

I. MEDIZINISCHE KLINIK UND POLIKLINIK
DER TECHNISCHEN UNIVERSITÄT MÜNCHEN
KLINIKUM RECHTS DER ISAR
(DIREKTOR: UNIV. – PROF. DR. A. SCHÖMIG)

**Die Inhibition des Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptors mit
Abciximab während koronarer Stentimplantation bei Patienten
nach Vorbehandlung mit einer hohen Sättigungsdosis
Clopidogrel**

Christian Georg Volmer

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. Univ. – Prof. A. Kastrati
2. Priv. – Doz. Dr. M. Seyfarth
3. Univ. – Prof. Dr. M. Halle

Die Dissertation wurde am 02.11.2004 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.09.2005 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	3
1.1 Koronare Herzkrankheit und Stentimplantation.....	3
1.2 Thienopyridine und thrombotische Ereignisse nach Stentimplantation.....	6
1.3 Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblocker - Abciximab.....	9
1.4 Clopidogrel – besser verträglich und schneller wirksam als Ticlopidin.....	14
2. Zielsetzung der Arbeit.....	16
3. Methodik.....	17
3.1 Studiendesign.....	17
3.2 Studienpopulation.....	17
3.3 Koronare Stentimplantation.....	19
3.4 Pharmakologische Therapie.....	19
3.5 Definitionen.....	20
3.6 Studienendpunkte.....	22
3.7 Patientennachsorge.....	22
3.8 Statistische Auswertung.....	23
4. Ergebnisse.....	25
4.1 Klinische Charakteristika und Läsionscharakteristika.....	25
4.2 Effektivitätsanalyse.....	28
4.3 Sicherheitsanalyse.....	31
4.4 Untergruppenanalysen	32
5. Diskussion.....	33
6. Schlussfolgerung.....	37
7. Zusammenfassung.....	38
8. Literaturverzeichnis.....	39

1. Einleitung

1.1 Koronare Herzkrankheit und Stentimplantation

In den Vereinigten Staaten von Amerika leiden über 13 Millionen Menschen an der koronaren Herzkrankheit und mehr als einer von fünf Todesfällen werden ihr zugeschrieben. Bei dieser enormen Prävalenz ist es nicht verwunderlich, dass sich etwa 1,2 Millionen Amerikaner jährlich einer Herzkatheteruntersuchung unterziehen, davon mehr als 500 000 einer perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie. Bei etwa 80% dieser Patienten wird dabei mindestens ein koronarer Stent implantiert [American Heart Association 2003].

