

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

**Der Effekt einer Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor-Blockade auf  
klinische und angiographische Restenoserate nach  
Koronarstent-Implantation im akuten Myokardinfarkt**

Michael Schleef

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.-Prov. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. A. Kastrati
2. apl. Prof. Dr. M. P. Gawaz

Die Dissertation wurde am 01.10.2001 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.05.2002 angenommen.

<b>EINLEITUNG</b>	<b>4</b>
<b>Problematik der koronaren Stentimplantation</b>	<b>4</b>
Stent-Thrombose	4
Restenose im Stentbereich	5
<b>Postinterventionelle medikamentöse Behandlungsstrategie</b>	<b>6</b>
<b>Pharmakologische Aspekte der GP IIb/IIIa Rezeptor-Blockade</b>	<b>7</b>
Integrine	7
Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor Antagonisten	8
<b>Erwartungen an eine GP IIb/IIIa Rezeptor-Blockade bei Stentimplantation im akuten Myokardinfarkt</b>	<b>9</b>
<b>Fragestellung</b>	<b>11</b>
<b>METHODEN</b>	<b>12</b>
<b>Patientenauswahl</b>	<b>12</b>
<b>Studienprotokoll</b>	<b>12</b>
<b>Quantitative Angiographie</b>	<b>14</b>
<b>Studienendpunkte</b>	<b>14</b>
<b>Statistische Analyse</b>	<b>15</b>
<b>ERGEBNISSE</b>	<b>16</b>
<b>Beschreibung der Studienpopulation</b>	<b>16</b>
<b>Klinisches Ergebnis</b>	<b>16</b>
<b>Restenosierung nach klinischen und angiographischen Kriterien</b>	<b>21</b>

<b>DISKUSSION</b>	<b>27</b>
Nutzen einer Abciximab-Therapie nach Stentimplantation im akuten Myokardinfarkt	27
Nutzen einer Abciximab-Therapie während der Akutphase nach Stentimplantation im akuten Myokardinfarkt	27
Fehlende Wirkung von Abciximab auf die angiographische und klinische Restenosierung	28
Mögliche Limitationen der Studie	30
<b>SCHLUSSFOLGERUNGEN</b>	<b>32</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>33</b>
<b>ABKÜRZUNGEN UND DEFINITIONEN</b>	<b>34</b>
<b>LITERATUR</b>	<b>35</b>
<b>DANKSAGUNG</b>	<b>48</b>

## Einleitung

### Problematik der koronaren Stentimplantation

#### Stent-Thrombose

##### Klinische Bedeutung

Koronare Stents werden seit über 10 Jahren erfolgreich eingesetzt<sup>83</sup>. Ein erheblicher Vorteil gegenüber der alleinigen Ballon-Angioplastie besteht vor allem in der geringeren Restenoserate<sup>79</sup>. Trotz großer Fortschritte sowohl in der Stent Technik als auch bei der postinterventionellen medikamentösen Behandlungsstrategie, ist die Stent-Thrombose die am meisten gefürchtete Komplikation nach koronarer Stent-implantation<sup>53</sup>. Die subakute Stent-Thrombose innerhalb der ersten 30 Tage nach Intervention ist die Hauptursache für schwere kardiale Komplikationen<sup>75</sup>.

Die Häufigkeit subakuter Stent-Thrombosen wird mit ungefähr 1 % angegeben<sup>53</sup>, variiert aber zwischen verschiedenen Studien erheblich in Abhängigkeit von klinischen, angiographischen und prozeduralen Rahmenbedingungen<sup>75 72 50 4 13 41 80 71 74</sup>.

##### Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der Stent-Thrombose ist noch nicht vollständig geklärt, es scheinen zahlreiche Mechanismen beteiligt zu sein. Zunächst verletzt die Ballon-Angioplastie mechanisch die atherosklerotische Plaque, wodurch aus der Läsion subendotheliale koagulationsfördernde Stoffe freigesetzt werden<sup>94 85</sup>. Es folgt eine Kontaktaktivierung des Kinin-Systems<sup>78</sup> und Exposition von Gewebsthromboplastin aus der Plaque<sup>94</sup>. Dies induziert dann die Thrombinbildung und Thrombozytenaktivierung<sup>56 40 61</sup>.

Da im Gerinnsel inkorporiertes Thrombin einer Antagonisierung durch Heparin nicht zugänglich ist<sup>12 92 57</sup>, fördert die Anwesenheit eines intravaskulären Thrombus die beschriebenen Prozesse erheblich und trägt damit zum hohen Risiko einer Katheter-intervention im akuten Myokardinfarkt bei. Die thrombogenetischen Eigenschaften der metallischen Stentoberfläche begünstigen zudem beträchtlich die Aktivierung der Thrombozyten und initiieren die Gerinnungskaskade an der geschädigten Plaque<sup>14 52</sup>

<sup>68 70</sup>. Es konnte gezeigt werden, dass nach Stentimplantation die Konzentrationen der Prothrombin-Fragmente  $F_{1+2}$  – sensitive Marker für die Thrombinbildung – in der Regel erhöht sind <sup>89 32 34</sup>. Außerdem findet man eine progressive Thrombozytenaktivierung, die ihre maximale Ausprägung zwei Tage nach Stentimplantation erreicht und nach alleiniger PTCA nicht auftritt <sup>27</sup>.

## **Restenose im Stentbereich**

### Klinische Bedeutung

Verglichen mit der deutlichen Reduzierung der Häufigkeit von Stent-Thrombosen während der letzten Jahre <sup>62</sup>, waren die Maßnahmen gegen Restenosen im Stentbereich weit weniger erfolgreich. Ihre Häufigkeit liegt immer noch im Bereich von 20-30 %, unabhängig von der postinterventionellen antithrombotischen Therapie <sup>23 47 79 44 42 29 43 51</sup>.

Als stärkste Risikofaktoren für eine Restenose gelten ein unbefriedigendes Stentergebnis, multiple Stents und Diabetes mellitus <sup>42</sup>.

### Pathophysiologie

Untersuchungen am Schweine-Modell ergaben Hinweise auf die bei der Entstehung von Restenosen beteiligten Prozesse. Demnach ist eine Kombination aus früher Thrombosierung, Migration und Proliferation von koronaren glatten Muskelzellen sowie Umbauprozesse der Gefäßwand für den Lumenverlust verantwortlich <sup>77</sup>. Nahezu 90 % der langfristigen Wiederverengung des Gefäßlumens nach Stentimplantation (später Lumenverlust) wird durch die Bildung von Neointima verursacht <sup>58 36 37 15</sup>.

Während ihrer Migration werden glatte Muskelzellen von verschiedenen Botenstoffen angezogen, von denen platelet-derived growth factor (PDGF) und insulin-like growth factor 1 (IGF-1) die potentesten sind <sup>2 30 39</sup>. Die Zellen wandern aktiv in die Gefäß-Intima, proliferieren dort und sezernieren extrazelluläre Matrix-Proteine, die ihrerseits die Aktivität der glatten Muskelzellen beeinflussen. Es konnte gezeigt werden, dass Ablagerungen von Thrombozyten an der verletzten Gefäßwand die Bildung von Neointima begünstigen <sup>48 95 76</sup>. Hieran sind sowohl die Freisetzung von platelet-derived growth factor (PDGF) als auch eine Entzündungsreaktion durch P-selectin- und Glykoprotein (GP) IIb/IIIa- vermittelte Zellinteraktionen beteiligt.

Ferner spielen die Integrine Mac-1 und Vitronectin-Rezeptoren eine Schlüsselrolle bei der Bildung von Neointima<sup>26 64 66</sup>. Somit könnte die Restenoserate sowohl durch Blockade der Glykoproteine I Ib/IIIa als auch durch Hemmung der Mac-1 und Vitronectin Integrine gesenkt werden.

### **Postinterventionelle medikamentöse Behandlungsstrategie**

Die häufigen Restenosierungen und die frühen thrombotischen Verschlüsse stellen die Hauptprobleme der koronaren Stentimplantation dar. Daher wurde zu Beginn der Stent-Ära nach erfolgreicher Stent-Implantation eine aggressive antikoagulatorische Therapie mit i.v.-Heparin und überlappender Gabe von Warfarin bzw. Phenprocoumon für 4 Wochen sowie Azetylsalizylsäure lebenslang angestrebt. In einer randomisierten Studie konnte 1996 gezeigt werden, dass eine antithrombozytäre Zweifachtherapie mit Azetylsalizylsäure plus Ticlopidin der antikoagulatorischen Therapie in wichtigen kombinierten klinischen Endpunkten (Tod kardialer Genese / akuter Myokardinfarkt / ACVB-Operation / erneute PTCA) deutlich überlegen ist<sup>72</sup>. Auch Blutungskomplikationen sind bei antithrombozytärer Zweifachtherapie im Vergleich zu Heparin / Phenprocoumon seltener<sup>72</sup>. Diese Überlegenheit der doppelten thrombozytenaggregationshemmenden Therapie konnte auch für Stentimplantationen im akuten Myokardinfarkt nachgewiesen werden<sup>73</sup>.

Ticlopidin (5(2-chlor-phenyl)-methyl-4,4,6,7-tetrahydro (3,2-C)-pyridinchlorid) ist wie die Nachfolgesubstanz Clopidogrel in vitro nicht wirksam<sup>5</sup>. Die aggregationshemmende Wirkung beider Substanzen in vivo entsteht erst durch Bildung aktiver Metaboliten in der Leber. Diese Metaboliten hemmen die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation. Die Wirkung beruht auf der Hemmung eines G-Proteingekoppelten Rezeptors der Thrombozytenmembran<sup>93</sup>. Die durch ADP vermittelte Fibrinogenbindung an den Glykoprotein I Ib/IIIa Komplex wird deutlich gehemmt. Es handelt sich jedoch nicht um eine direkte Wirkung auf den Glykoprotein I Ib/IIIa Komplex. Der Wirkungseintritt ist verzögert und erreicht sein Maximum erst nach mehreren Behandlungstagen<sup>93</sup>.

Seit wenigen Jahren wird in zahlreichen Studien die Wertigkeit von direkten Glykoprotein (GP) I Ib/IIIa Rezeptor-Antagonisten als Erweiterung der medikamentösen Behandlungsstrategie zur Verbesserung des Ergebnisses verschiedener Koronarinterventionen überprüft.

## Pharmakologische Aspekte der GP IIb/IIIa Rezeptor-Blockade

### Integrine

Eine entscheidende Rolle bei der Trombozytenaggregation spielen  $\beta_3$ -Integrine. Dies sind Membranrezeptoren, die Liganden auf der Oberfläche von Zellen mit dem Zytoskelett im Inneren der Zelle verbinden, um so bestimmte Zellfunktionen auszulösen. Integrine sind nicht kovalent verbundene  $\alpha/\beta$  Heterodimere von Glykoproteinen und werden sowohl auf Blutzellen als auch auf Endothelzellen und vaskulären glatten Muskelzellen gefunden<sup>38</sup>.

Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptoren sind  $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Integrine mit einem großen extrazellulären Bereich, einer transmembranösen Region und einem kurzen intrazellulären Schwanz. Der  $\alpha_{IIb}$ -Anteil besteht aus einer schweren Kette mit einem Molekulargewicht von 105 kDa und einer leichten Kette mit einem Molekulargewicht von 25 kDa. Der  $\beta_3$ -Anteil besteht aus einer einzelnen Polypeptidkette mit einem Molekulargewicht von 95 kDa<sup>3</sup>.  $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Integrine besitzen zahlreiche bivalente Kationen-Bindungsstellen; bivalente Kationen ermöglichen die Bindung von Liganden an den Rezeptor<sup>65</sup>.

Gefäßverletzungen wie z.B. die Ruptur einer atherosklerotischen Plaque setzen subendotheliale Stoffe wie Kollagen, Fibronectin und von Willebrand Faktor frei. Diese Substanzen werden an Rezeptoren der Thrombozytenoberfläche gebunden, wodurch eine Aktivierung der Thrombozyten, insbesondere der GP IIb/IIIa Rezeptoren erfolgt. Auf der Oberfläche eines nicht aktivierten Thrombozyten gibt es etwa 50000 GP IIb/IIIa Moleküle, deren Anzahl nach der Plättchenaktivierung auf 70000–90000 ansteigt. Dabei gelangen GP IIb/IIIa Heterodimere aus intrazellulären Speichern an die Plättchenoberfläche<sup>5</sup>. Im aktivierten Zustand werden durch eine Konformationsänderung des GP IIb/IIIa Rezeptors hochaffine Bindungsstellen für Liganden wie Fibrinogen aber auch Vitronectin, Fibronectin und von Willebrand Faktor exprimiert. Diese Bindung ist der Mechanismus der Thrombozytenaggregation, die eine entscheidende Rolle bei der Thrombenbildung spielt.

