

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

I. Medizinische Klinik und Poliklinik

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schömig)

**Randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie zur  
Inhibition des Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptors mit Abciximab an Patienten  
mit Akutem Koronarsyndrom ohne ST-Segment-Hebung, die  
sich nach Clopidogrel-Vorbehandlung einer perkutanen  
Koronarintervention unterziehen**

Stefanie Carina Sunder

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. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. J. Mehilli

2. Univ.-Prof. Dr. A. Kastrati

Die Dissertation wurde am 16.06.2009 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 23.09.2009 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b> .....	5
1.1 Akutes Koronarsyndrom.....	5
1.2 Pathophysiologie des ACS.....	5
1.3 Therapie des ACS.....	6
1.3.1 Antithrombozytäre Therapie.....	6
1.3.1.1 Acetylsalicylsäure.....	6
1.3.1.2 Heparin.....	7
1.3.1.3 Thienopyridine.....	8
1.3.1.4 Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitor Abciximab.....	11
1.3.2 Interventionelle Therapie.....	14
<b>2 Fragestellung der Arbeit</b> .....	15
<b>3 Methodische Vorgehensweise bei ISAR-REACT-2</b> .....	16
3.1 Studiendesign.....	16
3.2 Einschlusskriterien.....	16
3.3 Ausschlusskriterien.....	17
3.4 Studienprotokoll.....	17
3.4.1 Randomisierung.....	18
3.4.2 Pharmakologische Therapie.....	18
3.4.3 Beschreibung der Intervention.....	20
3.5 Studienendpunkte.....	21
3.6 Definitionen.....	21
3.7 Patientenmonitoring.....	23
3.8 Patientennachsorge.....	24
3.8.1 Nachsorge im Krankenhaus.....	24
3.8.2 Nachsorge nach Entlassung.....	25

<b>4</b>	<b>Ergebnisse von ISAR-REACT-2</b>	<b>26</b>
4.1	Gruppengröße	26
4.2	Studien-Ablaufdiagramm	28
4.3	Effektivitätsanalyse	33
4.4	Subgruppenanalyse	36
4.5	Sicherheitsanalyse	40
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>41</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>45</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>47</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung</b>	<b>59</b>
	<b>Curriculum vitae</b>	<b>60</b>

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Effekt von Clopidogrel bzw. Ticlopidin in Kombination mit Aspirin auf die ADP-induzierte Plättchenaggregation bei Patienten während einer Koronarintervention nach Stimulation mit 20 µmol/L ADP	S. 10
<b>Abbildung 2:</b> Maßnahmenabfolge für die Teilnehmer der Studie	S. 29
<b>Abbildung 3:</b> Kaplan-Meier-Analyse der kumulativen Inzidenz von Tod, Myokardinfarkten oder dringender Zielgefäßrevaskularisation für beide Behandlungsgruppen	S. 34
<b>Abbildung 4:</b> Kaplan-Meier-Analyse für die kumulative Inzidenz von Todesfällen, Myokardinfarkten oder dringender Revaskularisationen der Zielgefäße für beide Behandlungsgruppen in den Untergruppen mit und ohne erhöhtem Troponin-Level (> 0,03 µg/L)	S. 37
<b>Abbildung 5:</b> 30-Tage-Inzidenz und Relatives Risiko für Todesfall, Myokardinfarkt oder dringende Revaskularisation des Zielgefäßes in verschiedenen Untergruppen	S. 39
<b>Tabelle 1:</b> Pharmakologische Therapie	S. 20
<b>Tabelle 2:</b> Charakterisierung der Studienteilnehmer	S. 31
<b>Tabelle 3:</b> Läsionslokalisierung und Intervention	S. 32
<b>Tabelle 4:</b> Ischämische Ereignisse innerhalb von 30 Tagen	S. 35
<b>Tabelle 5:</b> Blutungsereignisse im Krankenhaus, Transfusionsbedarf und Thrombozytopenie	S. 40

# 1 Einleitung

## 1.1 Akutes Koronarsyndrom

In der Todesursachenstatistik der Bundesrepublik Deutschland aber auch anderer westlicher Industrienationen stehen die kardiovaskulären Erkrankungen an erster Stelle [Hamm et al, 2004]. Mit der höchsten Mortalität verbunden ist das Akute Koronarsyndrom (ACS). Dies kann sich als ST-Hebungsinfarkt (STEMI), als Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und als instabile Angina Pectoris (instabile AP) äußern.

Charakteristisch für den ST-Hebungsinfarkt ist neben dem Thoraxschmerz eine ST-Elevation im EKG sowie eine Erhöhung des herzmuskelspezifischen Enzyms Creatin-Kinase (CK-MB). Im Gegensatz hierzu zeigt sich bei einem NSTEMI keine ST-Elevation im EKG und ein positives Troponin. Bei der instabilen Angina Pectoris hingegen ist das Troponin negativ und es ist keine ST-Elevation sichtbar.

## 1.2 Pathophysiologie des Akuten Koronarsyndroms

Das Akute Koronarsyndrom wird zumeist durch eine instabile Plaque mit Plaqueruptur oder Plaqueerosion, weniger häufig durch eine Intraplaque-Hämorrhagie mit appositionellem Thrombus mit Lumenreduktion bis zum Lumenverschluss hervorgerufen [von Scheidt, 2006]. Die instabile Plaque besteht aus einer dünnen fibrösen Kappe, geringem Kollagengehalt, hohem Gehalt an Lipiden, Monozyten/Makrophagen sowie Lymphozyten, wenig glatten Muskelzellen sowie destabilisierenden Matrixmetalloproteinasen. Plaquerupturen und -erosionen werden durch endotheliale Dysfunktion unter dem Einfluss von Noxen, ferner durch verminderte Aktivität protektiver Vasomotionsmediatoren oder durch mechanische Faktoren verursacht. In der Folge kommt es an der Stelle der rupturierten Plaque zur Freisetzung von vasoaktiven Substanzen, wie Serotonin und Thromboxan A<sub>2</sub> [Weidinger, Frick, 2000]. Diese Plättchenprodukte führen in normalen Arterien über NO-Freisetzung zur

Vasodilatation. Bei endothelialer Dysfunktion oder echtem Fehlen von Endothelzellen wirken sie vasokonstriktorisch. Da gleichzeitig bei Endotheldysfunktion die plättchenhemmende Wirkung von NO entfällt, wird die Plättchenaggregation und Thrombenbildung begünstigt. Die für die Entstehung des Akuten Koronarsyndroms entscheidenden Faktoren wie Plättchenaktivierung, Thrombenbildung und Vasospasmus, die eine akute Myokardischämie im Versorgungsgebiet der rupturierten Plaque auslösen können, werden durch eine vorbestehende Endotheldysfunktion gefördert.

### **1.3 Therapie des Akuten Koronarsyndroms**

In der Behandlung des ACS ist eine Kombination aus medikamentöser und interventioneller Therapie anzustreben, wobei die interventionelle Therapie die prognostisch wirksamste Therapieform darstellt.

#### **1.3.1 Antithrombozytäre Therapie**

In der antithrombozytären Therapie werden neben Acetylsalicylsäure zusammen mit unfraktioniertem Heparin in jüngster Zeit große Fortschritte durch das Thienopyridin Clopidogrel und die Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblockade erreicht [Neumann, 2002].

##### **1.3.1.1 Acetylsalicylsäure**

Thrombozytenaggregationshemmer kommen sowohl bei der Therapie akuter koronarer Syndrome als auch bei der (Sekundär-) Prophylaxe zum Einsatz. Bereits seit 1954 ist die Wirkungsweise der Acetylsalicylsäure (ASS) auf die Thrombozyten bekannt. ASS wirkt als klassischer Thrombozytenaggregationshemmer über die Inhibition der thrombozytären Cyclooxygenase 1 (COX 1) und beeinflusst damit irreversibel die thrombozytäre Thromboxan-Produktion [Der Internist, 1997]. Bereits seit Anfang der achtziger Jahre wurde

in großen randomisierten Studien die antithrombozytäre Wirksamkeit dieser Substanz an Patienten mit myokardialen Ischämien untersucht. Im Rahmen der ISIS-2 Studie (International Study of Infarct Survival) wurden 17.187 Patienten entweder mit Streptokinase, Aspirin, beidem oder nur mit Placebo behandelt [ISIS-2, 1998]. Dabei zeigte sich, dass durch die Therapie mit ASS gegenüber Placebo eine Reduktion der Mortalitätsrate 35 Tage nach akutem Myokardinfarkt um 23% erreicht werden konnte und bei einer Kombination von ASS mit Streptokinase sogar 42% nachweisbar waren. Durch diese kombinierte Therapie wird im Vergleich zu Placebo nicht nur die Mortalität gesenkt, sondern auch die Effektivität der thrombozytischen Therapie deutlich erhöht.

### **1.3.1.2 Heparin**

Heparin ist chemisch gesehen ein Polysaccharid (Glykosaminoglykan) und wird zur Antikoagulation eingesetzt. Hinsichtlich der Kettenlänge und dem Angriffspunkt in der Gerinnungskaskade wird zwischen unfraktioniertem und niedermolekularem, fraktioniertem Heparin unterschieden. Die Applikation von Heparin erfolgt parenteral, da es nicht aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert wird. Durch eine Bindung an das im Blut zirkulierende Antithrombin III, welches aktivierte Gerinnungsfaktoren hemmt, ist der Heparin-Antithrombin III-Komplex in der Lage, diese katalysierte Reaktion etwa 1.000-fach schneller ablaufen zu lassen. Somit kommt es zur Prophylaxe und Therapie von Thrombosen und zur Vermeidung von In-Stent-Thrombosen zum Einsatz. Heparin als Begleittherapie der Stentimplantation wurde u.a. in der Studie ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) untersucht [ISIS-3, 1992]. Bei den 41.299 Patienten wurde entweder nur mit Aspirin oder mit Calcium, Aspirin und Heparin behandelt. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede. So lag die Mortalitätsrate nach 35 Tagen bei 10,3% (Aspirin und Heparin) vs 10,6% (Aspirin).

Eine weitere Studie untersuchte den Einsatz von unfraktioniertem Heparin (UFH) vs niedermolekularem Heparin bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder NSTEMI

während der Koronarintervention. Die SYNERGIE-Studie (Superior Yield of the New Strategie of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa-Inhibitors) Studie umfasste über 10.000 Patienten. Es konnte durch die Behandlung mit niedermolekularem Enoxaparin eine 18%ige Senkung des relativen Mortalitäts- und Reinfarkttrisikos erreicht werden.

### **1.3.1.3 Thienopyridine**

Der erste Vertreter dieser Substanzklasse war das Ticlopidin, das einen verzögerten Wirkungseintritt aufweist. Zwischenzeitlich ist die Nachfolgesubstanz Clopidogrel in klinischer Anwendung.

Der Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel ist ein Adenosindiphosphat (ADP)-Antagonist aus der Klasse der Thienopyridine [Hamm, 2004]. Sie blockieren selektiv die Bindung von ADP an seinen Rezeptor auf Thrombozyten und verhindern somit die ADP-induzierte Vernetzung der Thrombozyten über den Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorkomplex. Die Eliminationshalbwertszeit von Clopidogrel beträgt ca. acht Stunden. Aufgrund einer irreversiblen Bindung an den Rezeptor dauert es ca. fünf bis sieben Tage nach Absetzen von Clopidogrel, bis sich die Thrombozytenfunktion wieder normalisiert. Für einen beschleunigten Wirkungseintritt wird eine einmalige Clopidogrel-Initialdosis von 300 mg oder 600 mg empfohlen. Die tägliche Erhaltungsdosis beträgt 75 mg. Das Clopidogrel-Wirkungsmaximum hängt von der Initialdosis ab [Beckerath et al, 2005]: 600 mg wirken schneller als 300 mg. Die Gabe einer initialen Einmaldosis von 600 mg ist deshalb angebracht. Die Eintrittsgeschwindigkeit der Maximalwirkung kann allerdings durch eine weitere Erhöhung der Initialdosis auf 900 mg nicht mehr gesteigert werden .