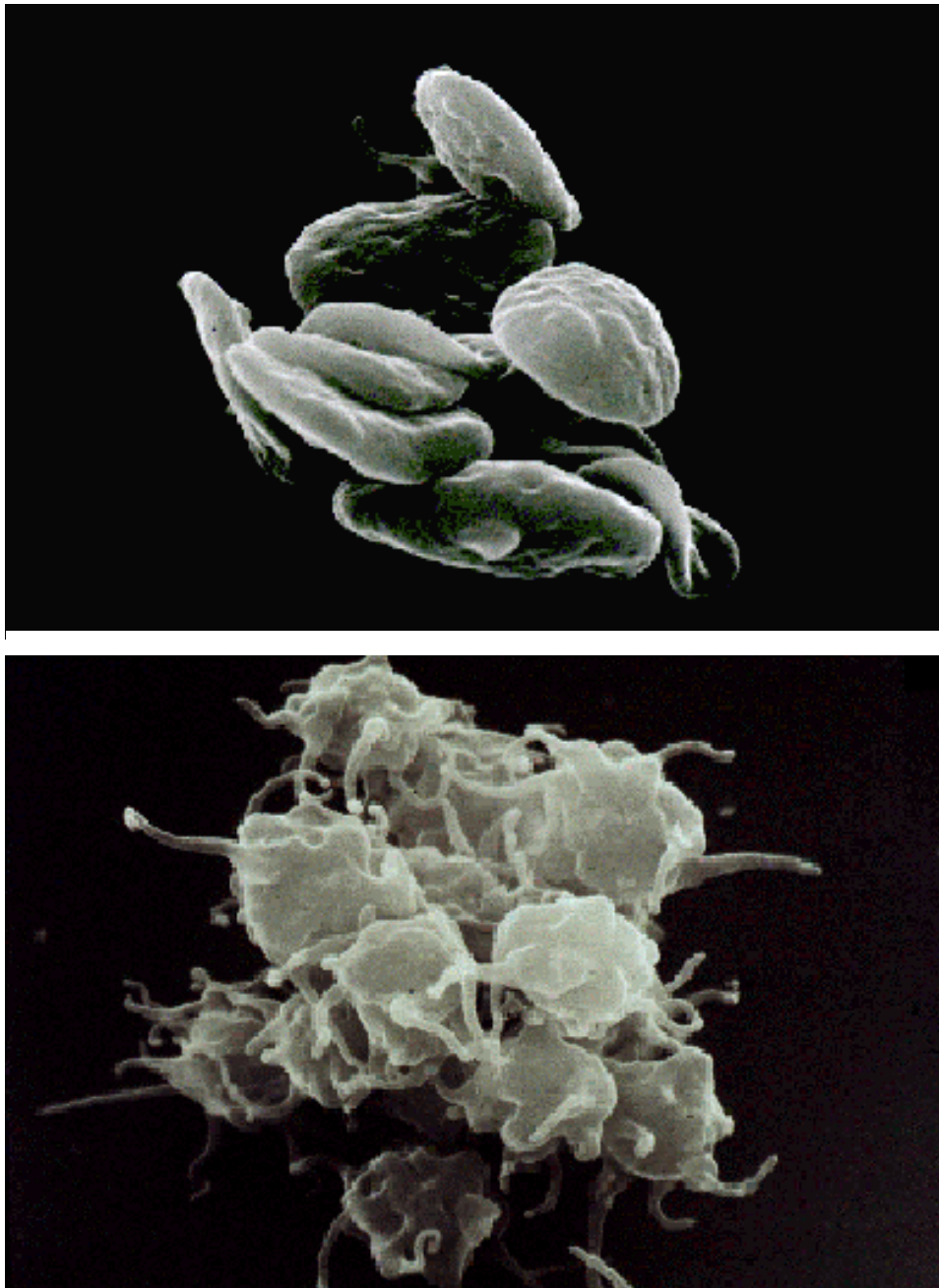
Die durch eine Stentimplantation verursachte Endothelverletzung und der Kontakt der Metallstreben des Stents zu Blut führt zu Formveränderung der Thrombozyten, einem Anstieg des intrathrombozytären Calciums und einer Aktivierung der sich anlagernden Plättchen mit nachfolgender Sekretion von Granulainhaltsstoffen und Aggregatbildung [Sharis 1998, Weitz 1998, Gawaz 1999, Wilson 1999] (siehe Abbildung 1).

Thrombozyten werden aber nicht nur durch diese Mechanismen, sondern auch durch verschiedene Substanzen aktiviert. Unter diesen Substanzen kommt dem Adenosindiphosphat (ADP) eine wichtige Rolle zu. Blutplättchen besitzen große Mengen an ADP in ihren dichten Granula, das bei Aktivierung freigesetzt wird und die Thrombozytenaggregation noch zusätzlich verstärkt [George 2000, Storey 2000, Hollopeter 2001].

Die Wirkung von ADP auf Thrombozyten wird durch zwei P2Y-Rezeptoren vermittelt, P2Y₁ und P2Y₁₂. Der P2Y₁-Rezeptor bewirkt einen transienten Anstieg des intrathrombozytären Calciums, führt zu Formveränderung und einer rasch reversiblen Plättchenaggregation. Der P2Y₁₂-Rezeptor vermittelt nicht nur eine Hemmung der Adenylatcyclase und folglich eine Verminderung des intrazellulären cAMP mit nachfolgendem Anstieg von Calcium, Aktivierung des Glykoprotein Iib/IIIa-Rezeptors und einer folgenden Thrombozytenaggregation, sondern verstärkt die Wirkung des P2Y₁-Rezeptors noch zusätzlich. Der P2Y₁₂-Rezeptor vermittelt also eine dauerhafte

Plättchenaggregation [Hechler 1998^a, Hechler 1998^b, Jin 1998, Foster 2001, Hollopeter 2001, Fontana 2003].