$\alpha_{IIb}\beta_3$ -Integrine finden sich hauptsächlich auf Thrombozyten und Megakaryozyten, während andere Integrine wie das  $\alpha_v\beta_3$ -Integrin auch auf glatten Muskelzellen und Endothelzellen vorhanden sind<sup>7</sup>. Es gibt Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor

Antagonisten, die selektiv auf  $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ -Integrine wirken und solche, die auch andere Integrine blockieren.

### **Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor Antagonisten**

Der zentrale Mechanismus der Thrombozytenaggregation ist die Bindung von Fibrinogen an einen aktivierten Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor mit Ausbildung stabiler Fibrinogenbrücken zwischen den Thrombozyten<sup>25 49</sup>. Rezeptorantagonisten inhibieren diese Bindung, wodurch eine potente Hemmung der Thrombozytenfunktion unabhängig vom auslösenden Agens bewirkt wird<sup>49 11</sup>.

Der GP IIb/IIIa Rezeptorantagonist Abciximab (ReoPro<sup>®</sup>) ist ein chimerisches Fab-Fragment, das die variable Region des Mausantikörpers 7E3 gegen GP IIb/IIIa mit der konstanten Region von menschlichem Immunglobulin kombiniert<sup>22</sup>. Entwickelt wurde er von der Arbeitsgruppe um Collier<sup>11 9 10</sup>. Abciximab ist ein nicht-kompetitiver Blocker des thrombozytären GP IIb/IIIa Rezeptors<sup>22</sup> und kreuzreagiert außerdem mit vergleichbarer Affinität mit dem  $\alpha_{\text{v}}\beta_3$ -Integrin (Vitronektinrezeptor) auf Endothelzellen und glatten Muskelzellen sowie mit dem  $\alpha_{\text{M}}\beta_2$ -Integrin (Mac-1-Rezeptor) auf Granulozyten und Monozyten<sup>90</sup>.  $\alpha_{\text{v}}\beta_3$ -Integrine spielen eine entscheidende Rolle bei der Einwanderung glatter Muskelzellen in die Gefäß-Intima und der darauffolgenden Proliferation, Prozesse, welche für die Restenosierung von Bedeutung sind.

Abciximab wird intravenös verabreicht und bewirkt nach Bolusgabe innerhalb von Minuten eine potente Inhibierung der Thrombozytenaggregation. Nach Infusion persistiert das an Thrombozyten gebundene Abciximab für mehrere Tage und führt so, wegen der nicht-kompetitiven Bindung, zu einer nur allmählich abklingenden Hemmung der Thrombozytenaggregation, die über mindestens vier Tage wirksam ist<sup>28</sup>.

Sowohl die unspezifische Blockade mehrerer Rezeptor-Typen (Vitronektinrezeptoren, Mac-1-Rezeptoren und thrombozytäre GP IIb/IIIa Rezeptoren) als auch die sehr lange anhaltende, nicht-kompetitive Bindung an den GP IIb/IIIa Rezeptor bedeuten wesentliche Vorteile von Abciximab gegenüber anderen GP IIb/IIIa Rezeptor-Blockern. So klingt die hemmende Wirkung auf die Thrombozytenaggregation von Eptifibatid und Tirofiban – zwei andere für die Klinik zugelassene GP IIb/IIIa Rezeptor-Blocker – bereits nach zwei bis vier Stunden wieder ab<sup>33 46</sup>.



## **Erwartungen an eine GP IIb/IIIa Rezeptor-Blockade bei Stent-implantation im akuten Myokardinfarkt**

Patienten im akuten Myokardinfarkt repräsentieren eine Gruppe mit besonders hohem Risiko für eine subakute Stent-Thrombose<sup>81 67</sup>. Eine Stentimplantation in das thrombogene Milieu einer rekanalisierten, Infarktarterie galt viele Jahre als kontraindiziert<sup>35</sup>. Inzwischen haben zahlreiche Studien gezeigt, dass eine Stentimplantation im akuten Myokardinfarkt der alleinigen PTCA durchaus überlegen ist<sup>63 24 69 86 16 1 45</sup>.

Die PAMI-Studie (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction)<sup>87</sup> prüfte, ob die Implantation eines Stents unmittelbar nach PTCA im akuten Myokardinfarkt praktikabel ist. Alle Patienten erhielten ASS, Ticlopidin und Heparin, aber keine GP IIb/IIIa Rezeptorantagonisten. Eine erneute Revaskularisation am Zielgefäß war bei nur 11,1 % der Patienten nötig, eine angiographisch bestätigte Restenose trat an 27,5 % der Läsionen auf<sup>87</sup>. Damit hat sich die routinemäßige Implantation eines Stents nach Infarkt-PTCA als sichere Methode erwiesen, die hohe ereignisfreie Überlebensraten erreicht.

Die „Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group“ führte einen direkten Vergleich zwischen alleiniger PTCA und PTCA plus Stent-Implantation im akuten Myokardinfarkt durch<sup>31</sup>. Hierbei bestätigten sich die Pilotdaten der PAMI-Studie. Der durchschnittliche minimale Lumendurchmesser war 6 Monate nach dem Stenting signifikant größer als nach alleiniger Angioplastie und die Rate der Revaskularisationen im gestenteten Gefäßabschnitt war signifikant geringer.

Der zusätzliche Nutzen einer Abciximab-Therapie bei Stentimplantation und bei alleiniger PTCA wurde bereits in einigen Studien untersucht.

Die EPIC-Studie (Evaluation of c7E3 for the Prevention of Ischaemic Complications)<sup>17</sup>, die EPILOG-Studie (Evaluation of PTCA to Improve Long-term Outcome by cF7E3 Glycoprotein receptor blockade)<sup>18</sup> und die CAPTURE-Studie (C7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina)<sup>8</sup> haben gezeigt, dass Abciximab die Häufigkeit kardialer Ereignisse nach alleiniger PTCA in den ersten 30 Tagen nach Intervention signifikant senkt.

Die EPISTENT-Studie (Evaluation of I Ib/IIIa Platelet Inhibition for Stenting) untersuchte den Wert einer GP I Ib/IIIa Rezeptor-Blockade bei elektiver Stentimplantation im Vergleich zur Stentimplantation mit konventioneller Medikation und im Vergleich zu alleiniger PTCA unter Abciximab. Es zeigte sich dort eine weitere Risiko-Reduktion für kardiale Komplikationen der ersten 30 Tage durch Kombination von Abciximab mit koronarer Stentimplantation <sup>19</sup>. Die 1-Jahres Rate kardialer Komplikationen konnte bei Patienten nach Stentimplantation durch Abciximab um über 50 % gesenkt werden <sup>19</sup>. Die angiographische EPISTENT-Substudie ermittelte außerdem einen langfristig höheren Gewinn an Lumendurchmesser in der Abciximab-Gruppe <sup>91</sup>. Diabetiker bildeten eine Untergruppe, die besonders von der Abciximab-Therapie profitierten. Hier war die Rate der Revaskularisationen des gestenteten Gefäßabschnitts nach 6 Monaten signifikant geringer – ein Effekt der bei Stoffwechselgesunden nicht auftrat <sup>91</sup>.

Da Abciximab sowohl thrombozytäre GP I Ib/IIIa Rezeptoren hemmt als auch die an der Bildung von Neointima beteiligten  $\alpha_v\beta_3$ -Integrine, erwartet man durch Abciximab auch eine Verringerung der Restenoserate nach Stentimplantation. Die ERASER-Studie (Evaluation of ReoPro And Stenting to Eliminate Restenosis) konnte jedoch keinen positiven Effekt von Abciximab auf die langfristige Restenosierung intrakoronarer Stents nachweisen <sup>20</sup>. Angiographisch zeigte sich dort im Vergleich zur Placebo-Gruppe keine geringere Restenosierung, also kein Einfluss auf die Bildung von Neointima, die als hauptverantwortlich für Restenosen gilt. Die EPIC-Studie konnte jedoch für die PTCA ohne Stentimplantation eine Verringerung der langfristigen Restenosierung durch Abciximab nachweisen <sup>17</sup>.

Die genannten Studien verdeutlichen den Nutzen einer Abciximab-Therapie bei PTCA sowie bei Stentimplantation, sie liefern jedoch keine Erkenntnisse für die Beurteilung einer Intervention im akuten Myokardinfarkt.

Die RAPPORT-Studie (ReoPro in Acute MI Primary PTCA Organization and Randomized Trial) zur Glykoprotein I Ib/IIIa Rezeptor-Blockade nach PTCA bei akutem Myokardinfarkt <sup>6</sup> ermittelte eine signifikant geringere Rate kardialer Ereignisse der ersten 30 Tage nach Intervention unter Abciximab als unter Placebo. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die GP I Ib/IIIa Rezeptor-Blockade

insbesondere für die Patienten geeignet sei, die nicht für eine Stentimplantation in Frage kommen<sup>6</sup>.

Auch im akuten Myokardinfarkt ist die Stentimplantation den genannten Studien zufolge also eine praktikable und erfolgreiche Methode. Es zeigte sich jedoch, dass Stentimplantationen im akuten Myokardinfarkt mit einer besonders hohen Restenoserate verbunden sind<sup>87 31</sup>. An die Gefäßwand abgelagerte Thrombozyten sind an der Bildung von Neointima und so an der Restenosierung entscheidend beteiligt, da die durch Thrombozytenaktivierung freigesetzten Botenstoffe (vor allem platelet-derived growth factor (PDGF)) für die Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen hauptverantwortlich sind<sup>48</sup>. Während der Organisation eines Thrombus führt an die extrazelluläre Matrix gebundenes Thrombin durch Stimulation weiterer PDGF-Freisetzung aus Thrombozyten zu beständiger Proliferation glatter Muskelzellen<sup>54 55 96</sup>. Thromben enthaltende Koronargefäßverschlüsse, wie in der Situation des akuten Myokardinfarktes, stellen somit eine Risiko-Konstellation dar für die Entstehung von Neointima und so für Restenosen<sup>48 95 76</sup>. So liegt die Vermutung nahe, dass gerade Patienten im akuten Myokardinfarkt von einer Stentimplantation mit Abciximab-Therapie profitieren.

## **Fragestellung**

Trotz zahlreicher Studien sind zwei Fragen unbeantwortet geblieben. Zum einen ob auch bei Stentimplantation im akuten Myokardinfarkt durch Abciximab das Ergebnis der ersten 30 Tage nach Intervention verbessert wird, weil die Häufigkeit subakuter Stent-Thrombosen abnimmt und zum anderen, ob bei Stentimplantation im akuten Myokardinfarkt unter Abciximab die langfristige Restenoserate geringer ist, weil die Bildung von Neointima inhibiert wird. Diese beiden Fragen sollten in der vorliegenden Studie beantwortet werden.

## **Methoden**

### **Patientenauswahl**

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die innerhalb 48 Stunden nach Schmerzbeginn mit einer Stentimplantation versorgt wurden.

Einschlusskriterien waren:

- (a) typische Angina pectoris über mehr als 30 Minuten
- (b) Koronararterien-Läsion, die für eine Stentimplantation geeignet erscheint
- (c) Hebung der ST-Strecke um mindestens 1 mm in zwei oder mehr Ableitungen
- (d) Anstieg der Kreatininkinase auf mindestens das Dreifache des oberen Normwertes mit begleitendem Anstieg des MB Isoenzym
- (e) Koronararterienverschluss mit angiographischem Bild eines frischen Thrombus

Es wurden nur die Patienten in die Studie aufgenommen, welche die Kriterien (a) und (b) plus mindestens ein weiteres Kriterium (c) – (e) erfüllten.

Ausschlusskriterien waren das Vorliegen von Kontraindikationen gegen eines der Studienmedikamente und das Fehlen einer schriftlichen Einverständniserklärung.

Die Randomisierung der eingeschlossenen Patienten erfolgte über verschlossene Briefumschläge. Die Ärzte, aber nicht die Patienten, waren über die Art der Therapie informiert.

Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München genehmigt.

### **Studienprotokoll**

Vor der Herzkatheterintervention erhielten alle Patienten 5000 Einheiten Heparin und 500 mg Aspirin, beides intravenös. Nach der Entscheidung zur Stentimplantation wurden die Patienten einem von zwei Therapieschemata zugelost.

Patienten, die der Behandlung mit Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor-Blockade zugeteilt wurden, erhielten einen Abciximab Bolus von 0,25 mg pro kg Körpergewicht, gefolgt

von einer kontinuierlichen Infusion von 10 µg pro Minute über zwölf Stunden. Zusätzlich erhielten sie nochmals eine Dosis von 2500 Einheiten Heparin intraarteriell.