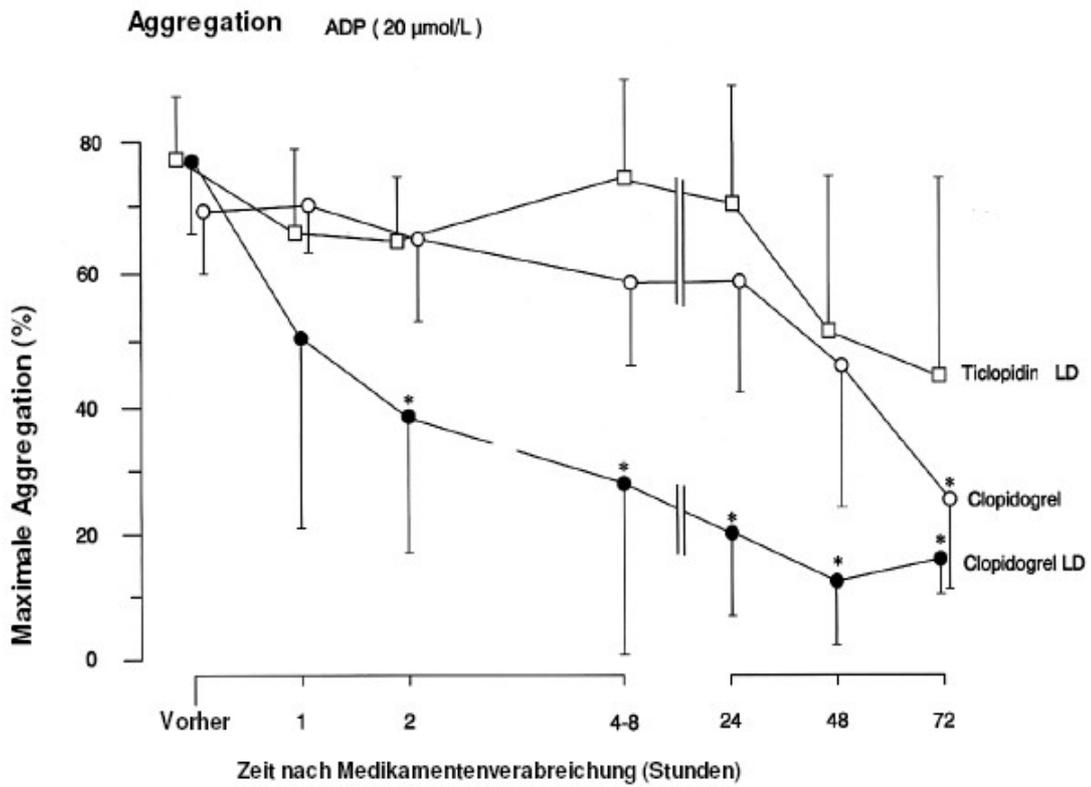
Bei elektiver PCI empfiehlt sich die Gabe einer einmaligen Initialdosis von 300 mg mindestens sechs Stunden vor der Stentimplantation. Stehen weniger als sechs Stunden zwischen Clopidogrel-Gabe und Stentimplantation zur Verfügung, sollte möglichst zwei

Stunden vor dem Eingriff eine Initialdosis von 600 mg verabreicht werden.

Zwei randomisierte Studien zeigten, dass Clopidogrel in der Vermeidung ischämischer Komplikationen ebenso wirksam ist wie die Standardtherapie mit Ticlopidin. Hinsichtlich hämatologischen und anderen Nebenwirkungen war Clopidogrel dem Ticlopidin jedoch überlegen. Nach Ticlopidin Gabe ist mit z. T. schwerwiegenden hämatologischen Komplikationen wie beispielsweise Neutropenie (2,4%), idiopathische thrombozytopenische Purpura und Hämolyse zu rechnen, weshalb engmaschige Blutbildkontrollen notwendig sind. Desweiteren treten häufig gastrointestinale (20% Diarrhö, Cholestase) und dermatologische (12% Exantheme) Nebenwirkungen auf. Bei Clopidogrel sind derartige Nebenwirkungen wesentlich seltener.

Ein wichtiger Unterschied zwischen beiden Substanzen ist der unterschiedliche Zeitpunkt des Wirkungseintritts während einer Behandlung mit einer Sättigungsdosis Clopidogrel und Ticlopidin. Dies wurde in einer Studie [Gawaz et al, 2001] verdeutlicht. Die Plättchenaggregationshemmung ist bei Clopidogrel konzentrationsabhängig. Bei Patienten die eine Sättigungsdosis Clopidogrel von 450 mg vor der Koronarintervention erhalten hatten, war die ADP-induzierte Plättchenaggregation zwei Stunden nach Verabreichung um 75% reduziert (statistisch signifikant), wobei eine maximale Plättchenaggregationshemmung nach 72 Stunden erreicht wurde (Abbildung 1). Bei Patienten die eine Standarddosis Clopidogrel von 75 mg täglich erhielten, war die Plättchenaggregationshemmung deutlich geringer und setzte zudem auch später ein. Eine merkliche Reduzierung der ADP-induzierten Plättchenaggregation wurde bei diesen Patienten nicht vor 72 Stunden nach Behandlungsbeginn festgestellt, was in etwa dem Profil einer Behandlung mit einer Sättigungsdosis Ticlopidin entspricht. Der beschleunigte Effekt des Clopidogrels verringert das Zeitfenster für die Entstehung von Thrombosen und könnte daher besonders bei Hochrisikopatienten von großem Nutzen sein.

**Abbildung 1:** Effekt von Clopidogrel bzw. Ticlopidin in Kombination mit Aspirin auf die ADP-induzierte Plättchenaggregation bei Patienten während einer Koronarintervention nach Stimulation mit 20 µmol/L ADP (LD= Loading dose)



Die ISAR-REACT 1 Studie belegt, dass bei Patienten mit einem niedrigen und mittleren Risiko, die sich nach Vorbehandlung mit einer Aufsättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel mindestens zwei Stunden vor der Intervention einer elektiven perkutanen Koronarintervention unterziehen, die zusätzliche Gabe des Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblockers Abciximab mit keiner klinisch messbaren Verbesserung des Ergebnisses innerhalb der ersten 30 Tage verbunden ist.

#### **1.3.1.4 Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitor Abciximab**

Seit den 1980er Jahren stehen Antagonisten des Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptors (GP IIb/IIIa-Rezeptor) zur Verfügung [Estler, Schmidt, 1983].

In Deutschland sind derzeit die Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblocker Abciximab, Tirofiban und Eptifibatide zugelassen. Gemeinsamer Mechanismus ist die Verhinderung der Thrombozytenaggregation über eine Hemmung der Bindung von Fibrinogen an den aktivierten GP IIb/IIIa-Rezeptor und die dadurch verbundene Verhinderung der Ausbildung von Fibrinogenbrücken zwischen Thrombozyten. Während Tirofiban und Eptifibatide kompetitiv die Ligandenbindung an GP IIb/IIIa-Rezeptoren inhibieren, ist Abciximab ein nichtkompetitiver Blocker.

In der TARGET-Studie [Topol et al, 2001] wurden die GP IIb/IIIa-Rezeptorenblocker Abciximab und Tirofiban bei koronarer Stentimplantation verglichen. Dabei war Abciximab Tirofiban in der periinterventionellen Risikoreduktion signifikant überlegen.

Abciximab ist das Fab-Fragment eines monoklonalen Antikörpers (Mausantikörper 7E3) gegen den GP IIb/IIIa-Rezeptor und enthält antigene murine Proteinstrukturen. Der GP IIb/IIIa-Rezeptor zählt zu den heterodimeren Glykoproteinen (Integrine), die Zell-Zell- bzw. Zell-Matrix-Bindungen ermöglichen. In der Thrombozyten-Membran ist der GP IIb/IIIa-Rezeptor der mit Abstand häufigste Rezeptor (ca. 80.000 Kopien/Thrombozyt) und bindet verschiedene Proteine, die eine RGD-Sequenz (Arginin-Glycin-Asparaginsäure) aufweisen.

Hierzu zählen neben Fibrinogen auch der von-Willebrand-Faktor.

Werden Thrombozyten z. B. durch Adenosinphosphat oder Thromboxan aktiviert, kommt es zu einer Konformationsänderung des GP IIb/IIIa-Rezeptors (sog. hochaffiner Zustand), welche die Bindung von Fibrinogen verbessert und darüber die Thrombozytenaggregation ermöglicht.

Nach parenteraler Gabe von Abciximab kommt es zu einer Hemmung der Thrombozytenaggregation innerhalb von Minuten, die Plasmahalbwertszeit beträgt 30 Minuten [Estler, Schmidt, 2000]. Die therapeutische Breite ist deshalb gering, weil eine 80%-ige Hemmung der GP IIb/IIIa-Rezeptoren für die klinische Wirkung als notwendig erachtet wird, andererseits eine mehr als 90%-ige Hemmung bereits zu einer ausgeprägten und klinisch nachteiligen Verlängerung der Blutungszeit führt. Durch die feste Bindung an den Rezeptor erholt sich die Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten nach Abciximab-Gabe erst innerhalb von 1-2 Tagen nach Absetzen der Infusion.

Die Wirkung der GP IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten wird bei gleichzeitiger Gabe von Acetylsalicylsäure und/oder Adenosindiphosphat-Rezeptor-Antagonisten verstärkt.

In der CAPTURE Studie [The CAPTURE Investigators, 1997] wurden zwei Patientengruppen, die eine Ballonangioplastie erhielten, entweder mit Abciximab oder Placebo behandelt. Im 30 Tage-Verlauf konnte eine 29%-ige Risikoreduktion der Ereignisrate des primären Endpunktes durch Abciximab erzielt werden. Patienten mit positivem Troponin hatten den größten Vorteil von dieser Therapie, da in dieser Gruppe die Risikoreduktion des primären Endpunktes um 70% gesenkt werden konnte.

Im Rahmen der EPILOG-Studie [The EPILOG Investigators, 1997] wurden die Patienten, die eine PTCA erhielten, in drei Behandlungsgruppen untersucht. Eine Gruppe erhielt

Abciximab mit einer Standarddosis gewichtsadaptiertem Heparin, die zweite erhielt Abciximab mit einer low-dose gewichtsadaptierten Heparinisierung und die dritte Patientengruppe erhielt Placebo mit einer Standarddosis gewichtsadaptiertem Heparin. In der Gruppe mit Abciximab und einer low-dose Heparinisierung konnte die größte Risikoreduktion von 56% in Bezug zur Placebo-Gruppe erreicht werden, ohne dass sich dabei das Blutungsrisiko erhöhte.

In der EPIC-Studie [The EPIC Investigators, 1994] wurde bei Patienten, die eine PTCA erhielten, ebenfalls der primäre Endpunkt nach 30 Tagen hinsichtlich drei Therapieformen untersucht. Die Gabe von einem Bolus Abciximab, gefolgt von einer Infusion Abciximab, wurde verglichen mit einem Bolus Abciximab, gefolgt von einer Infusion Placebo sowie einem Bolus Placebo mit anschließender Infusion Placebo. Die größte Reduktion des primären Endpunktes erreichte mit 35% die Gruppe, die Bolus und Infusion mit Abciximab erhielten, jedoch erhöhte sich in dieser Gruppe auch die Komplikationsrate hinsichtlich Blutungen und Transfusionsbedarf.

Die EPISTENT Studie [The EPISTENT Investigators, 1998], bei der ein Großteil der Patienten eine instabile Angina Pectoris aufwies (36%) zeigte, dass eine zusätzliche Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblockade mit Abciximab die Rate an frühen ischämischen Komplikationen nach koronarer Stentimplantation signifikant senkt. Untersucht wurden drei Patientengruppen: Stentimplantation mit Placebo, Stentimplantation mit Abciximab und PTCA mit Abciximab.