Abbildung 1: Ruhende und aktivierte Thrombozyten



Die Abbildung zeigt elektronenmikroskopische Aufnahmen von Thrombozyten. Oben ruhende Plättchen mit ihrer typisch diskoiden Form, unten Echinosphärozyten (aktivierte Plättchen)

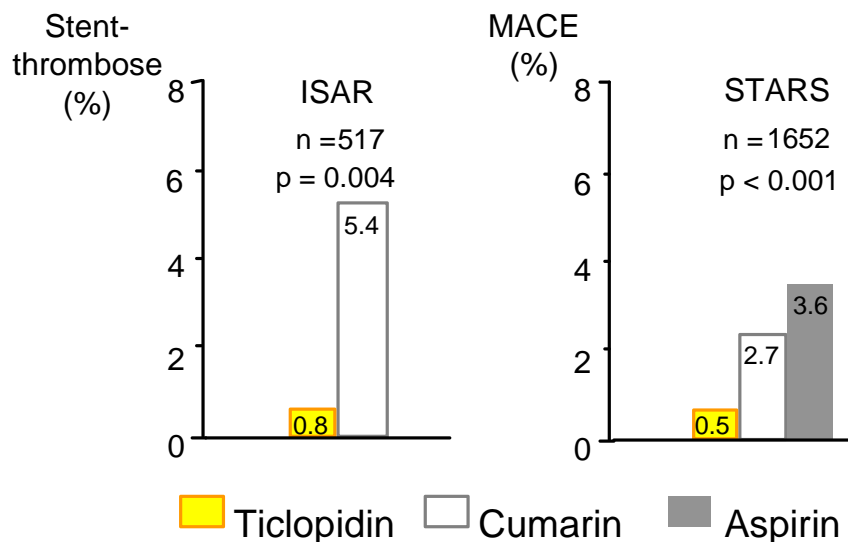
[<http://www.akh-wien.ac.at/biomed-research/htx/platweb1.htm>].

Um der Plättchenaktivierung und der daraus resultierenden In-Stent-Thrombose entgegenzuwirken wurde Anfang der 90er Jahre Phenprocoumon eingesetzt. Phenprocoumon gehört wie Warfarin zur Gruppe der Cumarinderivate, einer vom 4-Hydroxicumarin abgeleiteten, oral zu verabreichenden Substanz mit Vitamin K antagonistischer Wirkung, die die Synthese des Prothrombinkomplexes (Faktor II, VII, IX und X) in der Leber hemmt. Die Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt beträgt bei dieser Substanzgruppe etwa 36-48 Stunden. Der Einsatz von Phenprocoumon als Begleittherapie der Stentimplantation führte jedoch bei 16% der Patienten zu Tod, Myokardinfarkt oder einer dringlichen Revaskularisation der Zielläsion sowie in 17% der Fälle zum Auftreten einer Blutungskomplikation [Schömig 1996].

1.2 Thienopyridine und thrombotische Ereignisse nach Stentimplantation

Thienopyridine blockieren den P2Y₁₂ Adenosin 5'-diphosphat (ADP)-Rezeptor und vermindern dadurch die ADP-vermittelte Thrombozytenaktivierung und -aggregation selektiv und irreversibel [Quinn 1999, Hollopeter 2001, Bhatt 2003]. Durch den Einsatz dieser Substanzgruppe konnte die Okklusionsrate nach Stentimplantation gegenüber der Gabe von Phenprocoumon signifikant reduziert werden [Schömig 1996, Leon 1998] (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: Antithrombozytäre Therapie und Stentthrombose

