich zu Aspirin [Stabile et al. 2008] ausreichend sei.

In der randomisierten doppel-blind-Studie (CIAO) wurden 700 ausgesuchte risikoarme Patienten einer risikoarmen PCI-Untersuchung unterzogen. Die Patienten haben präoperativ Aspirin und Clopidogrel erhalten. Es wurde herausgefunden, dass eine zusätzliche Antikoagulationstherapie periinterventionell nicht notwendig war [Stabile et al. 2008]. Diese Ergebnisse müssen künftig noch durch größere Studien bestätigt werden. Es gibt jedoch wenig Zweifel an der Notwendigkeit der kombinierten Therapie von Thrombozytenaggregationshemmern und Antithrombotischer Therapie bei Risikopatienten oder komplexen Interventionen.

Die niedrigste erforderliche Dosis von Heparin ist noch nicht festgelegt worden.

Es sind mittlerweile zwei Therapieoptionen im Einsatz: die erste wird in Europa eingesetzt und beruht auf einem Körpergewicht-adaptierten Heparinbolus von 100 U/Kg. Die Zweite wird häufig in den USA verwendet und beruht auf einer ACT-orientierten Dosis, sodass ACT durch ACT-Monitoring zwischen 250 und 350 sec gehalten wird [Smith et al. 2006, Silber et al. 2005].

Die Dosis 140 U/Kg UFH scheint höher zu sein als die Dosis, die gesteuert nach einem ACT-Monitoring verabreicht wird. Jedoch wurde bei einer Patientengruppe von 6000 Patienten, die nach einem ACT-Monitoring das UFH erhalten hat, eine Gesamtheparindosis von >14 000 U verabreicht. Diese UFH-Dosis ist höher als die Gesamtdosis, die in ISAR-REACT-3 verabreicht wurde [Chew et al. 2001].

Eine Reihe von Analysen wurden durchgeführt, um die Auswirkungen von unterschiedlichen UFH-Dosierungen, verabreicht nach ACT-Monitoring, auf die Blutungskomplikationen und ischämischen Ereignisse herauszufinden. Es wurden bezüglich dessen keine randomisierten prospektiven Studien durchgeführt.

Einige Studien haben gezeigt, dass ein hohes ACT positiv korreliert mit den Blutungskomplikationen [Brenner et al. 2004, Chew et al. 2001, Montalescot et al. 2008], während andere Studien keinen Zusammenhang zeigen konnten [Pinto et al. 2003, Bertrand et al. 2009].

Die vorliegende Evidenz bezüglich des Zusammenhangs zwischen ACT und den ischämischen Ereignissen ist auch verwirrend. Einige Studien haben gezeigt, dass ein höheres ACT die Rate an ischämischen Ereignissen reduzieren könnte [Pinto et al. 2003, Bertrand et al. 2009, Narins et al. 1996], Während andere Studien keinen Zusammenhang zeigen konnten [Brenner et al. 2004, Tolleson et al. 2003]. Sowohl ein Plateau als auch eine U-förmige Kurve zwischen ischämischen Ereignissen und einer hohen UFH-Dosis wurden beschrieben [Montalescot et al. 2008, Chew et al. 2001].

Unsicherheiten über dem optimalen Zeitpunkt der ACT-Messung, die geräteabhängige Variabilität des ACT, die geringe Vorhersehbarkeit des ACT nach festen UFH-Dosierungen und die Tatsache, dass die aktuellen Empfehlungen nur bei einer Minderheit der Patienten erzielt werden kann [Montalescot et al. 2008], macht es noch komplizierter.

Neue Anti-IIa und Anti-Xa Faktoren bringen den Vorteil von einer homogenen Dosisantwort und werden derzeit in klinischen Studien getestet [Rao et al. , Cohen et al. 2007].

ISAR-REACT-3A hat eine wertvolle Informationen erbracht. Es hat gezeigt, dass eine UFH-Dosisreduktion von 140 U/Kg auf 100 U/Kg ohne weiteren Bolus und ohne ACT-Monitoring das klinische Ergebnis verbessern kann bei Troponin-T und CK-MB negativen Patienten, die sich einer PCI-Untersuchung unterziehen (nach einer Clopidogrel-Vorbehandlung). Diese Ergebnisse waren, verglichen mit den in ISAR-REACT-3 erreichten Ergebnissen, Bivalirudin nicht unterlegen.