In den beiden Studien EPISTENT und TARGET wurde keine Vorbehandlung mit Thienopyridinen durchgeführt, wie dies in ISAR-REACT-2 erfolgt.

Der primäre Endpunkt wurde mit 10,8% in der Gruppe Stentimplantation mit Placebo und mit 5,3% in der Gruppe Stentimplantation mit Abciximab erreicht, was einer Risikoreduktion von ca. 50% entspricht.

Die Abciximab-Behandlung zeigt neben der deutlichen Risikoreduktion jedoch auch Nebenwirkungen: Unter den unerwünschten Wirkungen von Abciximab sind Thrombozytopenien und z. T. lebensbedrohliche Blutungen zu nennen. Desweiteren kann es zum Auftreten von Rücken- und Kopfschmerzen, Erbrechen, Hypotonie und Fieber kommen [Estler, Schmidt, 1983].

### **1.3.2 Interventionelle Therapie**

Die prognostisch wirksamste Therapieform der instabilen Angina Pectoris stellt die koronare Revaskularisation auf der Basis der Ballonangioplastie (PTCA) oder der Stentimplantation dar. Durch die mittlerweile erzielten Fortschritte in der interventionellen Kardiologie, insbesondere durch Entwicklung der Stentimplantation und Einführung der adjuvanten Therapie mit Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten, wurde die Katheterbehandlung zum weltweit führenden koronaren Revaskularisationsverfahren und hat hierin die Bypassoperation abgelöst. Mit den in Deutschland jährlich ca. 240.000 durchgeführten Stentimplantationen werden mittlerweile etwa 80% aller Koronarinterventionen abgedeckt [Silber et al, 2006]. Da das Risiko der Katheterintervention bei Patienten mit ACS ohne ST-Segmenthebung erhöht ist, empfehlen ältere Richtlinien zur PTCA eine antithrombotische Vorbehandlung zur medikamentösen Stabilisierung, das sog. "cooling-off". Die derzeit verfügbaren Daten rechtfertigen jedoch nicht, die koronare Revaskularisation ohne weitere Gründe zugunsten einer ausgedehnten Vorbehandlung hinauszuzögern [Neumann, 2002].

In der RITA-3-Studie (Third Randomised Intervention Treatment of Angina trial) [Stiefelhagen, 2003] konnte bei Patienten mit Akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung nach 4 Monaten eine Risikoreduktion hinsichtlich des kombinierten Endpunktes (Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und therapierefraktäre Angina Pectoris) bei sofortigem invasiven Vorgehen gegenüber konservativem Vorgehen erreicht werden. Insgesamt wurde durch die invasive Therapie eine 50%ige Risikoreduktion hinsichtlich einer wiederkehrenden Angina

Pectoris nachgewiesen. Die Mortalität und die Infarktrate waren jedoch in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Die ISAR-COOL-Studie (Intracoronary Stenting with Antithrombotic Regimen Cooling-off) [Stiefelhagen, 2003] untersuchte die Fragestellung, welchen Einfluss eine Verlängerung der antithrombotischen Therapie vor Koronarintervention auf den Behandlungserfolg bei Hochrisikopatienten mit Akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung hat. Es zeigte sich dabei, dass eine Verlängerung der präinterventionellen medikamentösen Therapie z. B. auf 72-120 Stunden keinesfalls sinnvoll ist, da hierdurch die Komplikationsrate vor dem Eingriff erhöht wird. Deshalb ist eine möglichst rasche invasive Therapie anzustreben.

Die Ergebnisse der ISAR-COOL Studie werden auch durch die zusätzliche Gabe von GP IIb/IIIa-Inhibitoren bestimmt. Es zeigt sich eine Senkung der periinterventionellen Infarktrate.

## **2 Fragestellung der Arbeit**

Die Studie soll die Hypothese prüfen, ob die Gabe von Abciximab bei Patienten mit ACS ohne ST-Segmenthebung, die sich einer Koronarintervention unterziehen (PTCA oder Stentimplantation), nach einer Vorbehandlung mit einer hohen Sättigungsdosis Clopidogrel, das klinische Ergebnis verbessert.

### **3 Methodische Vorgehensweise bei ISAR-REACT-2**

#### **3.1 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, welche die Bedeutung der Behandlung mit Abciximab bei Patienten mit ACS ohne ST-Segment-Hebung nach Vorbehandlung mit Clopidogrel während perkutaner Koronarintervention untersuchen soll.

#### **3.2 Einschlusskriterien**

Für die Teilnahme an der Studie wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

- Angina-Pectoris-Vorfall innerhalb der vorangegangenen 48 Stunden
  - mit zunehmendem oder anhaltendem Verlauf (> 20 Minuten)
  - anhaltend rückläufiger Episoden im Ruhezustand oder bei minimaler Anstrengung
- Neuauftretenen oder transienten ST-Senkungen in Ruhe von  $\geq 0.1$  mV in >2 EKG-Ableitungen oder Troponinspiegel  $> 0.03$  ng/ml
- Transiente (< 20 Minuten) ST-Segment-Hebungen um mindestens 0.1mV
- Neuauftretenem oder als neu vermuteter Schenkelblock
- Signifikante Koronarstenosen in nativen Gefäßen oder in einem venösen Bypass, die eine PCI zugänglich und erforderlich machen
- Vorbehandlung ( $\geq 2$  Stunden) mit hoher Sättigungsdosis Clopidogrel (600 mg)
- Unterzeichnete Einverständniserklärung des Patienten

### 3.3 Ausschlusskriterien

Es wurden folgende Ausschlusskriterien festgelegt:

- Vorausgegangener Myokardinfarkt (< 14 Tage)
- Akuter Myokardinfarkt mit ST-Segmenthebungen (ST-Segmenthebung  $\geq 0.1$  mV in  $\geq 2$  benachbarten EKG-Ableitungen von mindestens 20 Minuten Dauer)
- Signifikanter CK- oder CK-MB-Anstieg (mehr als das 2-fache der oberen Norm)
- Hämodynamische Instabilität
- Perikarditis
- Maligne Grunderkrankung mit einer Lebenserwartung von weniger als 1 Jahr
- Erhöhtes Blutungsrisiko (vorangegangener Schlaganfall in den letzten drei Monaten, Verletzung oder große Operation im letzten Monat, vermutete Aortendissektion)
- Orale Antikoagulation mit Kumarinen innerhalb der letzten sieben Tage
- Verabreichung eines GP IIb/IIIa-Inhibitors innerhalb der letzten 14 Tage
- Therapierefraktäre Hypertonie über 180 mm Hg
- Hämoglobinlevel < 100 g/L
- Hämatokrit < 34%
- Plättchenzahl < 100.000 Zellen/ $\mu$ l oder > 600.000 Zellen/ $\mu$ l
- Bekannte Allergie gegen eine der Studienmedikation
- Schwangerschaft (vermutet oder bestehend)

### 3.4 Studienprotokoll

Das Studienprotokoll wurde von den Ethikkommissionen aller teilnehmenden Zentren in Europa und Südamerika anerkannt [Kastrati et al, 2006]. Im Rahmen des Studienprotokolls wird die Randomisierung der Patienten beschrieben und sowohl auf die medikamentöse als auch auf die interventionelle Therapie eingegangen.

### **3.4.1 Randomisierung**

Patienten, welche die Einschlusskriterien zur Studienteilnahme erfüllten, wurden einer der beiden Behandlungsgruppen zugeordnet. Randomisiert wurde, nachdem die Entscheidung zur Koronarintervention getroffen war, aber bevor der Herzkatheter die Zielläsion erreicht hatte. Eine computergestützte Randomisierungssequenz wurde jedem teilnehmenden Zentrum in verschlossenen Umschlägen zur Verfügung gestellt. Durch Verwendung von identischen Ampullen in den beiden Behandlungsgruppen wurde eine doppelte Verblindung erreicht. Für die Abciximab-Gruppe wurden Standardampullen, die 10 mg Substanz in 5 ml enthalten, nach Entfernung der Aufschrift verwendet, in der Placebo-Gruppe wurden gleichaussehende Ampullen mit 5 ml Heparinlösung entsprechend 3000 U eingesetzt. Jede Ampulle wurde mit einem Behandlungscode beschriftet. Jedes Behandlungsset enthielt drei Ampullen mit identischem Behandlungscode. Dieser Code befand sich in einem verschlossenen Umschlag und wurde dem jeweiligen Patienten zugeordnet. Die resultierende Randomisierungsliste wurde dem jeweiligen Studienzentrum und der Apotheke, die danach die aktuelle Therapie verschlüsselte, von der Studienleitung übermittelt. Die Entblindung der Behandlungscodes erfolgte erst nach Analyse des primären Endpunktes.

### **3.4.2 Pharmakologische Therapie**

Die benötigte Studienmedikation wurde von der Apotheke des jeweiligen Studienzentrums hergestellt. In Tabelle 1 ist die Medikation für beide Behandlungsgruppen vor, während und nach der Intervention zusammengefasst. Vor der Koronarintervention war die Behandlung in beiden Studiengruppen identisch. Mindestens zwei Stunden vor der PCI erhielten die Patienten 600 mg Clopidogrel. Ferner wurden 500 mg Aspirin intravenös (wenn sie dies nicht bereits bei Aufnahme erhalten hatten) und 70 U/kg/KG Heparin intravenös verabreicht.

Während der Intervention erhielten beide Studiengruppen einen Bolus, gefolgt von einer 12-stündigen Infusion. Die Abciximab-Gruppe erhielt einen Bolus Abciximab (0,25 mg/kg/KG),

gefolgt von einer 12-stündigen Infusion Abciximab (0,125 µg/kg/KG pro Minute, Maximum 10 µg/min). Die Placebo-Gruppe erhielt einen Heparin-Bolus von 140 U/kg/KG, gefolgt von einer 12-stündigen Infusion Placebo.

Nach der Intervention erhielten beide Patientengruppen eine Kombinationstherapie aus 2 x 100 mg Aspirin dauerhaft sowie in den ersten drei postinterventionellen Tagen 2 x 75 mg Clopidogrel täglich, anschließend 75 mg Clopidogrel täglich für einen Zeitraum von sechs Monaten. Zusätzlich wurden die gewöhnlichen kardialen Medikationen verabreicht.

Gründe für das Absetzen der Studienmedikation waren das Auftreten von unkontrollierbaren Blutungen, eine Thrombozytopenie (Abfall  $< 100 \times 10^9/L$  mit einem Abfall von  $>25\%$  des Ausgangswertes) oder die Notwendigkeit einer Notfall-Operation. Ebenso konnte die Therapie nach klinischer Entscheidung des behandelnden Arztes abgesetzt werden. Dabei mussten der Absetzungsgrund und die Dauer der Medikation exakt dokumentiert werden.

**Tabelle 1:** Pharmakologische Therapie

	<b>Abciximab-Gruppe</b>	<b>Placebo Gruppe</b>
<b>vor Intervention</b>	Clopidogrel 600 mg i.v. Aspirin 500 mg i.v. Heparin (70 U/kg/KG) i.v.	
<b>während Intervention</b>	Bolus Abciximab (0,25 mg/kg/KG)  gefolgt von 12h Infusion Abciximab (0,125 µg/kg/KG pro Minute)	Bolus Heparin (140 U/kg/KG)  gefolgt von 12h Infusion Placebo
<b>nach Intervention</b>	2 x 100 mg Aspirin dauerhaft  2 x täglich 75 mg Clopidogrel (während der ersten drei Tage)  1 x täglich 75 mg Clopidogrel (für den Zeitraum von sechs Monaten)  gewöhnliche kardiale Medikation	

### 3.4.3 Beschreibung der Intervention

Die empfohlene Vorgehensweise war eine frühe perkutane Koronarintervention mit Stentimplantation innerhalb von sechs Stunden nach Diagnosestellung. Im allgemeinen wurde die A. femoralis in Seldinger-Technik punktiert. Durch einen in den Anfangsteil der linken oder rechten Koronararterie eingelegten Führungskatheter wurde ein Führungsdraht über die Stenose in der Koronararterie dirigiert und in der Peripherie des jeweiligen Gefäßes verankert. Der Führungsdraht diente als Führungsschiene für den dann folgenden Ballonkatheter. Nach ein- oder mehrmaliger Vordehnung mit dem Ballonkatheter, der in der Regel radiologisch sichtbare Enden hatte, erfolgte die Stentplatzierung. Mittels Angiogramm

wurde die korrekte Stentplatzierung überprüft. Die arterielle Schleuse wurde ab einer partiellen Thromboplastinzeit von <60 Sekunden gezogen, manuell komprimiert und anschließend mit einem Druckverband für mindestens 6-12 Stunden versehen [Schömig, 1994].