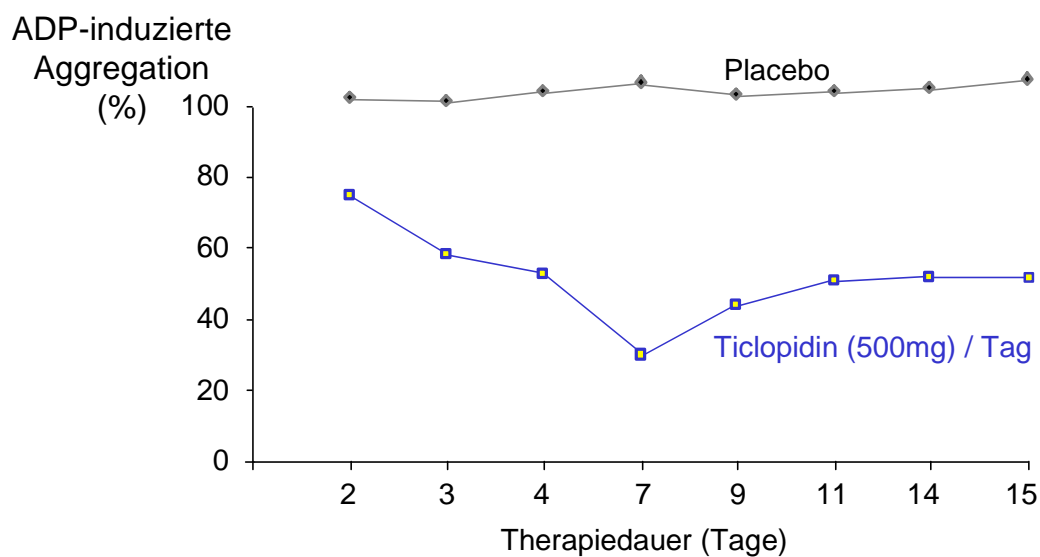


Häufigkeit von Stentthrombose bzw. MACE (Major Adverse Cardiac Event = Tod, Myokardinfarkt oder dringliche Zielläsionsrevascularisation) in zwei doppelblinden, randomisierten Studien [Schömig 1996, Leon 1998].

Thienopyridine sind Wirkstoffvorstufen (prodrugs) und können erst nach Aktivierung durch Cytochrom P 450 in der Leber wirken [Schorr 1993, Herbert 1994, Herbert 1999].

Ticlopidin war das erste Thienopyridin, das im Zusammenhang mit der koronaren Stentimplantation eingesetzt wurde. Bei einer Gabe von 500 mg täglich beginnt die antithrombozytäre Wirkung nach 2 Tagen und erreicht nach 5-7 Tagen ihr Maximum [Cannon 1995, Colombo 1995, Gawaz 1998, Patrono 1998, Sharis 1998, Quinn 1999] (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3: Aggregation nach Gabe von Ticlopidin



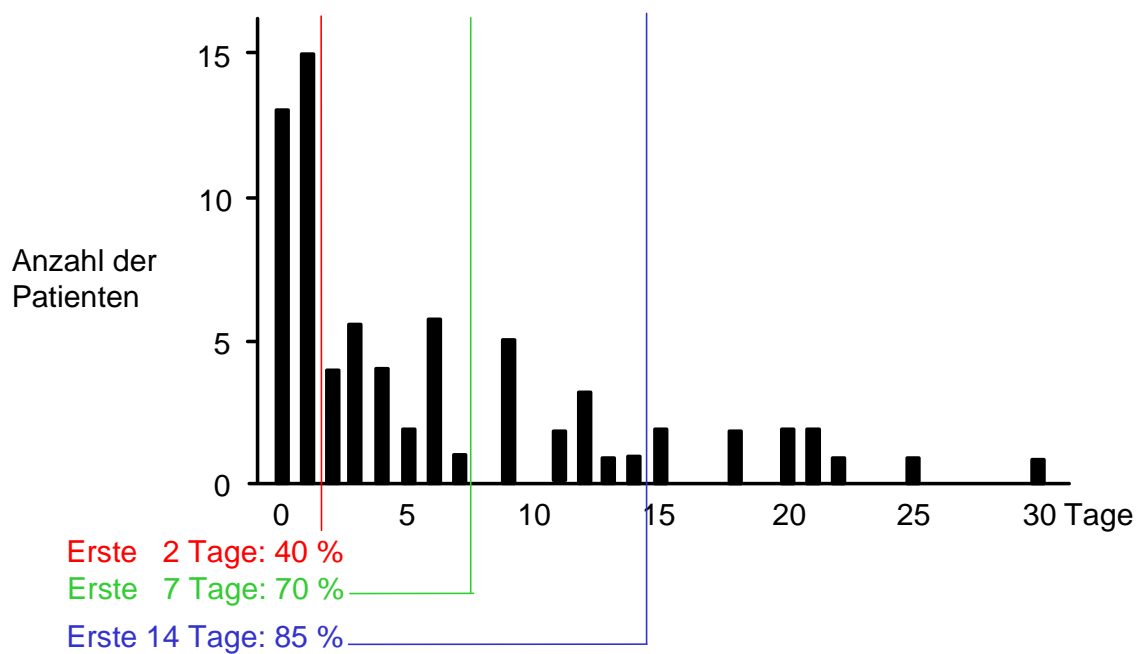
Die Abbildung zeigt die ADP-induzierte Aggregation nach Gabe von 500 mg Ticlopidin / Tag im zeitlichen Verlauf [Coukell 1997].