Die Kontrollgruppe bildeten die Patienten, die der konventionellen Therapie zugewiesen wurden; sie erhielten intraarteriell 10000 Einheiten Heparin gefolgt von einer intravenösen Heparin Infusion von 1000 Einheiten pro Stunde über die ersten zwölf Stunden nach Entfernung des Katheters.

Unmittelbar nach Wiedereinsetzen des anterograden Flusses wurde den Patienten beider Gruppen ein intrakoronarer Bolus von 0,2 mg Nitroglycerin verabreicht. Die postinterventionelle antithrombotische Therapie bestand in beiden Gruppen aus 250 mg Ticlopidin täglich über vier Wochen und aus 100 mg Aspirin täglich während der gesamten Studiendauer.

Die Stentimplantation erfolgte nach dem in dieser Klinik üblichen Verfahren<sup>72</sup>. Es wurden handelsübliche Monorail Ballonkatheter verwendet. Fünf verschiedene Typen von „slotted tube“-Stents, die gleichmäßig auf beide Studiengruppen verteilt waren, fanden Verwendung: Inflow Dynamics, Multilink, Nir, Palmaz-Schatz und Pura A. Die Stentmontage auf den Ballonkatheter erfolgte manuell. Die Ballons zur Stentexpansion wurden in Abhängigkeit vom Durchmesser des Zielgefäßes leicht übergroß gewählt. In Abhängigkeit von der Länge der Stenose und einer eventuellen Dissektion wurden gelegentlich mehrere Stents implantiert. Die Auswahl des Ballons sowie der Stentgröße und -anzahl traf der Operateur.

Die arterielle Schleuse wurde gezogen, wenn die partielle Thromboplastinzeit (PTT) einen Wert von 60 s erreicht hatte, im allgemeinen 3 Stunden nach Intervention. Es erfolgte eine manuelle Kompression der Einstichstelle bis die lokale Blutung sistierte und anschließend wurde ein Druckverband angelegt. Als Zugang bei allen Interventionen diente die Femoralarterie.

Während des Krankenhausaufenthaltes erfolgten regelmäßige Bestimmungen des Kreatininkinase-Spiegels im Blut. Diese wurden alle 8 Stunden durchgeführt, solange bis ein Normalwert erreicht war, danach – frühestens nach 24 Stunden – erfolgten die Bestimmungen täglich.

Die Kontroll-Angiographie fand in der Regel nach 6 Monaten statt, im Falle von wiederkehrenden Symptomen oder Zeichen einer Ischämie auch früher. Patienten,

die sich schon vor Ablauf von 4 Monaten nach Intervention einer Angiographie unterzogen, ohne dass sie die Bedingungen für einen klinischen Studienendpunkt erfüllten, wurden nach Möglichkeit nochmals 6 Monate nach Intervention angiographiert.

### **Quantitative Angiographie**

Bei allen Patienten wurde nichtionisches Kontrastmittel (Ioversol) verwendet. Die Aufnahmen der Angiographie wurden auf Compact Disc gespeichert und später von Mitarbeitern ausgewertet, denen nicht bekannt war, welcher Studiengruppe der jeweilige Patient angehört. Der Grad des TIMI Flusses vor und nach Intervention wurde visuell bestimmt. Das Analyse-System (MEDIS Medical Imaging Systems) ermittelte den minimalen Lumendurchmesser (MLD), den Referenzdurchmesser, die prozentuale Stenosierung des Durchmessers und den Durchmesser des maximal gefüllten Ballons.

Der akute Lumengewinn ist definiert als Differenz zwischen postinterventionellem MLD und präinterventionellem MLD, der späte Lumenverlust als Differenz zwischen postinterventionellem MLD und MLD zum Zeitpunkt der Kontrolle, der Nettogewinn als Differenz zwischen MLD zum Zeitpunkt der Kontrolle und präinterventionellem MLD, der Verlustindex als Verhältnis von spätem Lumenverlust zu akutem Lumengewinn. Restenose ist definiert als Stenosierung des Gefäßdurchmessers um mehr als 50 %.

### **Studienendpunkte**

Der primäre Studienendpunkt war der späte Lumenverlust. Zusätzlich wurden weitere angiographische Restenosevariablen wie Verlustindex, prozentuale Stenosierung des Durchmessers und Restenoserate analysiert. Klinischer Maßstab für die Bewertung des Behandlungserfolges bezüglich Restenose, war die Revaskularisationsrate der Zielläsion. Die Revaskularisationsrate wurde definiert als Rate erneuter Ballondilatation (PTCA) im gestenteten Segment. Eine erneute PTCA wurde bei Zeichen von Ischämie durchgeführt, wenn angiographisch eine Restenose nachweisbar war.

Der sekundäre Studienendpunkt war das klinische Ergebnis bei der Kontrolle nach 30 Tagen. Es wurde die kumulative Inzidenz schwerer kardialer Komplikationen ermittelt, wie Tod, nicht tödlicher Reinfarkt und Revaskularisation der Zielläsion. Die Diagnose eines Reinfarktes stützte sich auf typische Angina pectoris, erneute Veränderungen der ST-Strecke und auf ein Ansteigen des Kreatininkinase-Spiegels auf mindestens 50 % über den vorherigen Wert in mindestens zwei Messungen.

Als zusätzliche Endpunkte wurde das klinische Ergebnis nach denselben Kriterien in den Kontrollen nach 6 Monaten und nach einem Jahr ermittelt.

### **Statistische Analyse**

Die Größe der Studienpopulation wurde durch angiographische Kriterien bestimmt. Die Berechnung erfolgte unter Annahme eines späten Lumenverlustes von  $1,15 \pm 0,75$  mm (Mittelwert  $\pm$ Standardabweichung) in der Kontrollgruppe gemäß den Erfahrungen aus vorangegangenen Studien<sup>73</sup>. Die Studie wurde so ausgelegt, dass eine 20 prozentige Reduktion des späten Lumenverlustes durch Abciximab, verglichen mit alleiniger Heparintherapie, bei einem Signifikanzniveau von  $\alpha < 0,05$  und einer statistischen Teststärke von  $\beta = 80\%$  nachgewiesen werden kann. Diese Prämisse erforderte eine Populationsgröße von 168 Patienten je Therapiearm. Um Ausfällen bei der Re-Angiographie Rechnung zu tragen, wurde eine Größe von insgesamt 400 Patienten angestrebt.

Bei der Analyse der Daten wurde nach dem „Intention-to-Treat-Prinzip“ vorgegangen. Das heißt Patienten wurden stets in der Gruppe ausgewertet, der sie ursprünglich zugewiesen worden waren, auch wenn sie tatsächlich eine andere Therapieform erhalten haben.

Diskrete Variablen werden als prozentuale Größen angegeben und kontinuierliche Variablen als Mittelwert  $\pm$ Standardabweichung. Um Unterschiede zwischen den Therapiearmen herauszuarbeiten, wurden der Fishers Exact Test bei diskreten Variablen und der t-Test für unverbundene Stichproben bei kontinuierlichen Variablen verwendet. Die Kaplan-Meier Analyse ermittelte ereignisfreie Überlebensraten und mit Hilfe des „long-rank“-Tests wurden Unterschiede bezüglich des Behandlungserfolgs quantifiziert. Ein p-Wert von unter 0,05 im zweiseitigen Test wurde als signifikant erachtet. Für sämtliche statistischen Analysen wurde SPSS 8.01 Software verwendet.

## **Ergebnisse**

### **Beschreibung der Studienpopulation**

Im Laufe der Studie wurden 401 Patienten rekrutiert, 200 wurden der konventionellen Therapie zugewiesen und 201 Patienten der Abciximabbehandlung. Die beiden Studiengruppen waren homogen bezüglich demographischer, klinischer und angiographischer Aspekte (Tabelle 1).

Bei einem Patienten der Abciximab-Gruppe und drei Patienten der Kontrollgruppe verlief die Stentimplantation erfolglos. Die Gründe waren ein vergeblicher Rekanalisationsversuch des infarktbezogenen Gefäßabschnittes bei einem Patienten und fehlender anterograder Fluss (TIMI Grad 0 oder 1) trotz Rekanalisation in den übrigen Fällen.

Bei 14 Patienten der Kontrollgruppe haben die Operateure Abciximab verabreicht, um ein Misslingen der Intervention zu verhindern. Bei 10 dieser Patienten resultierte nach Rekanalisation dann ein TIMI Grad 3 Fluss. In der Abciximab-Gruppe gab es keinen Wechsel zum konventionellen Therapieschema mit höher dosiertem Heparin.

### **Klinisches Ergebnis**

Nach 30 Tagen waren kardiale Komplikationen signifikant seltener in der Abciximab-Gruppe als in der Kontrollgruppe, mit einer Reduzierung des relativen Risikos um 53 % (Tabelle 2 und Abbildung 1). Der günstige Effekt von Abciximab betraf alle Aspekte des klinischen Studienendpunktes fast gleichermaßen. Die absolute Verringerung der Häufigkeit kardialer Komplikationen betrug 5,5 % nach 30 Tagen. Diese absolute Verringerung blieb auch im Verlauf eines Jahres erhalten (5,7 % nach einem Jahr), war aber jenseits von 42 Tagen statistisch nicht mehr signifikant (Abbildung 2). Nicht-kardiale Komplikationen traten in beiden Studiengruppen mit ähnlicher Häufigkeit auf (Tabelle 2 und Abbildung 1). Tendenziell war der Bedarf an Bluttransfusionen in der Abciximab-Gruppe geringer als in der Kontrollgruppe, jedoch ohne statistische Signifikanz.



	<b>Abciximab-Gruppe</b> n=201	<b>Kontrollgruppe</b> n=200	<b>P</b>
<b>Alter</b>	61,3 ±11,0	60,1 ±12,6	0,32
<b>Frauen</b>	52 (25.9%)	46(73%)	0.50
<b>Raucher</b>	86 (42.8%)	87 (43.5%)	0.88
<b>Hypercholesterinämie</b>	92 (45.8%)	81 (40.5%)	0.28
<b>Arterieller Hypertonus</b>	132 (65.7%)	124 (62%)	0.44
<b>Diabetes mellitus</b>	35 (17.4%)	25 (12.5%)	0.17
<b>Mehrf Gefäßerkrankung</b>	125 (62.2%)	116 (85.0%)	0.39
<b>Z.n. PTCA</b>	15 (7.5%)	12 (6.0%)	0.56
<b>Z.n. CABG</b>	8 (4.0%)	9 (4.5%)	0.80
<b>Zeit zwischen Schmerzbeginn und Intervention</b>			0,27
<6h	75 (37.3%)	76 (38.0%)	
6-12h	47 (23.4%)	33 (16.5%)	
12-24h	35 (17.4%)	46 (23.0%)	
24-48h	44 (21.9%)	45 (22.5%)	
<b>Killip-Klasse</b>			0,80
I	149 (74.1%)	150 (75.0%)	
II	31 (15.4%)	27 (13.5%)	
III	5 (2.5%)	8 (4.0%)	
IV	16 (8.0%)	15 (7.5%)	
<b>transmuraler Infarkt</b>	145 (72.1%)	131 (65.5%)	0,15
<b>maximaler Kreatinin-kinase-Spiegel (U/l)</b>	1,056 ±1,277	954 ±1,014	0,37
<b>Thrombolyse-Therapie vor Intervention</b>	41 (20.4%)	46(23%)	0,52
<b>gestentetes Gefäß</b>			0,20
RIVA	84 (41,8 %)	66 (33,0 %)	
RCA	71 (35,3 %)	77 (38,5 %)	
RCx	38 (18,9 %)	51 (25,5 %)	
Venenbypass	8 (4,0 %)	6 (3,0 %)	
<b>TIMI Grad 0 oder 1 vor Intervention</b>	145 (72.1%)	137 (68.5%)	0,43
<b>Stent-Typ</b>			0.66
InFlow	113 (56,2%)	102 (51,0%)	
Multilink	19 (9,5%)	21 (10,5%)	
Nir	24(11,9%)	20 (10,0%)	
Palmaz-Schatz	25 (12,4%)	32 (16,0%)	
PURA-A	20 (10,0%)	25 (12,5%)	

Kontinuierliche Daten sind als Mittelwert ±Standardabweichung angegeben, bei diskreten Daten ist die absolute Anzahl der Patienten und der prozentuale Anteil bezogen auf die zugehörige Studiengruppe angegeben.