VII Zusammenfassung

Das Ziel der prospektiven, multizentrischen, open-label ISAR-RECT-3A Studie war die Prüfung, ob eine Reduktion der UFH-Dosis von 140 U/Kg auf 100 U/Kg ein besseres klinisches Ergebnis bringt.

Wir haben 2.505 Patienten mit normalem Troponin-T und CK-MB, die sich einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterzogen haben, eingeschlossen. Die Patienten haben einen Bolus von 100 U/Kg UFH erhalten, nachdem sie mit Clopidogrel vorbehandelt wurden.

Der primäre Endpunkt ist die kombinierte Rate an Tod, Myokardinfarkt, dringlicher Zielgefäßrevaskularisation innerhalb der ersten 30 Tage nach der Randomisierung oder schwere Blutungen während des Krankenhausaufenthaltes [REAPLACE 2].

Unsere Vergleichsgruppe war die UFH-Gruppe aus ISAR-REACT-3 (2.281 Patienten). Wir haben die Nicht-Unterlegenheit der UFH-Gruppe in einer zweiten Analyse gegenüber dem Bivalirudin nachgewiesen (ISAR-REACT-3).

Die Inzidenz vom primären Endpunkt betrug 7,3% (von 2.505 Patienten mit niedriger dosiertem UFH behandelt) gegenüber 8,7% (von 2.281 Patienten mit höher dosiertem UFH behandelt) (Hazard Ratio [HR], 0.81; 95% Konfidenzintervall [CI], 0.67-1.00; $P = 0.045$). Die Inzidenz von schweren Blutungen war 3.6% in der niedrigeren Dosis UFH-Gruppe gegenüber 4,6% in der höheren Dosis UFH-Gruppe (HR, 0.79; 95% CI, 0.59-1.05; $P = 0.11$). Die niedrigere Dosis UFH-Gruppe erfüllt das Kriterium der Nicht-Unterlegenheit gegenüber Bivalirudin ($P < 0.001$).

VIII Literaturverzeichnis

Amiral J, Bridey F, Dreyfus M, Vissoc AM, Fressinaud E, Wolf M (1992) Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 68:95-96.

Andersson LO, Barrowcliffe TW, Holmer E, Johnson EA, Sims GEC (1976) Anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix-bound antithrombin III and by gel filtration. *Thromb Res* 9:575-583.

Bertrand OF, Rodes-Cabau J, Rinfret S, Larose E, Bagur R, Proulx G, Gleeton O, Costerousse O, De Larochelliere R, Roy L. Impact of final activated clotting time after transradial coronary stenting with maximal antiplatelet therapy. *Am J Cardiol* 2009;104:1235–1240.

Boccaro A, Benamer H, Juliard JM, Aubry P, Goy P, Himbert D, Karrillon GJ, Steg PG. A randomized trial of a fixed high dose vs a weight-adjusted low dose of intravenous heparin during coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1997;18:631–635.

Brener SJ, Moliterno DJ, Lincoff AM, Steinhubl SR, Wolski KE, Topol EJ. Relationship between activated clotting time and ischemic or hemorrhagic complications: analysis of 4 recent randomized clinical trials of percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2004;110:994–998.

Brinkhous KM, Smith HP, Warner ED, Seegers WH (1939) The Inhibition of blood clotting: an unidentified substance which acts in conjunction with heparin to prevent the convert ion of prothrombin into thrombin. *Am J Physiol* 125:683.

Broze GJ Jr, Warren LA, Girard JJ, Miletich JP (1987) Isolation of lipoprotein using bovine factor Xa affinity chromatography. *Thromb Res* 48:253-259.

Bull BS, Korpman RA, Huse WM, Briggs BD. Heparin therapy during extracorporeal circulation. I. Problems inherent in existing heparin protocols. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975;69:674–684.