Die Zeit zwischen erstmaliger Gabe von Ticlopidin und antithrombozytärem Wirkmaximum ist direkt abhängig von der täglichen Gesamtdosis [Harker 1993]. Höhere Dosierungen als 500 mg Ticlopidin täglich erhöhen jedoch die Inzidenz der Nebenwirkungen. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind die Neutropenie, die bei etwa 2,5% der Patienten auftritt und die thrombotische thrombozytopenische Purpura [Bellavance 1993, Gill 1997, Bennett 1998]. Daher sind während der ersten Behandlungszeit engmaschige Blutbildkontrollen notwendig.

1.3 Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblocker - Abciximab

Durch den verzögerten Wirkungseintritt von Ticlopidin sind Patienten, die ihre erste Dosis am selben Tag wie ihre Koronarintervention erhalten, einem erhöhten periprozeduralen und postprozeduralen Risiko ausgesetzt [Schühlen 1998, Steinhubl 1998] (siehe Abbildung 4).

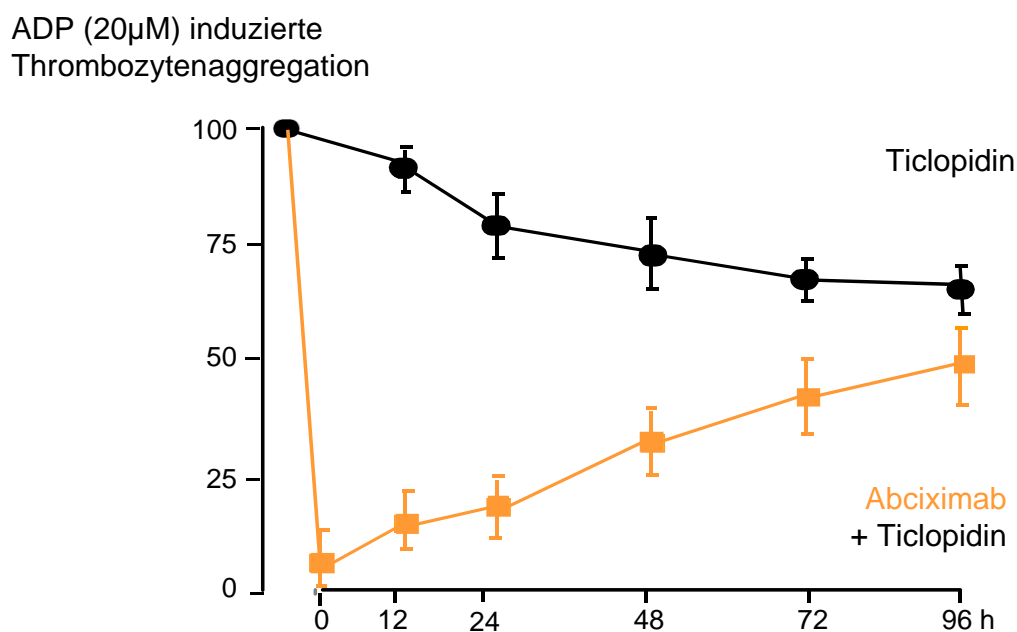
Abbildung 4: Auftreten von Stentthrombosen im zeitlichen Verlauf



Die Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf des Auftretens von Stentthrombosen [Schühlen 1998].