**CABG** = Bypassoperation der Koronararterien, **RIVA** = Ramus interventricularis anterior

**RCx** = Ramus circumflexus der linken Koronararterie, **RCA** = Rechte Koronararterie

**Tabelle 1:** Demographische, klinische und angiographische Eigenschaften der Studiengruppen

	<b>Abciximab-Gruppe</b> n=201	<b>Kontroll-Gruppe</b> n=200	<b>P</b>	<b>Relatives Risiko</b> <b>(95 % - KI)</b>
<b>Kardiale Komplikationen</b>	<b>10 (5,0 %)</b>	<b>21 (10,5 %)</b>	<b>0,038</b>	<b>0,47 (0,25 - 0,88)</b>
Tod oder erneuter Myokardinfarkt	5 (2,5 %)	12 (6,0 %)	0,08	0,41 (0,17 - 1,00)
Tod	4 (2,0 %)	9 (4,5 %)	0,16	0,44 (0,17 - 1,18)
erneuter Myokardinfarkt	1 (0,5 %)	3 (1,5 %)	0,62	0,33 (0,01 - 4,09)
Revaskularisation des gestenteten Segments	6 (3,0 %)	10 (5,0 %)	0,30	0,60 (0,27 - 1,33)
PTCA	5 (2,5 %)	9 (4,5 %)	0,27	0,55 (0,23 - 1,33)
CABG	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	1,00	
<b>Nichtkardiale Komplikationen</b>	<b>7 (3,5 %)</b>	<b>9 (4,5 %)</b>	<b>0,79</b>	<b>0,78 (0,25 - 2,29)</b>
Apoplex	0	0		
Operation im Bereich des Zugangs	0	0		
Bluttransfusion	7 (3,5 %)	9 (4,5 %)	0,79	0,78 (0,25 - 2,29)

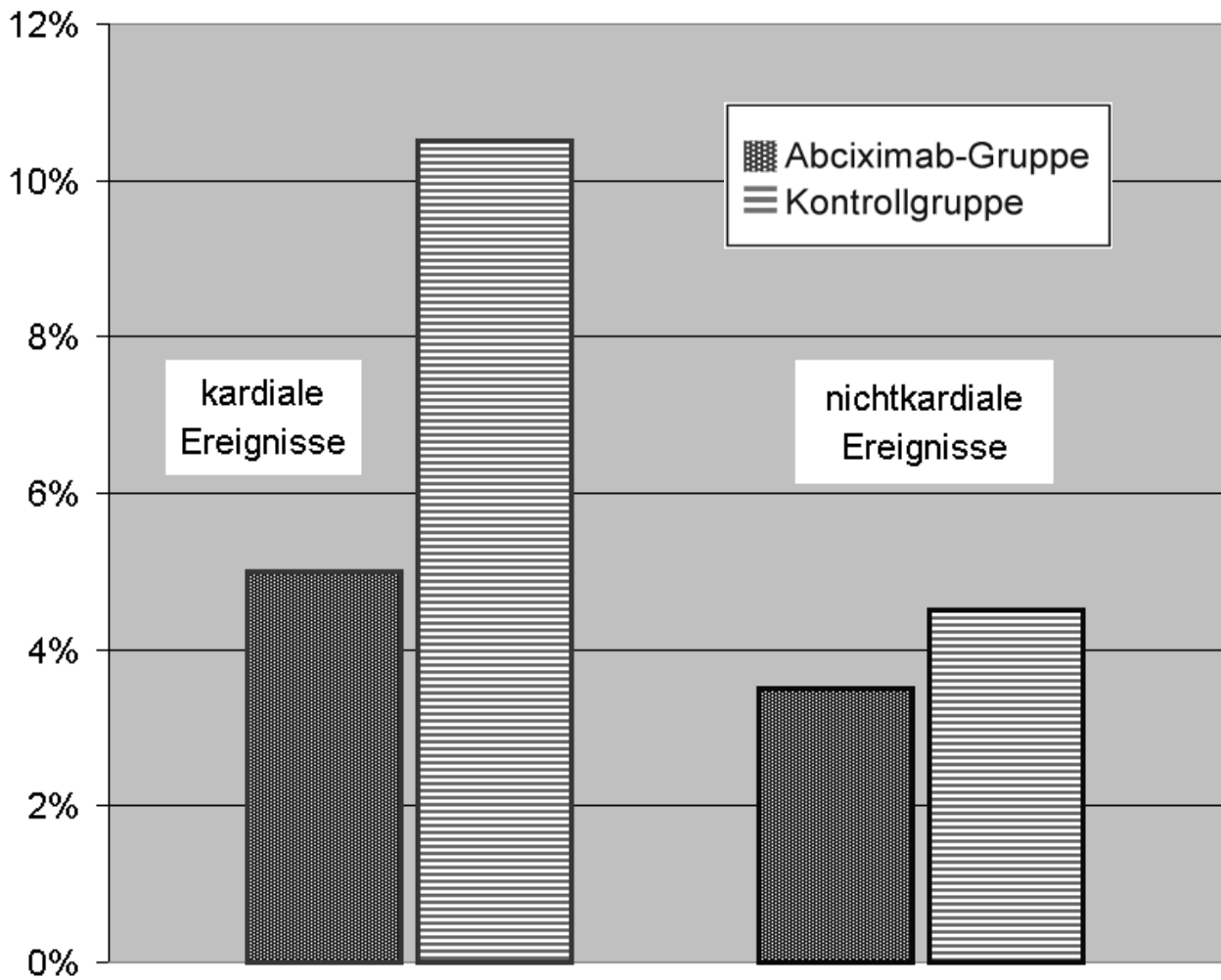
Angegeben ist die absolute Anzahl der Patienten und der prozentuale Anteil bezogen auf die zugehörige Studiengruppe.

**95 % - KI** = 95 % - Konfidenzintervall

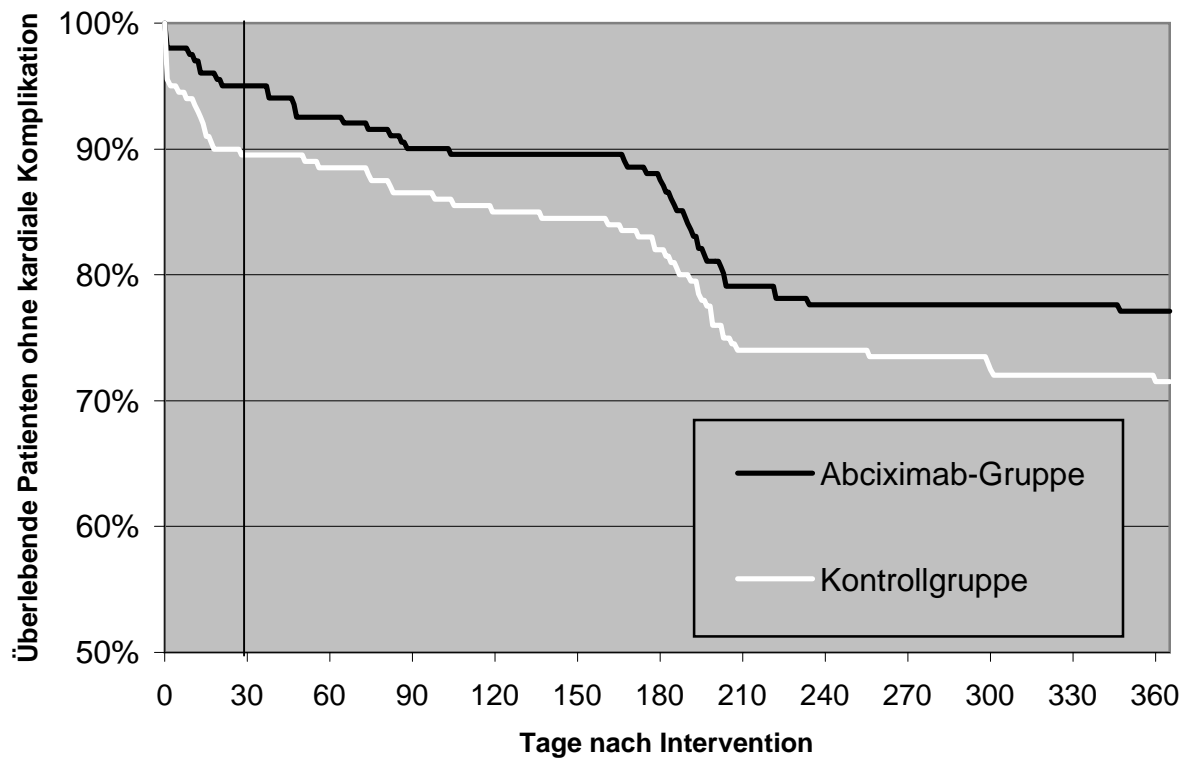
**PTCA** = perkutane transluminale coronare Angioplastie (= Ballondilatation)

**CABG** = coronary artery bypass graft surgery (= Bypassoperation der Koronararterien)

**Tabelle 2:** Komplikationen während der ersten 30 Tage nach Intervention



**Abbildung 1:** Ereignisse 30 Tage nach Intervention



**Abbildung 2:**

Prozentualer Anteil der überlebenden Patienten ohne Komplikationen wie Reinfarkt oder Revaskularisation des gestenteten Segments in beiden Studiengruppen im Verlauf eines Jahres nach Intervention.

## **Restenosierung nach klinischen und angiographischen Kriterien**

Sowohl Eigenschaften der Läsionen als auch die technischen Details und die Ergebnisse der Stentimplantationen waren in beiden Gruppen vergleichbar (Tabelle 1 und Tabelle 3). Insbesondere die Merkmale postinterventioneller MLD und akuter Lumengewinn waren in beiden Gruppen im wesentlichen gleichverteilt. Von den 397 Patienten mit primär erfolgreicher Intervention kamen 31 nicht für die angiographische Kontrolle nach 6 Monaten in Frage, da sie innerhalb der ersten 30 Tage nach Intervention ein kardiales Ereignis erlitten. Jeweils 5 Patienten beider Gruppen verstarben nach dem 30. postinterventionellen Tag aber vor dem angesetzten Termin zur Re-Angiographie. Vierundsechzig der für die angiographische Kontrolle nach 6 Monaten in Frage kommenden Patienten lehnten dieses ab. So wurde schließlich bei 80 % (292/366) der betroffenen Patienten die geplante angiographische Kontrolle durchgeführt. Weder bezogen auf die Häufigkeit der angiographischen Kontrolle, noch bezogen auf die den fehlenden Re-Angiographien zu Grunde liegenden Ursachen bestand zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied ( $p > 0,7$  bzw.  $p > 0,6$ ). Auch der Median des Zeitintervalls zwischen Intervention und angiographischer Kontrolle nach 6 Monaten war mit 194 Tagen in der Abciximab-Gruppe und mit 193 Tagen in der Kontrollgruppe vergleichbar ( $p = 0,75$ ).

Zum Zeitpunkt der angiographischen Kontrolle nach 6 Monaten zeigte keines der angiographischen Restenose-Kriterien einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen (Abbildung 4, Abbildung 5 und Tabelle 3). Insbesondere der primäre Endpunkt später Lumenverlust war in beiden Gruppen ähnlich. Das 95%-Konfidenzintervall für den Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich des späten Lumenverlustes reichte von einer relativen Verbesserung durch Abciximab um 5 % (absolut 0,06 mm) bis zu einer Verschlechterung um 27 % (absolut 0,31 mm). Auch bezüglich Verlustindex, Nettogewinn und MLD zum Zeitpunkt der Kontrolle unterschieden sich beide Gruppen kaum voneinander. Insbesondere die Restenose-rate war mit 31,1 % in der Abciximab-Gruppe und 30,6 % in der Kontrollgruppe annähernd gleich.