### **3.5 Studienendpunkte**

Der primäre Endpunkt der Studie stellte die kombinierte Inzidenz von Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt und ischämiegeführte Revaskularisation des Zielgefäßes (Bypassoperation, PTCA) innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung.

Sekundäre Endpunkte der Studie stellten die szintigraphisch bestimmte Infarktgröße vor Entlassung, Blutungskomplikationen innerhalb von 30 Tagen, angiographische Restenose nach sechs Monaten und die unerwünschten Ereignisse nach einem Jahr (Tod, Myokardinfarkt und ischämiegeführte Reintervention) dar.

### **3.6 Definitionen**

- Arterielle Hypertonie: Arterielle Hypertonie wurde definiert als systolischer Blutdruck  $\geq$  140 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck  $\geq$  90 mmHg bei mindestens zwei separaten Messungen.
- Diabetes mellitus: Angaben über Diabetes mellitus stammten aus Informationen des Hausarztes sowie aus der Medikation bei Aufnahme des Patienten (Insulineinnahme oder Einnahme von oralen Antidiabetika) oder beruhten auf eigenen Messungen des Blutzuckers: Nüchternblutzucker  $>140$  mg/dl (Nahrungskarenz in den letzten acht Stunden vor Blutzuckermessung) und Bestätigung dieser Messung durch mindestens eine Wiederholungsmessung.

- Aktivraucher: Als Aktivraucher wurden Patienten, die seit mindestens sechs Monaten rauchen, bezeichnet.
- Hypercholesterinämie: Als Hypercholesterinämie wurde ein dokumentierter Gesamtcholesterinwert im Plasma von  $\geq 240$  mg/dl (6,2 mmol/L) bezeichnet.
- Blutungen schwerwiegend/geringfügig gemäß den TIMI-Kriterien [TIMI Study Group, 1985]: Als schwerwiegend wurden Blutungen bezeichnet, die intrakraniell lokalisiert waren (Nachweis durch Computertomographie oder Magnetresonanztomographie des Schädels) oder klinisch signifikant sichere Hinweise von Blutungen, assoziiert mit einem Hämoglobinabfall von mehr als 50 g/L, oder einem absoluten Abfall des Hämatokrits um mehr als 15%, falls der Hämoglobinwert vorher nicht bestimmt wurde.

Als leichte Blutung wurden klinisch offensichtliche Zeichen einer Blutung definiert, die mittels Bildgebung dokumentiert wurden und mit einem Hämoglobinabfall von  $\geq 30$  g/L und  $< 50$  g/L einhergingen oder Blutungen, die mit einem absoluten Abfall des Hämatokrits von  $>9\%$  aber  $<15\%$  verbunden waren, wenn kein Hämoglobinwert vorlag.

- Schwerwiegende Thrombozytopenie: Eine schwere Thrombozytopenie lag bei einer Thrombozytenzahl von  $<20 \times 10^3/\mu\text{L}$  oder bei Notwendigkeit einer Transfusion vor.
- Interveniente Läsionen: Interveniente Läsionen werden nach ihren speziellen Charakteristika wie beispielsweise ihrer Länge, Torquierung, Biegung, Kalzifizierung, Beteiligung von großen Seitenästen, Anwesenheit eines Thrombus oder eines kompletten Verschlusses in A-, B1-, B2-, C-Läsionen eingeteilt [Ellis 1990, Kastrati

1999]. Als komplexe Läsionen wurden die Typen B2 und C eingestuft. Jede Läsion wurde in standardisierter Aufnahmetechnik und in mehreren Projektion dargestellt. Die Zuordnung erfolgte durch die ausführenden Interventionisten.

- Zielgefäßrevaskularisationen: Umfassten jede perkutane Koronarintervention und Bypass-Operation, die aufgrund einer angiographisch sichtbaren Restenose und Symptomen oder Anzeichen einer myokardialen Ischämie an der Zielläsion durchgeführt wurde.
- Myokardinfarkt: Gemäß den „Thrombolysis in Myocardial Infarction Kriterien“ [TIMI Study Group, 2006] basierte die Diagnose auf neu aufgetretenen, pathologischen Q-Zacken ( $\geq 30$  ms Dauer und  $\geq 0,1$  mV Tiefe) in zwei oder mehreren aufeinanderfolgenden präkordialen Ableitungen oder in zwei oder mehreren benachbarten Extremitätenableitungen.

Die Beurteilung unerwünschter Ereignisse wie Tod, Myokardinfarkt und Zielgefäßrevaskularisation sowie Blutungskomplikationen erfolgte von Personen, die keinen Einblick in die Randomisierung der Patienten hatten.

### **3.7 Patientenmonitoring**

- Medikamentenanamnese und Erhebung des körperlichen Untersuchungsstatus, inklusive Herzfrequenz und Blutdruck
- 12-Kanal-EKG
- Laboruntersuchungen: Hb, Hkt, Thrombozytenzahl, aPTT, Prothrombinzeit, oder INR, CK, CK-MB, Troponin T oder I

- Intravenöse Verabreichung von 1000MBq <sup>99m</sup>Tc sestamibi. Die SPECT-Untersuchung wurde dann sechs bis acht Stunden nach der Injektion durchgeführt
- Echokardiographie und, wenn möglich, ein Kontrast-Echokardiogramm
- Verabreichung einer oralen Sättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel sowie 5000 U Heparin i.v. Weitere Medikamente, wie Nitrate und Betarezeptorenblocker werden nach Entscheidung durch den behandelnden Arzt verabreicht.
- Innerhalb von 12 Stunden nach Diagnosestellung der instabilen Angina Pectoris wird eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Die Koronarangiographie und Ventrikulographie werden konventionell nach lokalem Standard durchgeführt.

Im Zeitraum von März 2003 bis Dezember 2005 waren 2022 Patienten in die Studie eingeschlossen.

### **3.8 Patientennachsorge**

Die Patientennachsorge erfolgte sowohl während des Krankenhaus-Aufenthaltes als auch nach der Entlassung.

#### **3.8.1 Nachsorge im Krankenhaus**

Im Krankenhaus wurden folgende Daten erhoben und in eine Datenbank erfasst:

- Elektrokardiogramm
  - vor Koronarintervention

- direkt nach Koronarintervention
  - 24 h nach Koronarintervention
  - ab dem 2. postinterventionellen Tag täglich bis zur Entlassung
- Bestimmung der kardialen Enzymmarker (Kreatinkinase, MB-Isoenzym der Kreatinkinase, Troponin T) sowie Bestimmung von Hämoglobin und Thrombozytenzahl
    - vor Koronarintervention
    - 8, 16, 24 h nach Koronarintervention
    - ab dem 2. postinterventionellen Tag, täglich bis zur Entlassung

### **3.8.2 Nachsorge nach Entlassung**

Eine telefonische Befragung wurde erstmalig nach 30 Tagen sowie nach 6 und 12 Monaten durchgeführt (follow-up). Dabei wurden die Patienten um folgende Auskünfte gebeten:

- Gesundheitszustand
  - wiederaufgetretene Angina Pectoris-Beschwerden
  - Dyspnoe in Ruhe oder bei Belastung
- Medikamenteneinnahme
  - regelmäßige Einnahme
  - Dosierung
- Frage nach aufgetretenen Komplikationen
  - kardiale Komplikationen
  - nicht-kardiale Komplikationen

- Frage nach Wiedervorstellung in einem anderen Krankenhaus
  - Anforderung der Befundberichte

Sofern Patienten über Beschwerden klagten, wurden sie in die Ambulanz einbestellt.

- Maßnahmen bei Wiedervorstellung in der Ambulanz
- klinische Untersuchung
- elektrokardiographische Untersuchung
- Bestimmung der kardialen Enzymmarker (Kreatinkinase, MB-Isoenzym der Kreatinkinase, Troponin T)

## **4 Ergebnisse von ISAR-REACT-2**

Die Ergebnisse der Studie werden in den folgenden Abschnitten im Rahmen der statistischen Analyse, der Effektivitätsanalyse, der Sicherheitsanalyse und der Untergruppenanalyse dargestellt.

### **4.1 Gruppengröße**

Die Gruppengröße wurde anhand des primären Endpunktes (Tod, Myokardinfarkt, ischämiegeführte Revaskularisation des Zielgefäßes) bestimmt. Es wurde eine 30 Tages-Inzidenz des primären Endpunktes bei 12% der Placebo-Gruppe vorausgesetzt. Bei Annahme einer 8%-igen Inzidenz des primären Endpunktes bei der Abciximab-Gruppe entspricht das einer 33%-igen Risikoreduktion durch Abciximab. Die Studie wurde mit einer

Power von 80% konzipiert, um eine Reduktion bei einem beidseitigen  $\alpha$ -Fehler von .05 zu erreichen. Unter diesen Annahmen ergibt sich eine Patientenzahl von 900.

Alle Analysen wurden geblindet durchgeführt. Die Daten wurden entweder als Mittelwerte, als Prozent oder als prozentuale Verhältnisse dokumentiert. Die kategorisierenden Daten wurden mit dem  $\chi^2$ -Test oder dem Fisher-Exact-Test verglichen, sofern vermutete Einzelwerte kleiner als fünf waren. Fortlaufende Daten wurden mit dem t-Test verglichen.

Um das Relative Risiko (RR) und das 95% Confidenzintervall (CI) mit der Verabreichung von Abciximab in Relation zu Placebo hinsichtlich des Eintretens des primären Endpunktes zu bestimmen, benutzte man bei der Hauptanalyse ein einfaches binominales Verhältnis.

Die Kaplan-Meier-Methode wurde verwendet, um grafisch das kumulative Inzidenz der unerwünschten Ereignisse mit Abweichungen darzustellen, kontrolliert durch Mittelwerte des logarithmischen  $\chi^2$ -Tests.

Eine zweite Analyse befasste sich mit dem Vergleich von Abciximab mit Placebo in den vordefinierten Subgruppen, die charakterisiert waren durch das Vorhandensein eines ansteigenden Troponin-Levels als Ausgangswert ( $>0.03 \mu\text{g/L}$ ), Diabetes mellitus und gleichzeitig von der Dauer der Vorbehandlung mit Clopidogrel.