Seit Mai 1995 ist mit der Substanz Abciximab ein potenter Thrombozytenaggregationshemmer in Deutschland zugelassen (siehe Abbildung 5).

Abbildung 5: Thrombozytenaggregation nach Gabe von Abciximab



Die Abbildung zeigt die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation nach Gabe von Ticlopidin allein und nach Gabe von Ticlopidin und Abciximab [Gawaz 1998].

Abciximab ist ein monoklonaler Antikörper der an Glykoprotein IIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$)-Rezeptoren von Thrombozyten bindet und die Bindung der natürlichen Liganden wie Fibrinogen, von Willebrand-Faktor, Vitronektin und Fibronektin verhindert [Faulds 1994]. Weiterhin bindet Abciximab an den Vitronektin ($\alpha_v\beta_3$)-Rezeptor, der auf

Fibroblasten, Thrombozyten, Endothel- und glatten Muskelzellen exprimiert ist und eine zentrale Rolle bei der Migration und Proliferation glatter Muskelzellen sowie bei der Neointimabildung nach Gefäßwandverletzungen spielt. Abciximab bindet auch an den Mac-1-Integrin (CD11b/CD18)($\alpha_m\beta_2$)-Rezeptor, der auf Monozyten und neutrophilen Granulozyten vorkommt und verhindert dadurch die Adhäsion von Monozyten an die verletzte Gefäßwand und wirkt damit antiinflammatorisch. Dadurch wird konsekutiv die Adhäsion von Thrombozyten an inflammatorisch gereiztes Endothel verringert und ein günstiger Effekt auf die Mikrozirkulation bewirkt [Altieri 1988, Collier 1991^a, Collier 1991^b, Faulds 1994, Conforti 1996, Hoshiga 1996, Simon 1997, Gawaz 1999]. Die Hemmung der Thrombozytenaggregation durch Abciximab ist dosisabhängig und korreliert mit dem Ausmaß der Blockade der Glykoprotein Iib/IIIa-Rezeptoren [Faulds 1994, Tcheng 1994]. Bei den meisten Personen blockiert eine Bolusgabe von 0,25 mg/kg KG Abciximab mehr als 80% der Glykoprotein Iib/IIIa-Rezeptoren und erzeugt eine maximale hemmende Wirkung auf die Thrombozytenfunktion [Faulds 1994, Tcheng 1994, Kleiman 1995, Mascelli 1998]. Die Rezeptorblockade ist 30 Minuten nach Verabreichung eines intravenösen Bolus von 0,25 mg/kg KG am stärksten ausgeprägt. Die Blockade der Glykoprotein Iib/IIIa-Rezeptoren nimmt nach Abschluss der Behandlung mit Abciximab nach und nach ab und beginnt sich innerhalb von 6 Stunden nach der Behandlung zu erholen. Zwölf Stunden nach der Therapie sind noch etwa 70% der Rezeptoren blockiert. Eine vollständige Wiederherstellung der Funktion benötigt jedoch mehrere Tage [Faulds 1994, Tcheng 1994, Kleiman 1995, Jordan 1997, Wagner 1997].