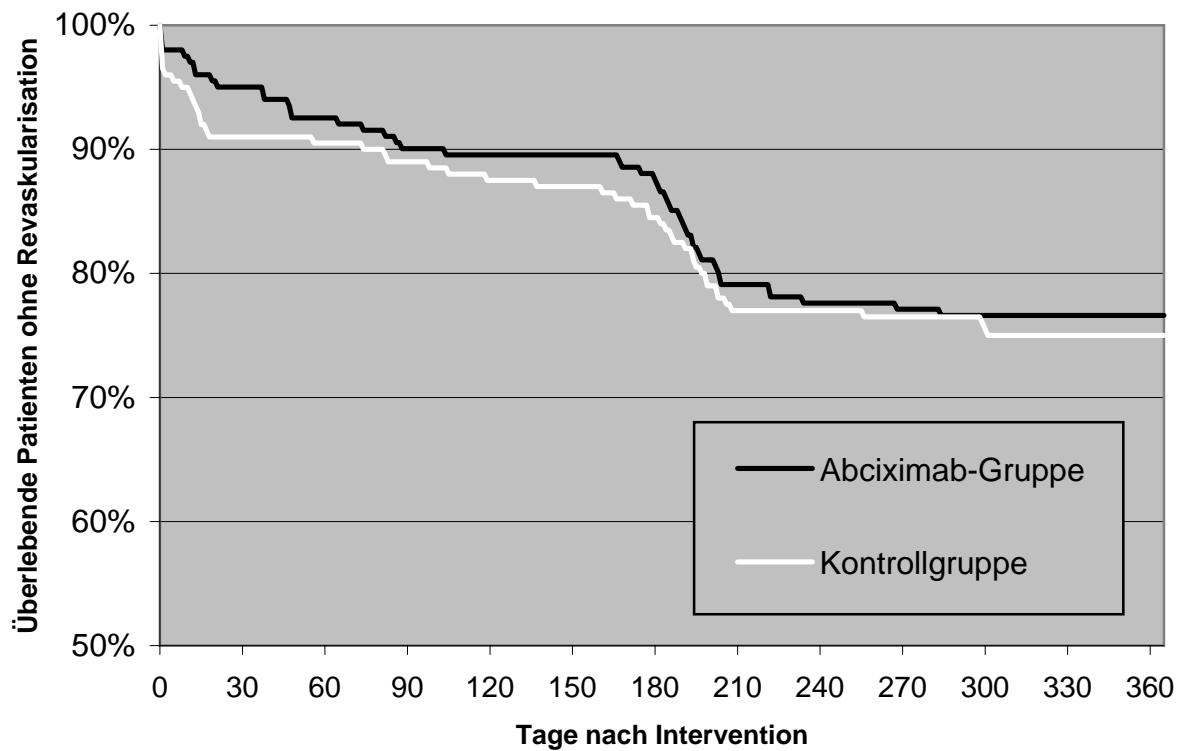
Auch die Rate der Überlebenden ohne Revaskularisation des gestenteten Segmentes war bis zur Kontrolle nach einem Jahr in beiden Gruppen kaum unterschiedlich (Abbildung 3). Nach einem Jahr hatten sich 22,0 % der Abciximab-Gruppe und 24,9 % der Kontrollgruppe einer Revaskularisation des gestenteten Segmentes unterzogen.

	<b>Abciximab-Gruppe</b> n=201	<b>Kontrollgruppe</b> n=200	<b>P</b>
<b>Gefäßdurchmesser in mm</b>	3,14 ±0,49	3,13 ±0,51	0,98
<b>Vor Stentimplantation</b>			
MLD in mm	0,26 ±0,39	0,28 ±0,41	0,69
Stenosierung des Gefäßdurchmessers in %	91,2 ±12,6	91,1 ±12,5	0,92
Ballon / Gefäß - Verhältnis	1,07 ±0,09	1,07 ±0,09	0,99
Ballon-Druck in atm	14,4 ±3,0	13,9 ±3,0	0,12
<b>Nach Stentimplantation</b>			
MLD in mm	3,04 ±0,47	3,04 ±0,47	0,98
Stenosierung des Gefäßdurchmessers in %	5,10 ±6,80	5,10 ±7,60	0,99
Länge des gestenteten Gefäßabschnitts in mm	24,7 ±16,4	22,5 ±12,3	0,19
Anzahl verwendeter Stents	1,96 ±1,23	1,94 ±1,16	0,88
<b>Zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung</b>			
MLD in mm	1,77 ±0,92	1,82 ±0,86	0,65
Stenosierung des Gefäßdurchmessers in %	43,3 ±27,6	41,8 ±24,7	0,63
Restenoserate in %	31,1 (23,6 - 38,5)	30,6 (23,0 - 38,1)	0,92
akuter Lumengewinn in mm	2,77 ±0,62	2,75 ±0,61	0,78
später Lumenverlust in mm	1,26 ±0,85	1,21 ±0,74	0,61
Nettogewinn in mm	1,51 ±0,94	1,54 ±0,96	0,80
Verlustindex	0,47 ±0,31	0,46 ±0,31	0,90

Die Restenoserate ist angegeben als prozentualer Patientenanteil bezogen auf die zugehörige Studiengruppe, in Klammern das 95%-Konfidenzintervall; alle übrigen Werte sind angegeben als Mittelwert ±Standardabweichung.

<b>MLD</b>	= minimaler Lumen-Durchmesser
<b>akuter Lumengewinn</b>	= Differenz zwischen post-interventionellem MLD und prae-interventionellem MLD
<b>später Lumenverlust</b>	= Differenz zwischen post-interventionellem MLD und MLD zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung
<b>Nettogewinn</b>	= Differenz zwischen MLD zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung und prae-interventionellem MLD
<b>Verlustindex</b>	= Verhältnis von spätem Lumenverlust zu akutem Lumengewinn
<b>Restenose</b>	= Stenosierung des Gefäßdurchmessers um mehr als 50 %

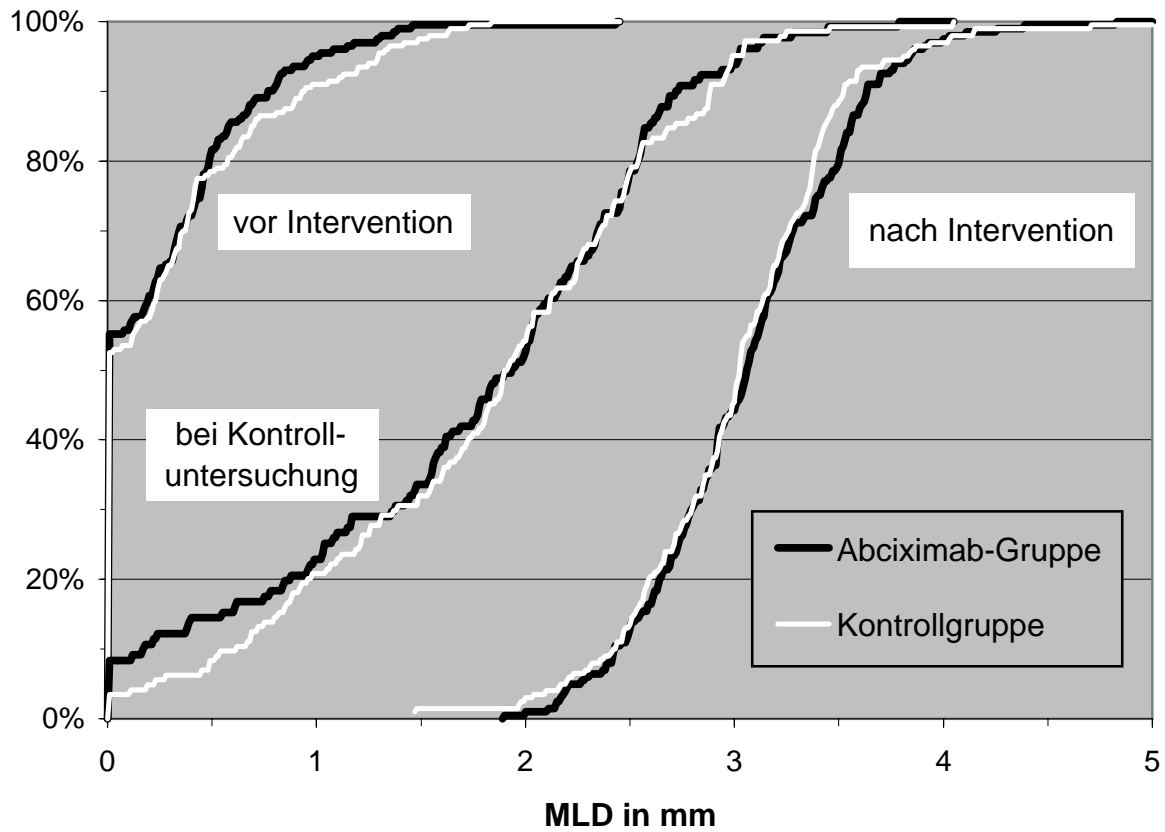
**Tabelle 3:** Ergebnisse der quantitativen Angiographie



**Abbildung 3:**

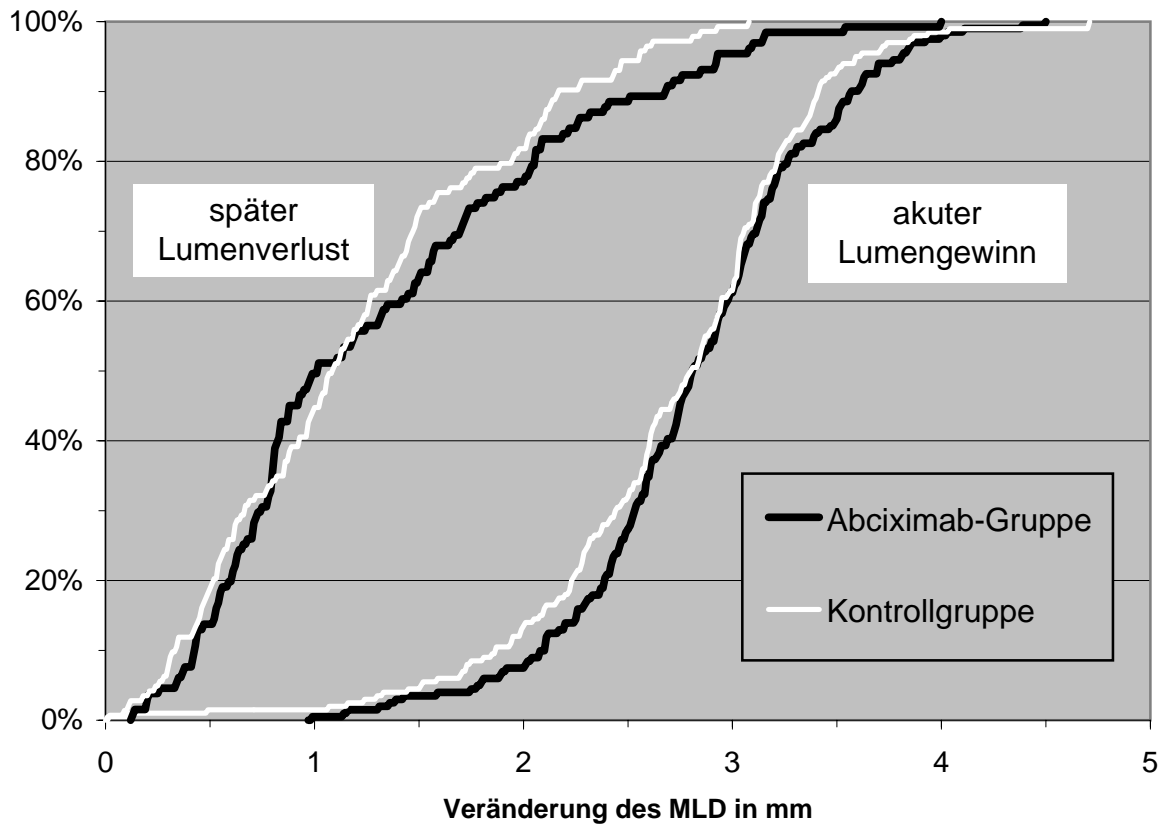
Prozentualer Anteil der überlebenden Patienten in den beiden Studiengruppen ohne Revaskularisation des gestenteten Segments im Verlauf eines Jahres nach Intervention.





**Abbildung 4:**

Kumulative Verteilung des MLD (= minimaler Lumen-Durchmesser) für beide Studiengruppen vor Intervention, unmittelbar nach Intervention und zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten.



**Abbildung 5:**

Kumulative Verteilung der Veränderung des MLD (= minimaler Lumen-Durchmesser) für beide Studiengruppen.

Akuter Lumengewinn ist die Differenz zwischen MLD nach Intervention und vor Intervention.

Später Lumenverlust ist die Differenz zwischen post-interventionellem MLD und MLD zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten.

## Diskussion

### **Nutzen einer Abciximab-Therapie nach Stentimplantation im akuten Myokardinfarkt**

Diese Studie war die erste prospektive, randomisierte Untersuchung über die Wirkung von Abciximab auf das klinische Ergebnis und die Entwicklung von Restenosen nach Stentimplantation im akuten Myokardinfarkt. Verglichen mit der herkömmlichen Heparin-Therapie senkte Abciximab das Risiko kardialer Komplikationen während der ersten 30 Tage nach Stentimplantation um mehr als die Hälfte. Das entsprach einer absoluten Reduzierung der Komplikationsrate in der Akutphase um 5,5 %. Diese Reduzierung der Komplikationsrate bleibt über mindestens ein Jahr bestehen, verliert jedoch ihre statistische Signifikanz. Entgegen der Studienhypothese konnte somit kein positiver Langzeiteffekt durch Hemmung der Restenosebildung durch Abciximab nachgewiesen werden. Die Revaskularisationsrate wurde nicht von der Therapieform beeinflusst und lag im Mittel bei 23 %.