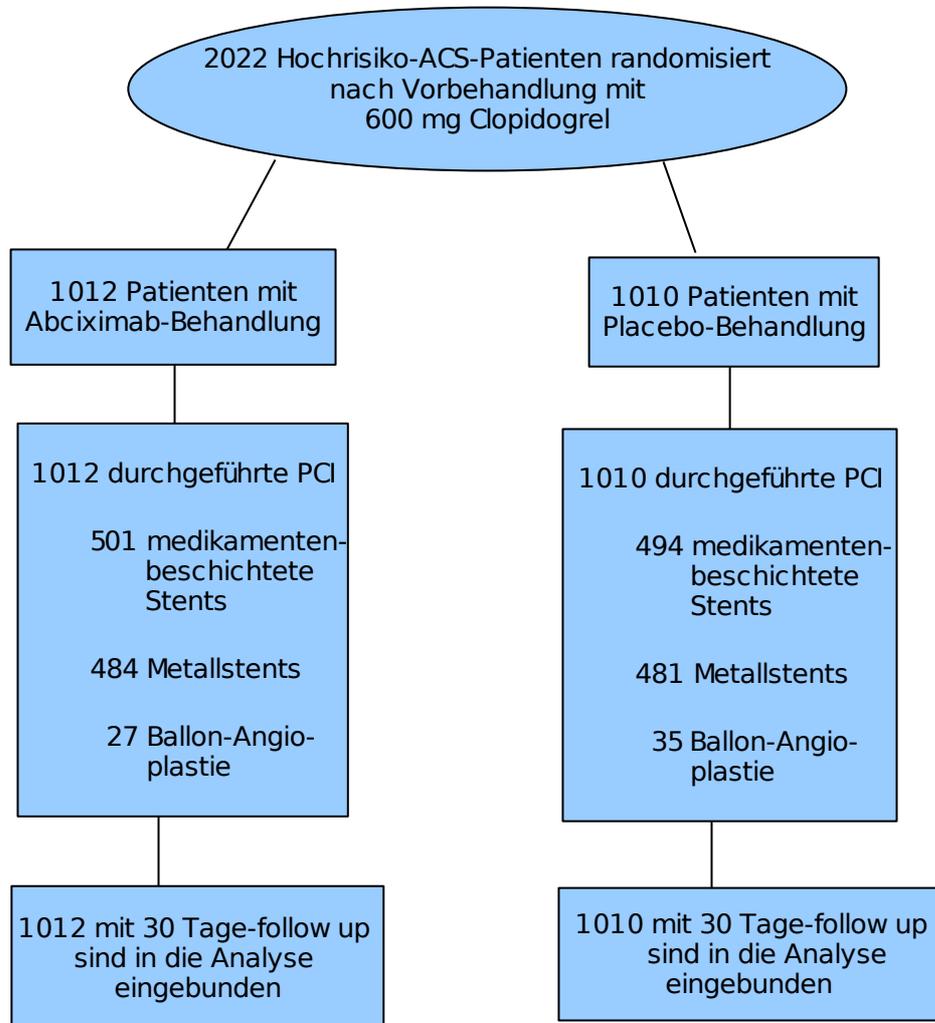
Mit einem multivariablen logistischen Regressionsmodell, welches die Basischarakteristiken der Patienten einschloss, wurden die vorher definierten Untergruppenvariablen (Troponin-Spiegel, Diabetes, Dauer der Clopidogrel-Vorbehandlung) mit der zugehörigen Vorgehensweise des primären Endpunktes bewertet. Statistische Signifikanz wurde für ein zweiseitiges  $P < .05$  erreicht. Für alle statistischen Analysen wurde die Software S-PLUS Version 4.5 (Insightful Corp, Seattle, Wash) eingesetzt.

## **4.2 Studien-Ablaufdiagramm**

Von den 2022 eingeschlossenen Patienten waren 1012 Abciximab und 1010 einem Placebo zugeordnet. Abbildung 2 enthält die Maßnahmenabfolge für Teilnehmer an der Studie.

Fast alle Patienten (1960 [97%]) wurden mit Koronarstents behandelt, welche in ungefähr der Hälfte der Fälle medikamentenbeschichtet waren (995 [49%]). Es gab in beiden Gruppen bis zur Absetzung der Therapie keine Unterschiede hinsichtlich der gleichzeitigen medikamentösen Therapie. Das 30 Tage follow up wurde bei allen Patienten komplett durchgeführt.

**Abbildung 2:** Maßnahmenabfolge für die Teilnehmer der Studie



ACS: Akutes Koronarsyndrom

PCI: Perkutane Koronarintervention

Die Patientencharakteristiken sind in Tabelle 2 zusammengefasst und sind gekennzeichnet durch ein mittleres Alter von 66 Jahren und einem hohen Anteil von Patienten mit erhöhtem Troponin-Level (n=1049 [52%]). In Tabelle 3 sind die Läsionslokalisationen und die Art der Intervention zusammengefasst mit einem hohen Anteil an Patienten mit mehreren Gefäßläsionen (n=1503 [74%]) und komplexen Läsionen (n=1632 [81%]).

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

**Tabelle 2:** Charakterisierung der Studienteilnehmer

Basale Charakteristika	Anzahl (%)		P Wert
	Abciximab (n=1012)	Placebo (n=1010)	
Alter in Jahren	66,0 ±11,0	66,5 ±11,3	0,33
Frauen	236 (23,3)	262 (25,9)	0,17
Arterielle Hypertonie*	632 (62,5)	649 (64,3)	0,40
Diabetes mellitus*	252 (24,9)	284 (28,1)	0,10
Insulinabhängiger Diabetes mellitus	92 ( 9,1)	86 (8,5)	0,65
Aktivraucher*	230 (22,7)	219 (21,7)	0,57
Hypercholesterinämie*	623 (61,6)	609 (60,3)	0,56
Vorausgegangener Myokardinfarkt	245 (24,2)	243 (24,1)	0,94
Vorausgegangene Bypass-Operation	102 (10,1)	109 (10,8)	0,60
Body Mass Index †	27,2 ±3 ,9	27,3 ±4,2	0,51
Erhöhtes Troponin (>0,03 µg/L)	513 (50,7)	536 (53,1)	0,28
Erhöhte Kreatinkinase MB(>24 U/L)	226 (22,3)	229 (22,7)	0,85
Zeitspanne zwischen Clopidogrelgabe und PCI (h)	6,1 ±9,3	6,1 ±10,2	0,94

**Medikation bei Aufnahme**

Statine	938 (92,7)	921 (91,2)	0,22
Betablocker	957 (94,6)	950 (94,1)	0,62
ACE-Hemmer	885 (87,5)	905 (89,6)	0,13
Nitrate	33 ( 3,3)	22 ( 2,2)	0,13
Calciumantagonisten	92 ( 9,1)	96 ( 9,5)	0,75

**Tabelle 3:** Läsionslokalisierung und Intervention

	Anzahl (%)		<i>P</i> Wert
	Abciximab (n=1012)	Placebo (n=1010)	
Mehrf Gefäßkrankung	753 (74,4)	750 (74,3)	0,94
Linksventrik. Auswurf fraktion %	53,3 ± 12,3	53,3 (12,5)	0,98

**Läsionslokalisierung**

Linker Hauptstamm	24 ( 2,4)	22 ( 2,2)	0,35
LAD	424 (41,9)	408 (40,4)	
LCA	241 (23,8)	262 (26,0)	
RCA	285 (28,1)	265 (26,2)	
Venenbypass	38 ( 3,8)	53 ( 5,2)	
Komplexe Läsionen ‡	812 (80,2)	820 (81,2)	0,59
Läsionslänge, Mittelwert, mm	14,6 ± 7,8	14,7 ( 8,0)	0,79
Gefäßgrösse, Mittelwert, mm	2,9 ± 0,52	2,9 (0,55)	0,80
Durchmesser Stenose %	68,8 ± 16,5	69,4 (16,1)	0,41

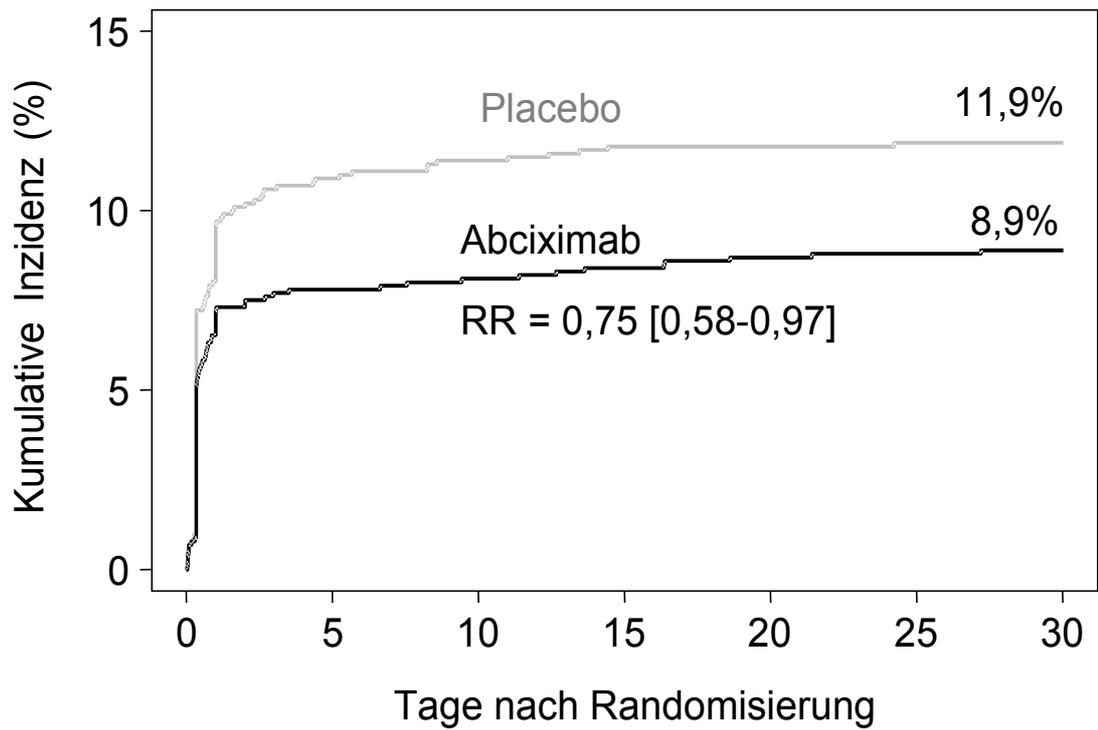
**Art der Intervention**

Medikamentenbeschichteter Stent	501 (49,5)	494 (48,9)	0,58
Metallstent	484 (47,8)	481 (47,6)	
Ballonangioplastie	27 (2,7)	35 ( 3,5)	

### **4.3 Effektivitätsanalyse**

Abbildung 3 zeigt die Häufigkeit, mit welcher der primäre Endpunkt innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung in der Placebo- und der Abciximab-Gruppe erreicht wurde: Es ereignete sich ein unerwünschtes Ereignis (Tod, Myokardinfarkt, dringende Zielgefäßrevaskularisation) bei 90 Patienten (8,9%) der Abciximab-Gruppe und bei 120 Patienten (11,9%) der Placebo-Gruppe. Daraus berechnet sich eine signifikante Risikoreduktion von 25% durch Abciximab (RR, 0,75; 95% CI, 0,58-0,97; P=.03).

**Abbildung 3:** Kaplan-Meier-Analyse der kumulativen Inzidenz von Tod, Myokardinfarkten oder dringender Zielgefäßrevaskularisation für beide Behandlungsgruppen



Personen ohne bisheriges Ereignis:

Placebo	1010	900	895	891	891	890	890
Abciximab	1012	933	930	927	924	923	922

Tabelle 4 zeigt das Neuauftreten ischämischer Ereignisse in den zwei Behandlungsgruppen sowie die mit der Anwendung von Abciximab assoziierte Risikoreduktion. Die größte Risikoreduktion durch Abciximab resultiert aus einem verringertem Auftreten von Todeseintritt und Myokardinfarkt.