Chew DP, Bhatt DL, Lincoff AM, Moliterno DJ, Brener SJ, Wolski KE, Topol EJ. Defining the optimal activated clotting time during percutaneous coronary intervention: aggregate results from 6 randomized, controlled trials. *Circulation* 2001;103:961-966.

Cohen M, Bhatt DL, Alexander JH, Montalescot G, Bode C, Henry T, Tamby JF, Saaiman J, Simek S, De Swart J. Randomized, double-blind, dose-ranging study of otamixaban, a novel, parenteral, short-acting direct factor Xa inhibitor, in percutaneous coronary intervention: the SEPIA-PCI trial. *Circulation* 2007;115:2642–2651.

Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344–2351.

Denardo SJ, Davis KE, Tcheng JE. Elective percutaneous coronary intervention using broad-spectrum antiplatelet therapy (eptifibatide, clopidogrel, and aspirin) alone, without scheduled unfractionated heparin or other antithrombin therapy. *Am Heart J* 2005;149:138–144.

Dotter CT, Judkins MP (1964) Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technic and preliminary report of its application. *Circulation* 30:654-670.

Englebert H (1977) Probable physiologic functions of heparin. *Fed Proc* 36:70-72.

Fleiss JL, Tytun A, Ury HK. A simple approximation for calculating sample sizes for comparing independent proportions. *Biometrics* 1980;36:343–346.

Grambsch P, Therneau T. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika* 1994;81:515–526.

Griffith CC, Nichols G, Asher JD, Flanagan B (1965) Heparin osteoporosis. *JAMA* 193:91-94.

Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979;301:61–68.

Jorpes E (1939) Heparin, its chemistry, physiology and application in medicine. Oxford University Press, London.

Kaluski E, Krakover R, Cotter G, Hendler A, Zyssman I, Milovanov O, Blatt A, Zimmerman E, Goldstein E, Nahman V, Vered Z. Minimal heparinization in coronary angioplasty—how much heparin is really warranted? *Am J Cardiol* 2000;85:953–956.

Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, Byrne RA, Iijima R, Buttner HJ, Khattab AA, Schulz S, Blankenship JC, Pache J, Minners J, Seyfarth M, Graf I, Skelding KA, Dirschinger J, Richardt G, Berger PB, Schomig A. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008;359:688–696.

Koch KT, Piek JJ, de Winter RJ, David GK, Mulder K, Tijssen JG, Lie KI. Safety of low dose heparin in elective coronary angioplasty. *Heart* 1997;77:517–522.

Lam LH, Silbert JE, Rosenberg RD (1976) The separation of active and inactive forms of heparin. *Biochem Biophys Res Commun* 69:570-577.

Liang KY, Zeger L. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 1986;73:13–22.

Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, Sarembock IJ, Cohen DJ, Spriggs D, Ebrahimi R, Keren G, Carr J, Cohen EA, Betriu A, Desmet W, Kereiakes DJ, Rutsch W, Wilcox RG, de Feyter PJ, Vahanian A, Topol EJ. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003;289:853–863.

Montalescot G, Cohen M, Salette G, Desmet WJ, Macaya C, Aylward PE, Steg PG, White HD, Gallo R, Steinhubl SR. Impact of anticoagulation levels on outcomes in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: insights from the STEEPLE trial. *Eur Heart J* 2008;29:462–471.

Murray DWG (1939) Heparin in thrombosis and embolism. *Br J Surg* 27:567-598.

Narins CR, Hillegass WB Jr, Nelson CL, Tcheng JE, Harrington RA, Phillips HR, Stack RS, Califf RM. Relation between activated clotting time during angioplasty and abrupt closure. *Circulation* 1996;93:667–671.

Pinto DS, Lorenz DP, Murphy SA, Marble SJ, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Cannon CP, Gibson CM. Association of an activated clotting time ≥ 250 sec with adverse event rates after percutaneous coronary intervention using tirofiban and heparin (a TACTICS-TIMI 18 substudy). *Am J Cardiol* 2003;91:976–978.

Rao SV, Melloni C, Myles-Dimauro S, Broderick S, Kosinski AS, Kleiman NS, Dzavik V, Tanguay JF, Chandna H, Gammon R, Rivera E, Alexander JH, Fier I, Roach J, Becker RC.