Auch die übrigen angiographischen Kriterien konnten bezüglich Neointimabildung keinen Vorteil von Abciximab gegenüber der konventionellen Therapie nachweisen. Ferner war die angiographische Restenoserate nicht signifikant verschieden in beiden Gruppen.

### **Nutzen einer Abciximab-Therapie während der Akutphase nach Stentimplantation im akuten Myokardinfarkt**

Für die Akutphase zeigt die Studie einen bedeutenden Beitrag von Abciximab zur effektiven interventionellen Therapie eines akuten Myokardinfarkts. Obwohl die Studie nicht darauf angelegt war statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Wirkung von Abciximab auf die einzelnen klinischen Studienendpunkte darzustellen, legt sie die Vermutung nahe, dass alle Arten kardialer Komplikationen in gleichem Maße reduziert werden. Besonders auffallend ist die absolute Reduzierung der Todesrate durch Abciximab um 2,5 %. Die positiven Folgen von Abciximab können dadurch erklärt werden, dass sowohl die Offenheit der großen Gefäße als auch die Mikrozirkulation günstig beeinflusst werden<sup>60</sup>.

In einer früheren Studie zur Stentimplantation im Myokardinfarkt<sup>60</sup> zeigte sich nach Abciximab-Therapie im Vergleich zur konventionellen Therapie eine Verbesserung der koronaren mikrovaskulären Reperfusion unter Abciximab, die auch mit einer schnelleren Erholung der Kontraktionsfähigkeit des geschädigten Myokardareals einherging. Die diesem Effekt zu Grunde liegenden Mechanismen sind wohl eine verminderte distale Embolisation von thrombozytären Konglomeraten sowie eine Inhibierung der direkten Interaktion von Thrombozyten mit dem reperfundierten Endothel durch Abciximab<sup>26 11 84 21 59</sup>.

In dieser Studie wurde der Effekt von Abciximab an einem Kollektiv getestet, welches das gesamte Spektrum der Patienten widerspiegelt, die mit akutem Myokardinfarkt innerhalb von 48 Stunden nach Schmerzbeginn in ein Krankenhaus der Maximalversorgung eingeliefert werden. Die Studie erfasste sowohl Patienten mit frischem transmuralem Myokardinfarkt innerhalb der ersten 12 Stunden als auch solche mit nichttransmuralem Myokardinfarkt. Es wurden auch Patienten mit mehr als 12 Stunden persistierender Angina pectoris eingeschlossen sowie solche, bei denen bereits eine Thrombolysetherapie erfolglos durchgeführt wurde. So konnte ein positiver Effekt von Abciximab auf das klinische Ergebnis der ersten 30 Tage in einem sehr breiten Spektrum von Infarktpatienten nachgewiesen werden.

Die Reduktion des relativen Risikos durch Abciximab um 53 % während der akuten Phase nach Stentimplantation im akuten Myokardinfarkt ist ähnlich sowohl der 49%-Risiko-Reduktion, die für reine PTCA in akutem Myokardinfarkt ermittelt wurde<sup>6</sup> als auch der 51%-Risiko-Reduktion, die für Stentimplantation ohne akuten Myokardinfarkt ermittelt wurde<sup>19</sup>. Dieser beständige Effekt von Abciximab unterstützt die These, dass der Nutzen einer Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor-Blockade in der interventionellen Kardiologie nicht auf eine bestimmte Technik oder ein bestimmtes Koronarsyndrom beschränkt ist.

### **Fehlende Wirkung von Abciximab auf die angiographische und klinische Restenosierung**

Bisher gab es noch keine randomisierte Untersuchung über die Wirkung von Abciximab auf das klinische Ergebnis und die Entwicklung von Restenosen nach

Stentimplantation im akuten Myokardinfarkt. Diese Studie zeigt erstmals, dass Abciximab in Koronargefäßverschlüssen mit Nachweis von Thromben, wie man sie in der Situation des akuten Myokardinfarktes typischerweise findet, die Bildung von Neointima nicht reduziert.

Die Ergebnisse der angiographischen Substudie der EPISTENT-Studie legten die Grundlage für die Vermutung, dass gerade bei Patienten aus Hochrisiko-Untergruppen die angiographische Restenoserate durch Abciximab-Therapie auf Grund der Hemmung der Neointimabildung reduziert werden kann. Besonders Diabetiker nämlich profitierten in der EPISTENT-Studie von einer Abciximab-Therapie. Bei ihnen war die Revaskularisationsrate in dem mit Stent versorgten Gefäßabschnitt nach 6 Monaten signifikant geringer als in der Kontrollgruppe. Bei Stoffwechselgesunden trat dieser Effekt nicht in Erscheinung<sup>91</sup>. Basierend auch auf tierexperimentellen Studien<sup>48 95 76</sup> entstand die Hypothese, dass Koronargefäßverschlüsse mit Thromben, wie in der Situation des akuten Myokardinfarktes, eine weitere Hochrisikokonstellation darstellen könnten, in der die Patienten von einer Abciximab-Therapie profitieren.

Verglichen mit anderen aktuellen, angiographischen Studien über Stentimplantationen bei Patienten ohne akuten Myokardinfarkt, findet man in dieser Studie eine höhere Restenosierung. In den Studien ERASER, EPISTENT und BENESTENT II<sup>91 20 82</sup> war der mittlere späte Lumenverlust mit 0,63 – 0,80 mm deutlich geringer als in dieser Studie mit 1,25 mm. Entsprechend ist auch die Restenoserate mit 32 % höher, als in Studien zur Stentimplantation bei Patienten ohne akuten Myokardinfarkt<sup>20 44 19 82</sup>. Diese Beobachtungen stützen die These, dass Patienten im akuten Myokardinfarkt eine Hochrisikogruppe für Restenosen im Stentbereich darstellen. Dennoch konnte diese Studie keine vorteilhafte Wirkung von Abciximab auf die Restenosierung nachweisen. Übereinstimmend mit den Ergebnissen der EPISTENT-Studie und der ERASER-Studie konnte auch diese Studie anhand des späten Lumenverlustes – des primären Studienendpunktes – keine Reduzierung der Restenoserate durch Reduktion der Neointimabildung nachweisen. Auch hinsichtlich anderer Kriterien für Neointimabildung fand sich, wie in der ERASER-Studie, keine signifikante Überlegenheit einer Abciximab-Therapie gegenüber der konventionellen Therapie. Zusätzlich wurden die angiographischen Ergebnisse dadurch bestätigt, dass

die Rate der Revaskularisationen im mit Stent versorgten Gefäßabschnitt zur Kontrolle nach einem Jahr in beiden Gruppen nahezu gleich war.

Im Widerspruch zur EPISTENT-Studie; aber in Übereinstimmung mit der ERASER-Studie ermittelte unsere Studie keinen verbesserten Nettogewinn (der zum Zeitpunkt der Kontrolle noch bestehende Gewinn an Lumendurchmesser) in der Abciximab-Gruppe. Es war in unserer Studie im Gegensatz zur EPISTENT-Studie keine Tendenz zu höherem akuten Lumengewinn (der unmittelbar nach Intervention bestehende Gewinn an Lumendurchmesser) und geringerem spätem Lumenverlust (der Verlust an Lumendurchmesser in der Zeit zwischen Intervention und Kontrolle) nachweisbar. Dies ist jedoch nicht auf eine geringere Teststärke zurückzuführen, denn die nichtsignifikanten Tendenzen unserer Studie sprechen eher für günstigere Resultate in der Kontrollgruppe. Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse dieser angiographischen Studien über Abciximab ist der geringere Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus in unserer und der ERASER-Studie verglichen mit der EPISTENT-Studie.

### **Mögliche Limitationen der Studie**

Die Tatsache, dass die behandelnden Ärzte über die Art der verabreichten Therapie informiert waren, die Studie somit also nicht doppelblind durchgeführt wurde, stellt einen möglichen Schwachpunkt dar. Die angiographische Auswertung jedoch wurde von Mitarbeitern durchgeführt, denen nicht bekannt war, welcher Studiengruppe der jeweilige Patient angehört. Systematische Verzerrungen bei der Bewertung des primären Studienendpunktes später Lumenverlust sind somit ausgeschlossen. Durch eine klare Definition der Kriterien für die klinischen Endpunkte und durch eindeutige Festlegung der Indikationen für eine Revaskularisation wurde auch die systematische Abweichung bei der Beurteilung des klinischen Ergebnisses minimiert.

Einige Patienten kamen für eine angiographische Kontrolle nicht in Frage, da zuvor schon ein klinischer Endpunkt eingetreten war. Eine unterschiedliche Wirkung der beiden Therapieschemata auf den klinischen Verlauf könnte somit dazu führen, dass in einem Therapiearm in der Gruppe der Patienten, die sich einer Re-Angiographie unterziehen, Hochrisikopatienten unterrepräsentiert sind. Dadurch wäre ein systematischer Fehler im angiographischen Ergebnis denkbar. Im gesamten Studienzeitraum waren jedoch die Raten klinischer Komplikationen in beiden Gruppen

nicht signifikant unterschiedlich, so dass diese Fehlerquelle ausgeschlossen werden kann.

Bei einigen Patienten, die für eine angiographische Kontrolle in Frage kamen, konnte diese nicht durchgeführt werden. Dieses Problem jedoch betraf beide Studiengruppen in gleichem Maße.

Frühere Studien haben gezeigt, dass mit einem Re-Angiographie-Anteil ab 80 % eine zuverlässige Abschätzung der Restenoserate möglich ist. Dieser Anteil liegt in unserer Studie bei insgesamt 80 % und war zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

14 Patienten der Kontrollgruppe mussten die Operateure Abciximab verabreichen, um ein Scheitern der Intervention abzuwenden. Diese Therapiewechsel könnten den beobachteten positiven Effekt von Abciximab abgeschwächt haben. Da die nichtsignifikanten Tendenzen unserer Studie bezüglich der Restenoserate ohnehin eher für günstigere Effekte in der Kontrollgruppe sprechen, hätten die Therapiewechsel eine geringere Restenoserate in der Abciximab-Gruppe nicht verdecken können.

## **Schlussfolgerungen**

Die Autoren der RAPPORT-Studie zur Glykoprotein IIB/IIIa Rezeptor-Blockade nach PTCA bei akutem Myokardinfarkt kamen zu dem Schluss, dass die GP IIB/IIIa Rezeptor-Blockade insbesondere für die Patienten geeignet sei, die nicht für eine Stentimplantation in Frage kommen<sup>6</sup>. Unsere Studie erweitert diese Aussage, indem sie zeigt, dass der Nutzen einer Abciximab-Therapie Patienten nach Stentimplantation mindestens ebenso zugute kommt wie nach reiner PTCA. Die Komplikationsrate innerhalb der ersten 30 Tage wurde durch Abciximab um 53 % gesenkt. Ein zusätzlicher Einfluss auf die langfristige Restenosierung konnte zwar nicht nachgewiesen werden, jedoch blieb der positive Effekt der ersten 30 Tage auch darüber hinaus erhalten, wenngleich er dann aber statistisch nicht mehr signifikant war.

Grundsätzlich bestärkt diese Studie das Konzept, dass Stents und Glykoprotein IIB/IIIa Rezeptor-Blockade im akuten Myokardinfarkt synergistisch wirken. Wie bereits die Zwolle-Gruppe und die PAMI-Gruppe<sup>88 87</sup> gezeigt haben, verbessern Stents das klinische Ergebnis nach 6 Monaten im Vergleich zur alleinigen PTCA, indem sie die Rate der Revaskularisationen im betroffenen Gefäßabschnitt verringern. Jedoch hatten Stents in diesen Studien keinen günstigen Effekt auf die Rate früher Komplikationen und verringerten sogar die Erfolgsaussichten für eine optimale frühe Reperfusion (sog. TIMI Grad 3 Fluss).

Diese Studie zeigt, dass Abciximab verglichen mit konventioneller Therapie nach Stentimplantation im akutem Myokardinfarkt nicht nur die Reperfusion des Myokards verbessert<sup>60</sup>, sondern sich außerdem positiv auf das klinische 30-Tages-Ergebnis auswirkt. Die Stärken der Stentimplantation mit denen der Glykoprotein IIB/IIIa Rezeptor-Blockade im akuten Myokardinfarkt zu kombinieren, stellt somit eine hocheffektive Strategie zur myokardialen Reperfusion dar.



## **Zusammenfassung**

Ziel dieser Studie war es, den Effekt einer Abciximab-Therapie auf die angiographische Restenosierung und auf das klinische Ergebnis nach Koronarstent-Implantation im akuten Myokardinfarkt zu untersuchen.