**Tabelle 4:** Ischämische Ereignisse innerhalb von 30 Tagen

Ereignis	Anzahl (%)		RR (95% CI)
	Abciximab (n = 1012)	Placebo (n = 1010)	
Tod, MI, oder dringende Zielgefäßrevaskularisation	90 (8,9)	120 (11,9)	0,75 (0,58-0,97)
Tod oder MI	87 (8,6)	116 (11,5)	0,75 (0,57-0,97)
Tod	11 (1,1)	16 ( 1,6)	0,69 (0,32-1,47)
MI	82 (8,1)	106 (10,5)	0,77 (0,59-1,02)
Q-Zacken MI	11 (1,1)	14 ( 1,4)	0,78 (0,36-1,72)
Dringende Zielgefäß- revaskularisation	10 (1,0)	12 ( 1,2)	0,83 (0,36-1,92)
Aortokoronarer Bypass	3 (0,3)	1 ( 0,1)	2,99 (0,24-1,57)
Perkutane Koronarintervention	7 (0,7)	11 ( 1,1)	0,64 (0,25-1,63)

Abkürzungen:

CI: Confidenzintervall

MI: Myokardinfarkt

RR: Relatives Risiko

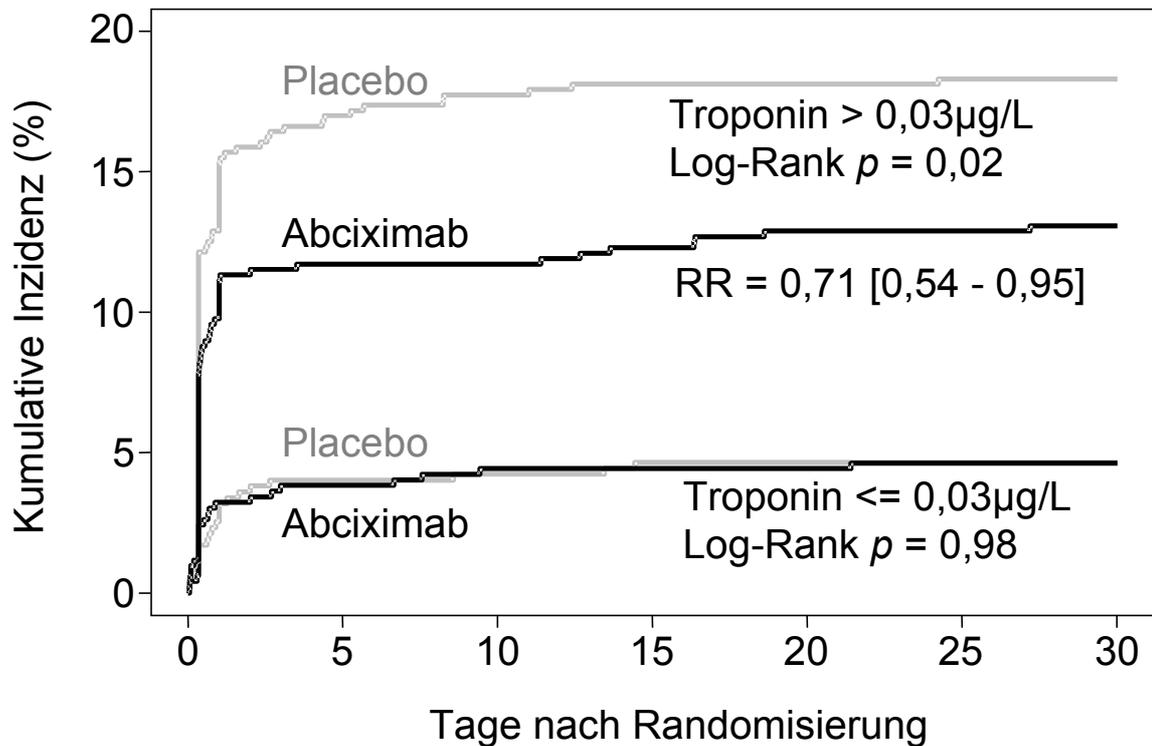
#### 4.4 Subgruppenanalyse

Untergruppenanalysen dienen dazu, den Einfluss verschiedener Faktoren auf das zu untersuchende Ergebnis zu spezifizieren.

Abbildung 4 zeigt in einer Kaplan-Meier-Analyse die Häufigkeit, mit welcher der primäre Endpunkt in den beiden Patientenuntergruppen mit erhöhtem und nicht erhöhtem Troponin-Level erreicht wurde: Wie zu erwarten, war das Neuauftreten ischämischer Ereignisse in der Untergruppe mit erhöhtem Troponin-Spiegel wesentlich höher. Bei den Patienten mit erhöhtem Troponin-Spiegel war jedoch in der Abciximab-Gruppe (67/513 Patienten [13,1%]) das Neuauftreten ischämischer Ereignisse signifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe (98/536 Patienten [18,3]). (RR, 0,71; 95% CI, 0,54-0,95; P=.02) (P=.07 für Interaktion).

Bezogen auf die Patienten mit nicht erhöhtem Troponin-Level gab es zwischen der Abciximab-Gruppe (23/499 Patienten) und der Placebo-Gruppe (22/474 Patienten) keine erkennbaren Unterschiede hinsichtlich des Neuauftretens ischämischer Ereignisse (RR, 0,99; 95% CI, 0,56-1,76; P=.98). Deshalb sind die beiden unteren Kurven in Abbildung 4 nahezu deckungsgleich.

**Abbildung 4:** Kaplan-Meier-Analyse für die kumulative Inzidenz von Todesfällen, Myokard-Infarkten oder dringender Revaskularisationen der Zielgefäße für beide Behandlungsgruppen in den Untergruppen mit und ohne erhöhtem Troponin-Level ( $> 0,03 \mu\text{g/L}$ )



Personen ohne bisheriges Ereignis:

Troponin  $> 0,03 \mu\text{g/L}$

Placebo	536	445	441	439	439	438	438
Abciximab	513	453	453	450	447	447	446

Troponin  $\leq 0,03 \mu\text{g/L}$

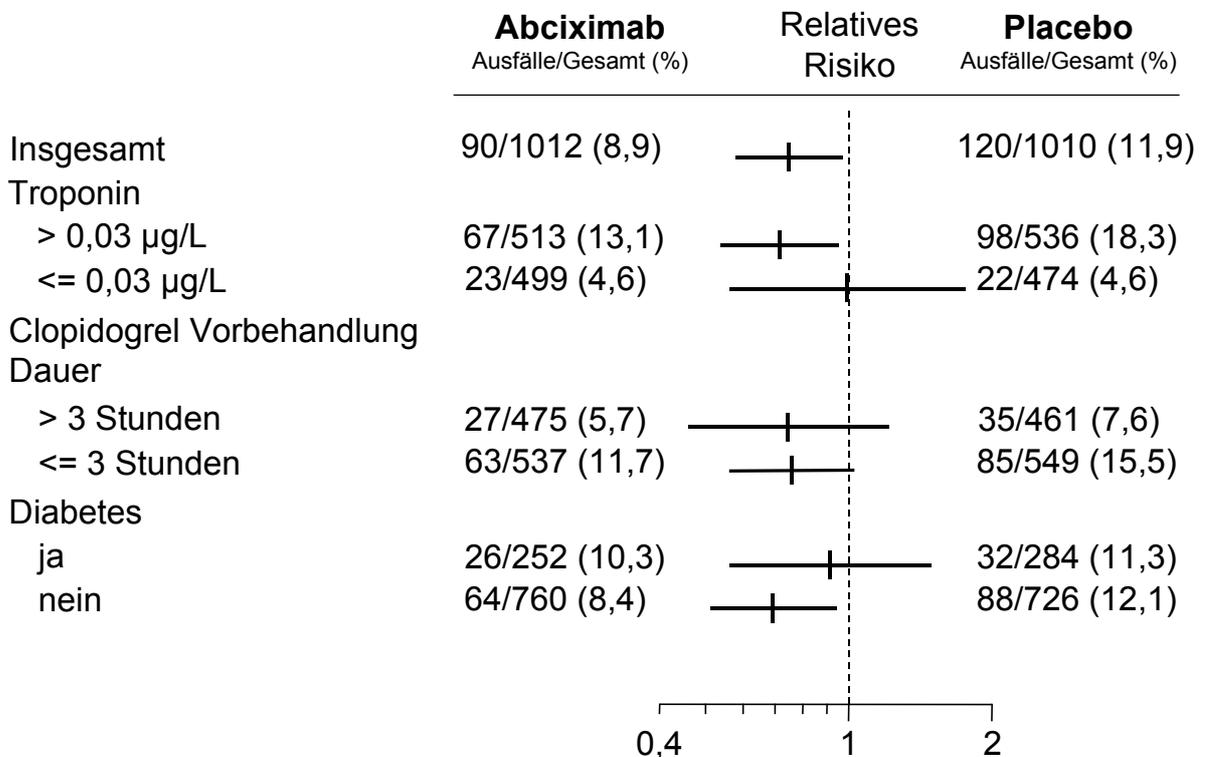
Placebo	474	455	454	452	452	452	452
Abciximab	499	480	477	477	477	476	476

Abbildung 5 zeigt die Inzidenz des primären Endpunktes sowie das relative Risiko, welches mit dem Gebrauch von Abciximab in verschiedenen Untergruppen verknüpft ist. Untersucht wurden z. B. das Auftreten des primären Endpunktes in Hinblick auf den Troponin-Level, die Dauer der Clopidogrel-Vorbehandlung oder das Vorhandensein eines Diabetes mellitus. Weder Diabetes ( $P=.37$ ) noch die Dauer der Clopidogrel Vorbehandlung ( $P=.34$ ) zeigten eine signifikante Auswirkung bezüglich der durchgeführten Behandlung in Hinblick auf den primären Endpunkt.

Eine aktuelle Untersuchung befasst sich mit altersabhängigen Effekten der Abciximab-Therapie an Patienten mit Akutem Koronarsyndrom [Ndrepepa, Kastrati, Mehilli et al, 2006]. Dabei zeigt sich, dass bei Patienten mit Nicht-ST-Hebungs ACS, die eine PCI erhalten, die Effektivität von Abciximab altersabhängig erscheint, mit größerem Nutzen bei jüngeren Patienten.

**Abbildung 5:** 30-Tage-Inzidenz und Relatives Risiko für Todesfall, Myokardinfarkt oder dringende Zielgefäßrevaskularisation in verschiedenen Subgruppen

## Subgruppen-Analysen



## 4.5 Sicherheitsanalyse

Tabelle 5 listet die Zahl der Patienten auf, die Blutungen hatten, die Bluttransfusionen benötigten oder bei denen eine schwere Thrombozytopenie eintrat. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Gruppen hinsichtlich des Risikos für schwerwiegende und geringfügige Blutungen bzw. des Bedarfs von Bluttransfusionen. Schwere Thrombozytopenien traten nur in der Abciximab-Gruppe auf (acht Patienten) gegenüber keinem Patienten in der Placebo-Gruppe (P=.008).

**Tabelle 5:** Blutungsereignisse im Krankenhaus, Transfusionsbedarf und Thrombozytopenie

Ereignis	Anzahl (%)		RR (95% CI)
	Abciximab (n = 1012)	Placebo (n = 1010)	
Grosse Blutung *	14 (1,4)	14 (1,4)	1,00 (0,50-2,08)
Intrakranielle Blutung	1 (0,1)	1 (0,1)	1,00 (0,01-78)
Kleine Blutung *	42 (4,2)	33 (3,3)	1,27 (0,81-1,99)
Transfusion von Blutprodukten	25 (2,5)	20 (2,0)	1,25 (0,70-2,23)
Schwere Thrombozytopenie †	8 (0,8)	0	

Abkürzungen:

CI: Confidenzintervall

RR: Relatives Risiko

## 5 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde die Rolle des Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitors Abciximab bei Patienten mit Nicht-ST-Hebungs-ACS während einer perkutanen Koronarintervention (PCI) nach einer Vorbehandlung mit einer Sättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel untersucht. Die Studie wurde als internationale, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Multicenter-Studie ausgelegt, in der von März 2003 bis Dezember 2005 2022 Patienten einbezogen wurden. Ziel war es zu beurteilen, ob durch die Verabreichung von Abciximab bei Hochrisikopatienten mit ACS ischämische Komplikationen reduziert werden können.