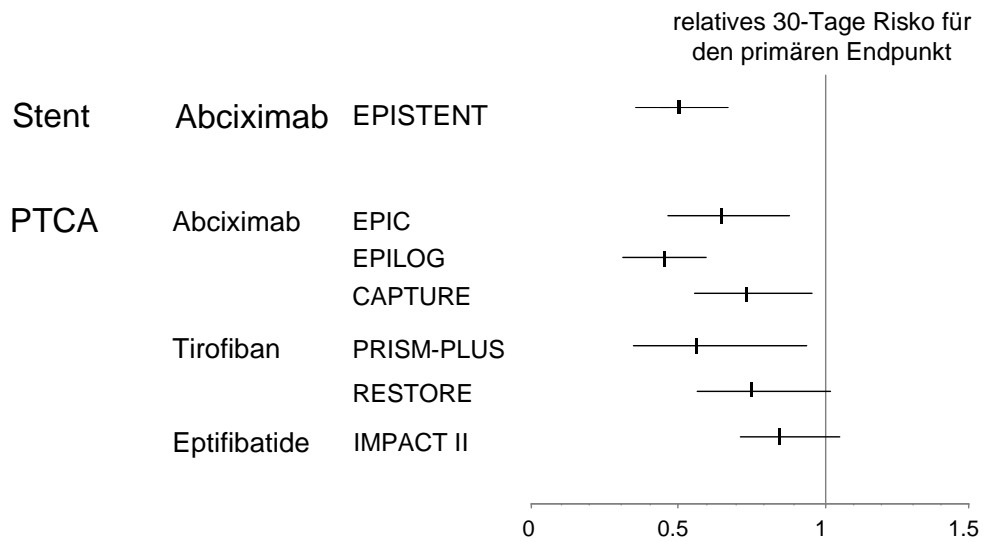
Im menschlichen Körper führen Teilverschlüsse von Arterien aufgrund einer Atherosklerose oder Gefäßspasmen zu starken Scherkräften. In ex vivo-Studien hemmt Abciximab auch die durch Scherkräfte hervorgerufene Thrombozytenaggregation an Thrombozyten von Patienten, bei denen eine perkutane Koronarrevaskularisierung vorgenommen wurde und die einen Bolus Abciximab von 0,25 mg/kg KG gemeinsam mit Heparin und Acetylsalicylsäure erhalten hatten. Bei ihnen wurde die Bildung von großen Thrombozytenaggregaten unter Bedingungen von starken Scherkräften fast ganz verhindert [Konstantopoulos 1995, Turner 1995]. Diese Beobachtung wird mit Heparin oder Acetylsalicylsäure alleine nicht gemacht. Darüber hinaus ist die Fähigkeit der Hemmung einer durch Scherkräfte verursachten

Thrombozytenaggregation wesentlich für die Vorbeugung einer Stentthrombose. In einem ex vivo-Modell der Stentthrombose mittels eines femoralen arteriovenösen Shunts bei Nagern hemmte m7E3, das fast identische pharmakodynamische Eigenschaften wie Abciximab besitzt, die Stentthrombose in großem Ausmaß, während eine Behandlung mit Heparin und Acetylsalicylsäure diese Wirkung nicht hatte [Makkar 1997].

Glykoprotein Iib/IIIa-Rezeptorblocker waren ein wichtiger Fortschritt im Bereich der antithrombozytären Therapie, besonders für Patienten, die sich einer perkutanen Koronarintervention unterziehen [Bhatt 2003] (siehe Abbildung 6). So verminderte Abciximab in der EPISTENT-Studie signifikant die Anzahl ischämischer Ereignisse nach 30 Tagen bei Patienten mit stabiler oder instabiler Angina pectoris, bei denen ein Koronarstent implantiert worden war [The EPISTENT Investigators 1998]. In der ESPRIT-Studie verminderte der Glykoprotein Iib/IIIa-Rezeptorblocker Eptifibatide signifikant die ischämischen Komplikationen 30 Tage nach Intervention auch bei Patienten mit einem niedrigeren Risikoprofil als bei denen, die in die EPISTENT-Studie eingeschlossen waren [The ESPRIT Investigators 2000].

Abciximab erhöht allerdings das Risiko, eine Blutungskomplikation oder eine Thrombozytopenie zu erleiden [Kereiakes 2000, Cote 2001].

Abbildung 6: Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblocker und relatives Risiko für unerwünschte Ereignisse



Die Gabe eines Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblockers erbrachte in zahlreichen Studien eine klinische Verbesserung innerhalb von 30 Tagen [The EPIC Investigators 1994, The CAPTURE Investigators 1997, The IMPACT-II Investigators 1997, The RESTORE Investigators 1997, The EPISTENT Investigators 1998, The PRISM-PLUS Investigators 1998, Lincoff 2000].

1.4 Clopidogrel – besser verträglich und schneller wirksam als Ticlopidin

Etwa zur gleichen Zeit wie die Einführung von Abciximab, wurde auch ein neues Thienopyridin zugelassen. Clopidogrel gehört wie Ticlopidin zur Gruppe der Thienopyridine und besitzt fast identische pharmakologische Eigenschaften. Im Unterschied zu Ticlopidin treten unter einer Therapie mit Clopidogrel schwerwiegende Neutropenien jedoch nicht vermehrt auf [CAPRIE Steering Committee 1996]. Ein weiterer Vorteil von Clopidogrel liegt darin, dass eine maximale antithrombozytäre Wirkung wesentlich schneller erreicht wird als bei Ticlopidin [Herbert 1993, Denninger 1999].