Basierend auf Erkenntnissen zur Pharmakodynamik von Abciximab einerseits und den Ergebnissen klinischer Studien zur Anwendung bei Koronarinterventionen andererseits, entstand die Hypothese, Abciximab könne durch Inhibierung der Neointima-Formation die Restenosierung nach Stentimplantation vermindern. Da Thromben enthaltende Koronargefäßverschlüsse, wie in der Situation des akuten Myokardinfarktes, besonders zu Restenosierung neigen, lag die Vermutung nahe, dass die Wirkung von Abciximab in dieser Konstellation besonders deutlich ist.

Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die innerhalb 48 Stunden nach Schmerzbeginn mit einer Stentimplantation versorgt wurden, erhielten randomisiert entweder Heparin in üblicher Dosis oder Abciximab plus Heparin in reduzierter Dosis. Von den 401 in die Studie aufgenommenen Patienten kamen 366 für eine angiographische Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten in Frage, da sie kein kardiales Ereignis innerhalb der ersten 30 Tage erlitten hatten. Bei 80 % dieser Patienten wurde eine angiographische Kontrolluntersuchung durchgeführt.

Nach 30 Tagen wurde der kombinierte klinische Endpunkt (Tod, Reinfarkt, Revaskularisation des mit Stent versorgten Gefäßabschnittes) von 5 % der Patienten der Abciximab-Gruppe und 10,5 % der Kontrollgruppe erreicht. Auch nach einem Jahr war der absolute Unterschied noch 5,7 %, jedoch statistisch nicht mehr signifikant. Der primäre Studienendpunkt später Lumenverlust berechnete sich auf  $1,26 \pm 0,85$  mm in der Abciximab-Gruppe und  $1,21 \pm 0,74$  mm in der Kontrollgruppe. Die angiographische Restenoserate betrug 31,1 % bzw. 30,6 %.

Nach Stentimplantation im akuten Myokardinfarkt konnte Abciximab die Rate schwerer kardialer Ereignisse innerhalb der ersten 30 Tage nach Intervention signifikant reduzieren. Nach einem Jahr konnte weder ein zusätzlicher langfristiger Effekt auf die Revaskularisationsrate noch auf die angiographische Restenoserate nachgewiesen werden.

## Abkürzungen und Definitionen

<b>Akuter Lumengewinn</b>	Differenz zwischen postinterventionellem MLD und präinterventionellem MLD
<b>CABG</b>	coronary artery bypass graft surgery (= Bypassoperation der Koronararterien)
<b>EPISTENT</b>	Evaluation of I Ib/IIIa platelet inhibition for stenting
<b>ERASER</b>	Evaluation of ReoPro and stenting to eliminate restenosis
<b>GP I Ib/IIIa</b>	Glykoprotein I Ib/IIIa
<b>MLD</b>	minimaler Lumendurchmesser
<b>Nettogewinn</b>	Differenz zwischen MLD zum Zeitpunkt der Kontrolle und präinterventionellem MLD
<b>PAMI</b>	Primary Angioplasty in Myocardial Infarction
<b>PDGF</b>	platelet derived growth factor
<b>PTCA</b>	perkutane transluminale coronare Angioplastie (= Ballondilatation)
<b>RAPPORT</b>	ReoPro in acute myocardial infarction, primary PTCA, organisation, randomized trial
<b>RCA</b>	Rechte Koronararterie
<b>RCx</b>	Ramus circumflexus der linken Koronararterie
<b>Restenose</b>	Stenosierung des Gefäßdurchmessers um mehr als 50 %
<b>RIVA</b>	Ramus interventricularis anterior
<b>später Lumenverlust</b>	Differenz zwischen postinterventionellem MLD und MLD zum Zeitpunkt der Kontrolle
<b>TIMI</b>	thrombolysis in myocardial infarction
<b>Verlustindex</b>	Verhältnis von spätem Lumenverlust zu akutem Lumengewinn

## Literatur

- 1) Alfonso F, Rodriguez P, Phillips P, Goicolea J, Hernandez R, Perez-Vizcayno MJ, Fernandez-Ortiz A, Segovia J, Banuelos C, Aragoncillo P, Macaya C. Clinical and angiographic implications of coronary stenting in thrombus-containing lesions. *J Am Coll Cardiol*, 1997; 29:725-733.
- 2) Axel DI, Riessen R, Athanasiadis A, Runge H, Koveker G, Karsch KR. Growth factor expression of human arterial smooth muscle cells and endothelial cells in a transfilter coculture system. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29:2967–2978.
- 3) Bennett JS. Structural biology of glycoprotein IIb-IIIa. *Trends Cardiovasc Med* 1996; 6:31–36.
- 4) Bertrand M, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H, Vrolix M, Missault L, Chierchia S, Casaccia M, Niccoli L, Oto A. Full anticoagulation versus ticlopidine plus aspirin after stent implantation: a randomized multicenter European study: The FANTASTIC trial. *Circulation*. 1996;94 (suppl. I):I-685.
- 5) Breddin HK. Klinische Bedeutung von Thrombozyten-funktionshemmern. *Hämostaseologie* 2000; 4:178-184
- 6) Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, Katz S, George BS, Jones AA, Cohen ED, Gainey PC, White HJ, Cheek HB, Moses JW, Moliterno DJ, Effron MB, Topol EJ. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98:734–741.
- 7) Byzova TV, Rabbani R, D'Souza S, Plow EF. Role of integrin  $\alpha v \beta 3$  in vascular biology. *Thromb Haemost* 1998; 80:726–34.
- 8) CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abx cimab before and during intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349:1429–35.

- 9) Collier BS, Peerschke EI, Scudder LE, Sullivan CA. A murine monoclonal antibody that completely blocks the binding of fibrinogen to platelets produces a thrombasthenic-like state in normal platelets and binds to glycoproteins IIb and/or IIIa. *J Clin Invest.* 1983; 72:325-338.
- 10) Collier BS. Blockade of platelet GPIIb/IIIa receptors as an antithrombotic strategy. *Circulation.* 1995; 92:2373-2380.
- 11) Collier BS. GPIIb/IIIa antagonists: pathophysiologic and therapeutic insights from studies of c7E3 Fab. *Thromb Haemostas* 1997; 78:730-735.
- 12) Collier BS. Platelets and thrombolytic therapy. *N Engl J Med* 1990; 322:33-42.
- 13) Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, Gaglione A, Goldberg SL, Tobis JM. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation.* 1995; 91:1676-1688.
- 14) De Palma VA, Baierre B, Ford JW, Gott VL, Furuse A. Investigation of three surface properties of several metals and their relation to blood biocompatibility. *J Biomed Mater Res* 1972; 3:37-75.
- 15) Edelman ER, Rogers C. Hoop dreams: Stents without restenosis. *Circulation.* 1996; 94:1199-1202.
- 16) El Setiha M, el Gamal M, Koolen J, Pijls N, Bonnier H, Michels R. Coronary stenting for failed angioplasty in acute myocardial infarction. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1996; 39:149-154.
- 17) EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330:956-61.

- 18) EPILOG Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Blockade and Low-Dose Heparin during Percutaneous Coronary Revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336:1689–96.
- 19) EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998; 352:87–92.
- 20) ERASER Investigators. Acute platelet inhibition with abciximab does not reduce in-stent restenosis (ERASER study). *Circulation* 1999; 100:799–806.
- 21) Fan ST, Edgington TS. Integrin regulation of leukocyte inflammatory functions. CD11b/CD18 enhancement of the tumor necrosis factor-alpha responses of monocytes. *J Immunol* 1993; 150:2972-2980.
- 22) Faulds D, Sorkin EM. Abciximab (c7E3 Fab). *Drugs* 1994; 48:583-598
- 23) Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri S, Ricci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond D, Teirstein PS, Fish RD, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shaknovich A, Hirshfeld J, Bailey S, Ellis S, Rake R, Goldberg S. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1994; 331:496-501.
- 24) Garcia-Cantu E, Spaulding C, Corcos T, Hamda KB, Roussel L, Favereau X, Guerin Y, Chalet Y, Souffrant G, Guerin F. Stent implantation in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1996; 77:451-454.
- 25) Gawaz M, Loftus JC, Bajit ML, Frojmovic MM, Plow EF, Ginsberg MH. Ligand bridging mediates integrin (platelet GP IIb-IIIa) dependent homotypic and heterotypic cell-cell interactions. *J Clin Invest* 1991; 88:1128-1134.
- 26) Gawaz M, Neumann FJ, Dickfeld T, Reininger A, Adelsberger H, Gebhard A, Schömig A. Vitronectin receptor mediates platelet adhesion to the luminal aspect

- of endothelial cells. Implications for reperfusion in acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96:1809–1818.
- 27) Gawaz M, Neumann FJ, Ott I, May A, Rüdiger S, Schömig A. Changes in membrane glycoproteins of circulating platelets after coronary stent implantation. *Heart* 1996; 76:166-172.
- 28) Gawaz M, Ruf A, Neumann FJ, Pogatsa-Murray G, Dickfeld T, Zohlnhöfer D, Schömig A. Effect of glycoprotein IIb-IIIa receptor antagonism on platelet glycoproteins after coronary stent placement. *Thromb Hemostas* 1998; 80:994-1000.
- 29) Gershlick AH, Baron J. Dealing with in-stent restenosis. *Heart*. 1998; 79:319-323.
- 30) Gotendorst GR, Seppa HE, Kleinmann HK, Martin GR. Attachment of smooth muscle cells to collagen and their migration toward platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78:3669–3672.
- 31) Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A, Brodie BR, Madonna O, Eijgelshoven M, Lansky AJ, O'Neill WW, Morice MC. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341:1949–1956.
- 32) Hafner G, Swars H, Erbel R, Ehrenthal W, Rupprecht HJ, Lotz J, Meyer J, Prellwitz W. Monitoring prothrombin fragment 1 + 2 during initiation of oral anticoagulant therapy after intracoronary stenting. *Ann Hematol* 1992; 65:83-87.
- 33) Harrington RA, Kleiman NS, Kottke-Marchant K, Lincoff AM, Tcheng JE, Sigmon KN, Joseph D, Rios G, Trainor K, Rose D, Greenberg CS, Kitt MM, Topol EJ, Califf RM. Immediate and reversible platelet inhibition after intravenous administration

- of a peptide glycoprotein IIb/IIIa inhibitor during percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 1995; 76:1222–1227.
- 34) Haude M, Erbel R, Hatner G. Multizentrische Ergebnisse der koronaren Implantation von ballonexpandierbaren Palmaz-Schatz-Gefäßstützen. *Z Kardiol* 1993; 82:77-86.
- 35) Heuser, R.R., Breaking the barrier: stenting in acute myocardial infarction. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1994; 33:46.
- 36) Hoffmann R, Mintz G, Dussaillant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Griffin J, Leon MB. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1996; 94:1247-1254.
- 37) Hoffmann R, Mintz GS, Popma JJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Walsh C, Mackell P, Leon MB. Chronic arterial responses to stent implantation: a serial intravascular ultrasound analysis of Palmaz-Schatz stents in native coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28:1134-1139.
- 38) Hynes RO. Integrins: a family of cell surface receptors. *Cell* 1987; 48:549–50.
- 39) Jones JI, Prevette T, Gockermann A, Clemmons DR. Ligand occupancy of the alpha-V-beta3 integrin is necessary for smooth muscle cells to migrate in response to insulin-like growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:2482–2487.
- 40) Kaplan AV, Leung LL, Leung WH, Grant GW, Mc Dougall IR, Fischell TA. Roles of thrombin and platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa in platelet-subendothelial deposition after angioplasty in an ex vivo whole artery model. *Circulation* 1991; 84:1279-1288.
- 41) Karrillon GJ, Morice MC, Benveniste E, Bunouf P, Aubry P, Cattan S, Chevalier B, Commeau P, Cribier A, Eiferman C, Grollier G, Guerin Y, Henry M, Lefevre T, Livarek B, Louvard Y, Marco J, Makowski S, Monassier JP, Pernes JM, Rioux P,

- Spaulding C, Zemour G. Intracoronary stent implantation without ultrasound guidance and with replacement of conventional anticoagulation by antiplatelet therapy. 30-day clinical outcome of the French Multicenter Registry. *Circulation*. 1996; 94:1519-1527.
- 42) Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, Wehinger A, Hausleiter J, Walter H, Neumann FJ. Predictive Factors of Restenosis After Coronary Stent Placement. *J Am Coll Card* 1997; 30:1428-1436
- 43) Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Schühlen H, Wilhelm M, Dirschinger J. Interlesion dependence of the risk for restenosis in patients with coronary stent placement in multiple lesions. *Circulation*. 1998; 97:2396-2401.
- 44) Kastrati A, Schühlen H, Hausleiter J, Walter H, Zitzmann-Roth E, Hadamitzky M, Elezi S, Ulm K, Dirschinger J, Neumann FJ, Schömig A. Restenosis after coronary stent placement and randomization to a four-week combined antiplatelet or anticoagulant therapy: six-month angiographic follow-up of the intracoronary stenting and antithrombotic regimen (ISAR) trial. *Circulation*. 1997; 96:462-467.
- 45) Katz S; Green SJ; Kaplan BM; Chepurko L; Goldner BG; Ong L, Nonrandomized comparison between stent deployment and percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 2000; 139: 1 Pt 1, 44-51
- 46) Kereiakes DJ, Kleiman NS, Ambrose J, Cohen M, Rodriguez S, Palabrica T, Herrmann HC, Sutton JM, Weaver WD, McKee DB, Fitzpatrick V, Sax FL. Randomized, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study of tirofiban (MK-383) platelet IIb/IIIa blockade in high risk patients undergoing coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:536 –542.
- 47) Kimura T, Yokoi H, Nakagawa Y, Tamura T, Kaburagi S, Sawada Y, Sato Y, Yokoi H, Hamasaki N, Nosaka H, Nobuyoshi M. Three-year follow-up after implantation of metallic coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 1996; 334:561-6.