Die Patienten der vorliegenden Studie waren gekennzeichnet durch einen hohen Prozentanteil älterer Patienten (Durchschnittsalter 66 Jahre) mit komplexen Läsionen (81%) und erhöhten Troponin-Spiegeln (52%). Ein bedeutender Unterschied zwischen dieser und vorangegangener Studien mit GP IIb/IIIa-Inhibitoren bei Patienten mit ACS ohne ST-Segment-Hebung ist darin zu sehen, dass in den früheren Studien die Randomisierung bereits vor der Angiographie durchgeführt wurde. Als Konsequenz waren in jeder dieser Studien einige Patienten ohne Koronararterienerkrankung – und konsequenterweise mit niedrigerem Risiko eingeschlossen. Im Gegensatz hierzu wurden in der vorliegenden Studie die Patienten erst in die Studie aufgenommen, nachdem eine Koronarstenose angiographisch diagnostiziert worden war. Die Charakteristiken und das Design vergrößerten das Risikoprofil der Patienten dieser Studie und sollten bei der vergleichenden Bewertung von dieser und anderer Studien bei Patienten mit ACS ohne ST-Segment-Hebung berücksichtigt werden [Mehta et al, 2005, Boersma et al, 2002, Ferguson et al, 2004].

Die ISAR-REACT- 2- Studie ergab, dass der klinische Nutzen durch Abciximab Patienten mit erhöhtem Troponin-Spiegel vorbehalten zu sein scheint. Bei dieser Patientengruppe zeigte sich eine 25% Risikoreduktion durch Abciximab im Hinblick auf ischämische Ereignisse. Insbesondere zeigte sich die Wirkung von Abciximab bei allen Komponenten des primären

Endpunktes- Tod, MI, und dringende Zielgefäßvaskularisation, wohingegen jedoch Patienten ohne erhöhtem Troponin-Spiegel nicht von Abciximab profitieren. Die Komplikationsrate, die bei Patienten mit erhöhtem Troponin-Spiegel beobachtet wurde, war ähnlich wie in der vorangegangenen ISAR-REACT-1- Studie, einer früheren Studie, die sich mit der Rolle des Abciximab bei Patienten mit stabiler Angina Pectoris, die sich einer PCI unterzogen hatten, befasste [Kastrati et al, 2004]. In dieser Subgruppe von Patienten der ISAR-REACT-1-Studie ohne erhöhten Troponin-Spiegel als auch in vorangegangenen Studien [Kastrati et al, 2004], hat Abciximab bei Patienten, die mit 600 mg Clopidogrel vorbehandelt waren, keinen zusätzlichen klinischen Nutzen entfaltet. Bei Patienten mit stabiler Angina Pectoris, die sich einer elektiven PCI unterziehen, bietet eine Vorbehandlung mit 600 mg Clopidogrel eine Plättcheninhibition die ausreicht, um eine sichere Behandlung ohne nötige GP IIb/IIIa-Inhibitoren zu ermöglichen [Kastrati et al, 2004, Hausleiter et al, 2004, Mehilli et al, 2004, Schömig et al, 2005]. Im Gegensatz war bei Patienten mit erhöhtem Troponin-Spiegel das Risiko von unerwünschten ischämischen Ereignissen beträchtlich höher, als bei Patienten mit normalem Troponin-Spiegel und wurde mit Abciximab um 29% reduziert. Dies stimmt mit früheren Studien überein, die gezeigt haben, dass Patienten mit ACS ohne ST-Segment-Hebung und erhöhtem Troponin-Spiegel am meisten von einer Therapie mit GP IIb/IIIa-Inhibitoren profitieren.

Bei Patienten mit ACS ohne ST-Segment-Hebung ist eine verstärkte Plättchenaktivierung und -aggregation sowie eine erhöhte Konzentration von inflammatorischen Mediatoren zu verzeichnen. Plättchenaktivierung und Hyperreagibilität sowie ein Anstieg von inflammatorischen Mediatoren korrelieren mit myokardialen Schäden, die man mit biochemischen Markern nachweisen kann. [Ault et al, 1999, Mazzone et al, 2001, Frossard et al, 2004].

Die Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren bewirken zusätzlich zu der Wirkung von Clopidogrel eine additive Unterdrückung der Plättchenaggregation [Grubel et al, 2005]. und der

inflammatorischen Antwort [Furman et al, 2005] bei Patienten mit ACS ohne ST-Segment-Hebung unter PCI. Dies könnte besonders wichtig für diese Patienten mit ACS ohne ST-Segment-Hebung und erhöhtem Troponin-Spiegel sein, was eine mögliche Erklärung für den günstigen Effekt ist, der durch Abciximab bei derartigen Patienten in der vorliegenden Studie erzielt wird.

Ebenso wurde der C7E3 Fab Antiplättchen-Therapie bei ACS ohne ST-Segment-Hebung in der CAPTURE-Studie (c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina) eine besondere Beachtung gewidmet. Es wurden 1265 Patienten eingeschlossen, bei denen innerhalb von 24 h eine diagnostische Angiographie durchgeführt wurde [CAPTURE Study 1997]. Unter den Patienten mit erhöhtem Troponin-Spiegel betrug die kombinierte 30 Tage-Inzidenz von Tod und Myokardinfarkt in der Placebo-Gruppe 19,6% und verringerte sich in der Abciximab-Gruppe auf 5,8% [Hamm et al, 1999]. Jedoch gibt es bedeutende Unterschiede zwischen der CAPTURE- und der ISAR-REACT-2-Studie: In der CAPTURE-Studie waren Patienten mit refraktärer Angina nach der Angiographiediagnostik ausgenommen [Hamm et al, 1999], die eingeschlossenen Patienten waren fünf Jahre jünger und der Anteil an Diabetikern war geringer als in der ISAR-REACT-2-Studie.

Eine Vorbehandlung mit einer Sättigungsdosis Clopidogrel wurde zur Standardtherapie für Patienten, die sich einer PCI unterziehen. Studien haben gezeigt, dass nicht nur eine schnellere, sondern auch eine höhere Plättcheninhibition durch eine Sättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel, anstelle von 300 mg, erreicht werden kann [Müller et al, 2001, Gurbel et al, 2005, Beckerath von et al, 2002]. Dies war ebenfalls assoziiert mit einem besseren Schutz vor Myokardverletzungen während der PCI [Patti et al, 2005].

Obwohl eine steigende Zahl von Zentren die Strategie der Vorbehandlung mit 600 mg Clopidogrel übernommen haben, geben dennoch viele Zentren eine geringere Dosis oder kein Clopidogrel an Patienten mit ACS ohne ST-Segment-Hebung vor PCI. Ob der klinische Nutzen von Abciximab bei Patienten, die keine Vorbehandlung mit 600 mg Clopidogrel

erhalten haben, größer sein könnte, war nicht Gegenstand dieser Untersuchung. Ebenso ist unklar, ob ein größerer klinischer Nutzen durch Abciximab hätte eintreten können, wenn dieses früher vor der Koronarangiographie verabreicht worden wäre [Montalescot et al, 2004]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sollten deshalb im Zusammenhang mit den Randbedingungen, unter denen diese Studie durchgeführt wurde, bewertet werden.

## 6 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Bisher gab es keine Studien, die die Rolle des Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitors Abciximab bei Patienten mit Akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung während einer perkutanen Koronarintervention (PCI) nach einer Vorbehandlung mit einer 600 mg Sättigungsdosis Clopidogrel untersuchten. Durch die vorliegende Studie sollte beurteilt werden, ob durch die Verabreichung von Abciximab bei diesen Hochrisikopatienten ein klinischer Nutzen erzielt wird.

**Methodik:** In die internationale, randomisierte, doppelblinde und placebo-kontrollierte Multicenter-Studie wurden 2022 Patienten mit Akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung eingeschlossen. Es erhielten 1012 Patienten Abciximab und 1010 Patienten Placebo. Mindestens zwei Stunden vor der Koronarintervention erhielten alle Patienten eine Sättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel sowie 500 mg Aspirin. Der primäre Endpunkt der Studie stellt die Kombination aus Tod, Myokardinfarkt und die dringende Zielgefäßrevaskularisation in den ersten 30 Tagen nach der Randomisierung dar. Sekundäre Endpunkte waren größere und kleinere Blutungen während des Krankenhausaufenthaltes.

### **Studienergebnisse:**

In der Abciximab-Gruppe wurde der primäre Endpunkt von 90 Patienten (8,9%), in der Placebo-Gruppe von 120 Patienten (11,9%) erreicht (Relatives Risiko 0,75; 95% Konfidenzintervall 0,58-0,97; P=0.03). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 25% durch Abciximab. Unter den Patienten mit normalem Troponin-Spiegel gab es keine Unterschiede bezüglich der Inzidenz des primären Endpunktes zwischen der Abciximab-Gruppe (23 von 499 Patienten [4,6%] ) und der Placebo-Gruppe (22 von 474 Patienten [4,6%] ). Relatives Risiko 0,99; 95% Konfidenzintervall 0,56-1,76; P=0.98. Dagegen war unter den Patienten mit

erhöhtem Troponin-Spiegel die Inzidenz des primären Endpunktes in der Abciximab-Gruppe signifikant niedriger (67 von 513 Patienten [13,1%], verglichen mit der Placebo-Gruppe (98 von 536 Patienten [18,3%]. Relatives Risiko 0,71; 95% Konfidenzintervall 0,54-0,95; P=0.02) (P=.07 für die Interaktion). Bezüglich der Inzidenz von größeren und kleineren Blutungen, bzw. des Transfusionsbedarfes gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Behandlungsgruppen.

**Schlussfolgerung:** Die vorliegende Studie hat gezeigt, dass Abciximab bei Patienten mit Akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung mit erhöhtem Troponin-Spiegel, die sich nach einer Vorbehandlung mit einer Sättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel einer perkutanen Koronarintervention unterziehen, die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen innerhalb der ersten 30 Tage senkt.

## 7 Literaturverzeichnis

Ault K-A, Cannon CP, Mitchell J, McCahan J, Tracy RP, Novotny WF, Reimann JD, Braunwald E.

Platelet activation in patients after an acute coronary syndrome: results from the TIMI-12 trial. J Am Coll Cardiol. 1999; 33:634-639

Behne M, Hafner D, Noack E, Kojda G, Wilhelm M.

Pharmakologie/Toxikologie systematisch, Verlag Uni Med Bremen, 2002; 2:440-441

Bhatt D-L, Topol EJ.

Current role of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. JAMA. 2000; 284:1549-1558

Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Théroux P, Van de Werf F, de Torbal A, Armstrong PW, Wallentin LC, Wilcox RG, Simes J, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. The Lancet. 2002; 359:189-198.

Braun J, Dormann A.

Klinikleitfaden Innere Medizin

Urban & Fischer Verlag, 9. Auflage, Juni 2003; 148

Braunwald E, Antman EM, Beasley J-W, Califf R, Cheitlin M, Hochman J, Jones R,

Kereiakes D, Kupersmith J, Levin T

ACC/AHA 2002 guideline update on the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice

guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina).

J. Am Coll Cardiol. 2002; 40:1366-1374

Cannon CP, Husted S, Storey RF, Harrington RA, Watkins C, Hill S, Price D, Sanders N, Emanuelsson H, Peters G.

Safety, tolerability and preliminary efficacy of AZD6140, the first oral reversible ADP receptor antagonist compared with clopidogrel in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome (the DISPERSE2 study). Presented at: American Heart Association Scientific Sessions 2005; Dallas, Texas

Dietel M, Dudenhausen J, Suttorp N.

Harrisons Innere Medizin, Abw Wissenschaftsverlag, 1, 15:1526, 2002

Estler C-J, Schmidt H.

Abciximab. Pharmakologie und Toxikologie, Schattauer Verlag, 6:517, 2000

Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, Rao SV, Mahaffey KW, Kleiman NS, Becker RC, Goodman SG.

SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. JAMA.2004; 292:45-54

Frossard M, Fuchs I, Leitner JM, Hsieh K, Vlcek M, Losert H, Domanovits H, Schreiber W, Laggner AN, Jilma B.

Platelet function predicts myocardial damage in patients with acute myocardial infarction. Circulation. 2004; 110:1392-1397

Furman MI, Krueger LA, Linden MD, Barnard MR, Frelinger AL, Michelson AD.

GP IIb/IIIa antagonists reduce thromboinflammatory processes in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention.

*J Thromb Hemost.* 2005; 3:312-320

Gawaz M, Seyfarth M, Müller I, Rüdiger S, Pogatsa-Murray G, Wolf B, Schömig A.