Evaluation of a new heparin agent in percutaneous coronary intervention: results of the phase 2 evaluation of M118 IN pErcutaNeous Coronary intErvention (EMINENCE) Trial. *Circulation* 121:1713–1721.

Rosenberg RD, Damus PS (1973) The purification and mechanism of action of human antithrombin-heparin cofactor. *J Biol Chem* 248:6490-6505

Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, RuzylloW, Urban P, Stone GW, WijnsW. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:804–847.

Silber Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, RuzylloW, Urban P, Stone GW, WijnsW. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:804–847.

Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, Morrison DA, O'Neill WW, Schaff HV, Whitlow PL, Williams DO, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1–121.

Stabile E, Nammias W, Salemme L, Sorropago G, Cioppa A, Tesorio T, Ambrosini V, Campopiano E, Popusoi G, Biondi Zoccai G, Rubino P. The CIAO (Coronary Interventions Antiplatelet-based Only) Study: a randomized study comparing standard anticoagulation regimen to absence of anticoagulation for elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1293–1298. Chew DP, Bhatt DL, Lincoff AM, Moliterno DJ, Brener SJ, Wolski KE, Topol EJ. Defining the optimal activated clotting time during percutaneous coronary intervention: aggregate results from 6 randomized, controlled trials. *Circulation* 2001;103:961–966.

Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Anlward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;355:2203-2216.

Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Kirtane AJ, Parise H, Mehran R. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218–2230.

Swanson N, Hogrefe K, Stephens Lloyd A, Gershlick A. Current perspectives on British use of adjunctive therapies during coronary interventions. *Int J Cardiol* 2001;79:119–125.

The TIMI Study Group. Definitions used in TIMI trials, Available at: <http://www.timi.org>, (last accessed April 10, 2010).

Tolleson TR, O’Shea JC, Bittl JA, Hillegass WB, Williams KA, Levine G, Harrington RA, Tcheng JE. Relationship between heparin anticoagulation and clinical outcomes in coronary stent intervention: observations from the ESPRIT trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:386–393.

Vainer J, Fleisch M, Gunnes P, Ramamurthy S, Garachemani A, Kaufmann UP, Meyer BJ, Luscher TF, Meier B. Low-dose heparin for routine coronary angioplasty and stenting. *Am J Cardiol* 1996;78:964–966.

Valencia R, Price MJ, Sawhney N, Lee SS, Wong GB, Gollapudi RR, Banares M, Schatz RA, Teirstein PS. Efficacy and safety of triple antiplatelet therapy with and without concomitant anticoagulation during elective percutaneous coronary intervention (the REMOVE trial). *Am J Cardiol* 2007;100:1099–1102.

Visentin GP, Ford SE, Scott JP, Aster RH (1994) Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells. *J Clin Invest* 93:81-88.

Wun TC, Kretzmer KK, Girard TJ, Miletich JP, Broze GJ Jr (1988) Cloning and characterization of cDNA coding for the lipoprotein-associated coagulation inhibitor schwos that it consists of three tandem kunitz-type inhibitory domains. *J Biol Chem* 263:6001-6004.

IX Danksagung

Für die Bereitstellung des Themas dieser Arbeit möchte ich mich bei dem Direktor des Deutschen Herzzentrums München und der 1. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, Herrn Professor Dr. med. Albert Schömig.

Ich möchte mich beim Leitern der Arbeitsgruppe interventionelle Kardiologie, Herrn Professor Dr. med. Adnan Kastrati für die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit bedanken.

Ich möchte mich bei meiner persönlichen Betreuerin, Frau Professor Dr. med. Julinda Mehilli für die ihre intensive Betreuung und für ihre Hilfe bei der Erstellung der Arbeit sehr herzlich bedanken. Sie war für mich immer eine freundliche Ansprechpartnerin.

Ich möchte alle Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Arbeitsgruppe interventionelle Kardiologie für die Unterstützung bei der Arbeit herzlich danken.

Zum Schluss möchte ich auch einen besonderen Dank an meine Eltern, meine Familie und meine Freunde aussprechen, die mich jederzeit auf meinem Werdegang gefördert und zu dieser Arbeit unterstützt haben.