- 48) Le Breton H, Plow EF, Topol EJ. Role of platelets in restenosis after percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1643-1651.
- 49) Lefkovits J, Plow EF, Topol EJ (1995) Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med* 332:1553-1559.
- 50) Leon MB, Baim DS, Gordon P, Giambartolomei A, Williams DO, Diver DJ, Senerchia C, Fitzpatrick M, Popma JJ, Kuntz RE. Clinical and angiographic results from the stent anticoagulation regimen study (STARS). *Circulation*. 1996; 94 (suppl. I):I-685.
- 51) Leon MB, Popma JJ, Mintz GS, Pichard AD, Satler LF, Kent KM. An overview of US coronary stent trials. *Semin Interv Cardiol*. 1996; 1:247-254.
- 52) Maass D, Zollikofer CL, Largiader F, Senning A. Radiological follow-up of transluminally inserted vascular endoprostheses: an experimental study using expanding spirals. *Radiology* 1984; 152:659-663.
- 53) Mak KH, Belli G, Ellis S, Moliterno D. Subacute stent thrombosis: evolving issues and current concepts. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27:494-503.
- 54) Maruyama I, Shigeta K. Regulation of the endothelial function by thrombomodulin and/or thrombin receptor. *Rinsho Ketsueki* 1994; 35:234-7.
- 55) McNamara CA, Sarembock IJ, Gimple LW, Fenton JW 2nd, Coughlin SR, Owens GK. Thrombin stimulates proliferation of cultured rat aortic smooth muscle cell by a proteolytically activated receptor. *J Clin Invest* 1993;91:94 -8.
- 56) Meloni FJ, Schmaier AH. Low molecular weight kininogen binds to platelets to modulate thrombin-induced platelet activation. *J Biol Chem* 1991; 266:6786-6794.
- 57) Montrucchio G, Bergerone S, Bussolino F, Alloatti G, Silvestro L, Lupia E, Cravetto A, Di Leo M, Emanuelli G, Camussi G. Streptokinase induces

intravascular release of platelet-activating factor in patients with acute myocardial infarction and stimulates its synthesis by cultured human endothelial cells. *Circulation* 1993; 88:1476-1483.

- 58) Mudra H, Regar E, Klauss V, Werner F, Henneke KH, Sbarouni E, Theisen K. Serial follow-up after optimized ultrasound-guided deployment of Palmaz-Schatz stents. In-stent neointimal proliferation without significant reference segment response. *Circulation*. 1997; 95:363-370.
- 59) Murphy JF, Bordet JC, Wyler B, Rissoan MC, Chomarat P, Defrance T, Miosec P, Mc Gregor JL. The vitronectin receptor (alpha v beta 3 ) is implicated, in cooperation with P-selectin and platelet-activating factor, in the adhesion of monocytes to activated endothelial cells. *Biochem J* 1994; 304:537–542.
- 60) Neumann FJ, Blasini R, Schmitt C, Alt E, Dirschinger J, Gawaz M, Kastrati A, Schömig A. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98:2695–701.
- 61) Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, Puchner G, Schömig A. Neutrophil and platelet activation at balloon-injured coronary artery plaque in patients undergoing angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:819-24.
- 62) Neumann FJ, Schömig A. Stent anticoagulation and technique. In: Topol EJ, ed. *Textbook of Interventional Cardiology*. 3rd edition ed. Philadelphia, London, Tokyo: Saunders; 1998.
- 63) Neumann FJ, Walter H, Richardt G, Schmitt C, Schömig A. Coronary Palmaz-Schatz stent implantation in acute myocardial infarction. *Heart*, 1996; 75:121-126.
- 64) Panda D, Kundu GC, Lee BI, Peri A, Fohl D, Chackalaparampil I, Mukherjee BB, Li XD, Mukherjee DC, Seides S, Rosenberg J, Stark K, Mukherjee AB. Potential roles of osteopontin and alphav beta3 integrin in the development of coronary

- artery restenosis after angioplasty. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94:9308–9313.
- 65) Plow EF, D'Souza SE, Ginsberg MH. Ligand binding to GP IIb/IIIa: a status report. *Sem Thromb Haemost* 1992; 18:324–32.
- 66) Rogers C, Edelman ER, Simon DI. A mAb to the  $\beta_2$ -leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18) reduces intimal thickening after angioplasty or stent implantation in rabbits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:10134–10139.
- 67) Roubin GS, Agrawal SK, Dean LS, What are the predictors of acute complications following coronary artery stenting? Single institutional experience. *J Am Coll Cardiol*, 1991; 17(suppl. A):281A.
- 68) Rousseau H, Puel J, Joffre F, Sigwart U, Duboucher C, Imbert C, Knight C, Kropf L, Wallsten H. Self-expanding endovascular prosthesis: an experimental study. *Radiology* 1987; 164:709-714.
- 69) Saito S, Hosokawa FG, Kim K, Tanaka S, Miyake S. Primary stent implantation without coumadin in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 1996; 28:74-81.
- 70) Schatz RA, Palmaz JC, Tio FO, Garcia F, Garcia O, Reuter SR. Balloon-expandable intracoronary stents in the adult dog. *Circulation* 1987; 76:450-457.
- 71) Schömig A, Kastrati A, Mudra H, Blasini R, Schühlen H, Klauss V, Richardt G, Neumann FJ. Four-year experience with Palmaz-Schatz stenting in coronary angioplasty complicated by dissection with threatened or present vessel closure. *Circulation*. 1994; 90:2716-2724.
- 72) Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 1996; 334:1084-1089.

- 73) Schömig A, Neumann FJ, Walter H, Schuhlen H, Hadamitzky M, Zitzmann-Roth EM, Dirschinger J, Hausleiter J, Blasini R, Schmitt C, Alt E, Kastrati A. Coronary stent placement in patients with acute myocardial infarction: comparison of clinical and angiographic outcome after randomization to antiplatelet or anticoagulant therapy. *J Am Coll Cardiol*, 1997; 29:28-34.
- 74) Schühlen H, Hadamitzky M, Walter H, Ulm K, Schömig A. Major benefit from antiplatelet therapy for patients at high risk for adverse cardiac events after coronary Palmaz-Schatz stent placement. *Circulation*. 1997; 95:2015-2021.
- 75) Schühlen H, Kastrati A, Dirschinger J, Hausleiter J, Elezi S, Wehinger A, Pache J, Hadamitzky M, Schömig A. Intracoronary stenting and risk for major adverse cardiac events during the first month. *Circulation*. 1998; 98:104-111.
- 76) Schwartz RS, Holmes DR, Topol EJ. The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal for cellular mechanisms. *J Am Coll Cardiol*. 1992;1992:1284-1293.
- 77) Schwartz RS, Topol EJ, Serruys PW, Sangiorgi G, Holmes DRJ. Artery size, neointima, and remodeling: time for some standards. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:208–2094.
- 78) Scott CF, Purdon AD, Silver LD, Colman RW. Cleavage of high molecular weight kininogen (HMWK) by plasma factor XIa. *J Biol Chem* 1985; 260:10856-10863.
- 79) Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, van den Heuvel P, Delcan J, Morel M-A, for the Benestent Study Investigators. A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1994; 331:489–495.
- 80) Serruys PW, Emanuelsson H, van der Giessen W, Lunn AC, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Suryapranata H, Legrand V, Goy JJ, Materne P,

- Bonnier H, Morice MC, Fajadet J, Belardi J, Colombo A, Garcia E, Ruygrok P, de Jaegere P, Morel MA. Heparin-coated Palmaz-Schatz stents in human coronary arteries. Early outcome of the Benestent-II Pilot Study. *Circulation*. 1996; 93:412-422.
- 81) Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF, Meier B, Goy JJ, Vogt P, Kappenberger L. Angiographic follow-up after placement of self-expanding coronary artery stent. *N Engl J Med*, 1991; 324:13-17.
- 82) Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C, Sousa E, van der Giessen W, Colombo A, Seabra-Gomes R, Kiemeneij F, Ruygrok P, Ormiston J, Emanuelsson H, Fajadet J, Haude M, Klugmann S, Morel MA. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998; 352:673–681.
- 83) Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med*. 1987; 316:701–706.
- 84) Simon DI, Xu H, Ortlepp S, Rogers C, Rao NK. 7E3 monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa cross-reacts with the leukocyte integrin Mac-1 and blocks adhesion to fibrinogen and ICAM-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:528-535.
- 85) Steele PM, Chesebro JH, Stanson AW, Holmes DR Jr, Dewanjee MK, Badimon L, Fuster V. Balloon angioplasty. Natural history of the pathophysiological response to injury in a pig model. *Circ Res* 1985; 57:105-112.
- 86) Steffenino G, Dellavalle A, Ribichini F, Uslenghi E. Coronary stenting after unsuccessful emergency angioplasty in acute myocardial infarction: results in a series of consecutive patients. *Am Heart J*, 1996; 132:1115-1118.

- 87) Stone GW; Brodie BR; Griffin JJ; Grines L; Boura J; O'Neill WW; Grines CL. Clinical and Angiographical Follow-Up After Primary Stenting in Acute Myocardial Infarction: The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) Stent Pilot Trial. *Circulation* 1999; 99:1548–1554.
- 88) Suryapranata H, van 't Hof AW, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Randomized comparison of coronary stenting with balloon angioplasty in selected patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998; 97:2502-2505.
- 89) Swars I, Hafner G, Erbel R. Prothrombin fragment and thrombotic occlusion of coronary stent. (Letter). *Lancet* 1991; 337:59.
- 90) Tam SH, Sassoli PM, Jordan RE, Nakada MT. Abciximab Demonstrates Equivalent Affinity and Functional Blockade of Glycoprotein IIb/IIIa and alpha v beta 3 Integrins. *Circulation* 1998; 98:1085-1091.
- 91) Topol EJ. Angiographic substudy of EPISTENT. 71st Scientific Sessions of the American Heart Association. Dallas, TX 1998.
- 92) Vaughan DE, Van Houtte E, Declerck PJ, Collen D. Streptokinase-induced platelet aggregation. Prevalence and mechanism. *Circulation* 1991; 84:84-91.
- 93) Weber A-A. Acetylsalicylsäure/Ticlopidin/Clopidogrel. In: Schrör K, Rustige J, Hrsg. Antiplättchensubstanzen zur Prophylaxe und Therapie des akuten Koronarsyndroms. Frechen: Dr. Schrör 1999.
- 94) Wilcox JN, Smith KM, Schwartz S, Gordon D. Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque. *Proc Natl Acad Sci* 1986; 134:1087-1097.
- 95) Willerson JT, Eidt JF, Mc Natt J, Yao SK, Golino P, Anderson HV, Buja LM. Role of thromboxane and serotonin as mediators in the development of spontaneous alterations in coronary blood flow and neointimal proliferation in canine models

with chronic coronary artery stenoses and endothelial injury. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 17:101B-110B.

- 96) Wilner GD, Danitz MP, Mudd MS, Hsieh KH, Fenton JW 2nd. Selective immobilization of alpha-thrombin by surface-bound fibrin. *J Lab Clin Med* 1981; 97:403-11.

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. FJ Neumann für die Überlassung des Themas und die hervorragende, kompetente Betreuung.

Für die Möglichkeit an der 1. Medizinischen Klinik der TU München zu arbeiten, danke ich Herrn Prof. Dr. A. Schömig.

Herzlich danke ich auch den vielen anderen Mitarbeitern und Doktoranden der 1. Medizinischen Klinik, welche die Durchführung der Studie tatkräftig unterstützt haben.