Comparison of effects of clopidogrel versus ticlopidine on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *The American Journal of Cardiology.*

2001; 87:332-336

Gluckman T-J, Sachdev M., Schulman SP, Blumenthal R-S.

A simplified approach to the management of non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA.* 2005; 293:349-357

Gruberg L, MD, FACC

SYNERGY-Study: Superior Yield of the New Strategie of Enoxapirin,

Revascularization and Glycoprotein IIB/IIIa Inhibitors

American College of Cardiology Annual Scientific Session 2004

Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, Tantry U.

Platelet activation in myocardial ischemic syndromes. *Expert Rev Cardiovasc Ther.*

2004; 2:535-545

Gurbel PA, Bliden KP, Zaman KA, Yoho JA, Hayes KM, Tantry US.

Clopidogrel loading with eptifibatide to arrest the reactivity of platelets: results of the

Clopidogrel Loading With Eptifibatide to Arrest the Reactivity of Platelets (CLEAR

PLATELETS) study. *Circulation.* 2005; 111:1153-1159

Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, Rutsch W, Berger J, Kootstra J, Simoons LM.

c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. N Engl J Med. 1999; 340:1623-1629

Hamm CW, Arntz HR, Bode C, Giannitsis E, Katus H, Levenson B, Nordt Th, Neumann FJ, Tebbe U, Zahn R.

Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS) – Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung. Z. Kardion (2004) 93:72-90.

(online ([http://leitlinien.dgk.org/images/pdf/leitlinien\\_volltext/2004-02\\_acs\\_teil1.pdf](http://leitlinien.dgk.org/images/pdf/leitlinien_volltext/2004-02_acs_teil1.pdf)) als PDF-Datei

Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, Pache J, Dotzer F, Glatthor C, Siebert S, Dirschinger J, Schömig A.

A randomized trial comparing phosphorylcholine-coated stenting with balloon angioplasty as well as abciximab with placebo for restenosis reduction in small coronary arteries. J Intern Med. 2004; 256:388-397

Hausleiter J, Kastrati A, Wessely R, Dibra A, Mehilli J, Schratzenstaller Th, Graf I, Mrenke-Gluszko M, Behnisch B, Dirschinger J, Wintermantel E, Schömig A.

Prevention of restenosis by a novel drug-eluting stent system with a dose-adjustable, polymer-free, on-site stent coating. Eur Heart J, 2005; 15:1475-1481

Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K, Bestehorn H-P, Büttner H-J, Neumann F-J.

Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in

a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention.  
Circulation. 2005; 111:2560-2564

ISIS-2: Second International Study of Infarct Survival, Collaborative Group

A study of patients with myocardial infarction. A combination of streptokinase and acetylsalicylic acid diminishes mortality risk, reinfarction and stroke.

Lancet. 1988; ii:349-60

ISIS-3: Third International Study of Infarct Survival, Collaborative Group

A randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41, 299 cases of suspected acute myocardial infarction.

Lancet 1992 Mar 28; 339(8796):753-70

Judge H-M, Buckland R-J, Holgate C-E, Storey R-F.

Glycoprotein IIb/IIIa and P2Y<sub>12</sub> receptor antagonists yield additive inhibition of platelet aggregation, granule secretion, soluble CD40L release and procoagulant responses. Platelets. 2005; 1.6:398-407

Kandzari D-E, Berger P-B, Kastrati A, Steinhubl SR, Mehilli J, Dotzer F, ten Berg JM, Neumann F-J, Bollwein H, Dirschinger J, Schömig A.

Influence of treatment duration with a 600-mg dose of clopidogrel before percutaneous coronary revascularization. J Am Coll Cardiol. 2004; 44:2133-2136

Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dirschinger J, Dotzer F, ten Berg JM, Neumann F-J, Bollwein H, Volmer Ch, Gawaz M, Berger PB, Schömig A.

A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. N Engl J Med. 2004; 350:232-238

Kastrati A, Mehilli J, Neumann F-J, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schühlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schömig A. Abciximab in Patients with Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention after Clopidogrel Pretreatment, The ISAR-REACT 2 Randomized Trial, *JAMA*, 2006, 295:1531-1538

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

Mazzone A, De Servi S, Mazzucchelli I, Bossi I, Ottini E, Vezzoli M, Meloni F, Lotzinger M, Mariani G. Increased concentrations of inflammatory mediators in unstable angina: correlation with serum troponin T. *Heart*. 2001; 85:571-575

Mehilli J, Kastrati A, Schühlen H, Dibra A, Dotzer F, von Beckerath N, Bollwein H, Pache J, Dirschinger J, Peter P, Berger PB, Schömig A. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. *Circulation*. 2004; 110:3627-3635

Mehta S-R, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA.

Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet. 2001; 358:527-533

Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S.  
Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. JAMA. 2005; 293:2908-2917

Montalescot G, Borentain M, Payot L, Collet J-P, Thomas D.  
Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. JAMA. 2004; 292:362-366

Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, Robertson DH, Hille DA, DeLucca PT, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Weintraub WS, Braunwald E.  
TACTICS-TIMI 18 Investigators. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. JAMA. 2001; 286:2405-2412

Müller I, Seyfarth M, Rüdiger S, Wolf B, Pogatsa-Murray G, Schömig A.  
Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. Heart. 2001; 85:92-93

Neumann F-J.  
Medikamentöse Therapie der instabilen Angina pectoris

Der Internist 1, 43:112-120, 2002

Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Julinda Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, Schmitt C, Seyfarth M, Dirschinger J, Schömig A.

Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment („cooling-off“ strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. JAMA. 2003; 290:1593-1599

Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, ten Berg J, Bruskina O, Dotzer F, Seyfarth M, Pache J, Dirschinger J, Ulm K, Berger PB, Schömig A.

Age-dependent effect of abciximab in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary interventions. Circulation 2006, Oct. 23

Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe L-L, Montinaro A, Di Sciascio G.

Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. Circulation.2005; 111:2099-2106

Roffi M, Chew D-P, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, Heeschen C, Hamm CW, Robbins MA, Kleiman NS, Théroux P, White HD, Topol EJ.

Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes: gradient of benefit related to the revascularization strategy. Eur Heart J. 2002; 23:1441-1448

Schmidt B. M. W., Wehling M.

Der Internist Vol. 38 Nr. 12 Dezember 1997

Schömig A, Dirschinger J, Kastrati A, Pache J, Mehilli J.

Unterlagen für die Ethikkommission zur Genehmigung der Studie ISAR-REACT 2,  
Anschreiben vom 06.05.2002

Schömig A, Schmitt C, Dibra A, Mehilli J, Volmer Ch, Schühlen H, Dirschinger J, Dotzer F,  
ten Berg JM, Neumann F-J, Berger PB, Kastrati A.

One year outcomes with abciximab vs. Placebo during percutaneous coronary  
intervention after pre-treatment with clopidogrel. Eur Heart J. 2005; 26:1379-1384

Schulman S-P.

Antiplatelet therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes.

JAMA. 2004; 292:1875-1882

Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jørgensen E, Marco J,  
Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W.

Task Force for Percutaneous

Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for  
percutaneous coronary interventions. Eur Heart J. 2005; 26:804-847

Silber S, Böhm M, Gottwik M, Borggrefe M, Dietz R.

Risk of myocardial infarction following coronary stent implantation without  
adequate Clopidogrel treatment, Deutsches Ärzteblatt 2006; 103(43): A 2863-8

Steinhubl SR, Berger PB, Mann J-T III, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ.

CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy  
following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial

(published correction appears in JAMA. 2003; 289:987). JAMA. 2002; 288:2411-2420

Stiefelhagen P.

Neue Studien in der Kardiologie, RITA-3-Studie  
Der Internist 1, 44:113-117, 2003

Stone G-W, Bertrand M, Colombo A, et al.

Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial: study design and rationale. Am Heart J. 2004; 148:764-775

Storey R-F, Oldroyd K-G, Wilcox R-G.

Open multicentre study of the P2T receptor antagonist ARC69931MX assessing safety, tolerability and activity in patients with acute coronary syndromes. Thromb Haemost. 2001; 85:401-407

The CAPTURE Investigators. Randomised Placebo-Controlled Trial of Abciximab before and during Coronary Intervention in Refractory Unstable Angina: the CAPTURE Study. The Lancet 1997; 349:1429-35

The EPIC Investigators. Use of Monoclonal Antibody Directed against the Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor in High-Risk Coronary Angioplasty. N Engl J Med 1994; 330:956-961

The EPILOG Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Blockade an Low-Dose Heparin during Percutaneous Coronary Revascularization. N Eng J Med 1997; 336:1689-1697

The EPISTENT Investigators. Randomised Placebo-Controlled and Balloon-Angioplasty-Controlled Trial to Assess Safety of Coronary Stenting with Use of Platelet Glycoprotein-IIb/IIIa Blockade. The Lancet 1998; 352:87-92

TIMI Study Group. Definitions used in TIMI trials. Available at:

<http://www.timi.org>. Accessed February 1, 2006

Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, Cohen EA, Bertrand M, Neumann F.-J, Stone GW,, DiBattiste PM, Yakubov SJ, DeLucca PT, Demopoulos L.

Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization.

N Engl J Med. 2001; 344:1888-1894

von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schömig E, Kastrati A, Schömig A.

Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, an 900-mg-loading doses of clopidogrel; results of the ISAR-CHOICE Trial, Circulation 2005; 19:2946-2950

von Scheidt W.

Pathophysiologie der Akuten Koronarsyndrome

European Journal of Clinical Research – ISSN 0947 – 8736

Online: (<http://www.klinikundforschung.de/sup/news1/scheidt.htm>), 2006

Weidinger F, Frick M.

Mechanismen und Bedeutung der Endothelfunktion bei koronarer Herzkrankheit

Journal für Kardiologie 2000; 7 (1), 2-8

Online: (<http://www.kup.at/kardiologie>)

Willich S-N, Brüggenjürgen B, McBride D, Hecke T, Straub C, Kuck KH.

Medikament-freisetzende versus konventionelle Stents, GERSHWIN-Studie,

Deutsches Ärzteblatt, 2005; 46:3180-3185

Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, Weerakkody G, Murphy SA, Behounek BD, Carney RJ, Lazzam C, McKay RG, McCabe CH, Braunwald E.

Randomized comparison of prasugrel (CS-747,LY640315), a novel thienopyridine P2Y<sub>12</sub> antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation*. 2005;111:3366-3373

## **8 Danksagung**

Für die freundliche Bereitstellung des Themas dieser Arbeit danke ich 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.

Herrn Professor Dr. med. Adnan Kastrati möchte ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung danken.

Meiner persönlichen Betreuerin, Frau PD Dr. med. Julinda Mehilli, danke ich besonders für die intensive Betreuung, Hilfe und Geduld bei der Erstellung dieser Arbeit. Auch für die Korrektur der Arbeit möchte ich mich sehr herzlich bedanken.

Bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Stentgruppe, vor allem bei Frau Holle und Frau Hösl, danke ich für die hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung dieser Studie.

Ich danke ganz besonders meiner Familie für die liebevolle Unterstützung in allen Bereichen meines Lebens.

## **Curriculum vitae**

Stefanie Carina Sunder

geboren am 23.05.1980 in München

### **Schulbildung**

1986 – 1992	Besuch der Volksschule Haimhausen
1992 – 1996	Besuch der Realschule Unterschleißheim
1996 – 2000	Besuch des Städtischen Adolf Weber Gymnasiums München Allgemeine Hochschulreife

### **Berufsausbildung**

10/2000 – 03/2001	1 Semester Jura
04/2001 – 09/2001	Ausbildung zum Sanitätshelfer, Fachlehrgang Unfallrettung und Krankentransport, Ausbildung zum Rettungsdiensthelfer
10/ 2001 – 05/2008	Studium der Medizin an der Ludwig Maximilian Universität München
05/2008	Approbation als Ärztin
seit 01.09.2008	Assistenzärztin für Dermatologie, Dres. Dörzapf und Kollegen, Augsburg