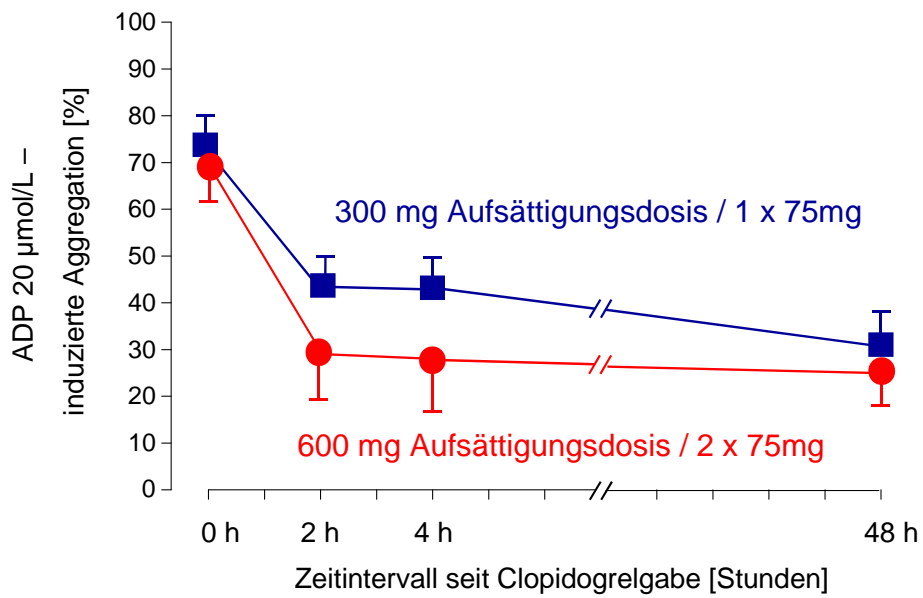
Obwohl hohe Aufsättigungsdosen mit Clopidogrel einen früheren Wirkungseintritt als bei Ticlopidin aufweisen, benötigt es immer noch mehr als 6 Stunden, um einen maximalen antithrombotischen Effekt bei einer Gabe von 300 mg Clopidogrel zu erreichen [Darius 1999, Moussa 1999, Savcic 1999, Thebault 1999, Helft 2000, Gawaz 2001, Gurbel 2003]. Diese Verzögerung könnte Konsequenzen für Patienten haben, die sich einer perkutanen transluminalen Koronarintervention unterziehen [Steinhubl 2002].

Eine steigende Anzahl von Studien weist darauf hin, dass eine einmalige Gabe von 600 mg Clopidogrel schon nach zwei Stunden einen maximalen antithrombozytären Effekt hervorruft, der ähnlich ausgeprägt ist, wie nach Gabe von Abciximab [Thebault 1999, Gawaz 2001, Müller 2001] (siehe Abbildung 7).

Außerdem konnten Pache et al. die Sicherheit der Vorbehandlung mit einer hohen Aufsättigungsdosis Clopidogrel bei einer unselektierten Zahl von Patienten nachweisen, die sich einer koronaren Stentimplantation mit oder ohne zusätzlicher Gabe des Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblockers Abciximab unterzogen hatten [Pache 2002].

Bisher gibt es jedoch keine Studie mit der Fragestellung, ob bzw. in welchem Ausmaß mit einem Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblocker eine zusätzliche Verbesserung der Ergebnisse nach koronarer Intervention mit Stentimplantation erreicht werden kann, wenn bei den Patienten schon eine maximale Inhibierung der Blutplättchenaggregation mit Clopidogrel erreicht ist [Berger 2002].

Abbildung 7: Aggregation nach Gabe von Clopidogrel



Die Abbildung zeigt die ADP-induzierte Aggregation in Abhängigkeit vom Zeitintervall nach Verabreichung von 300 mg bzw. 600 mg Clopidogrel als Aufsättigungsdosis und anschließender täglicher Gabe von einmal bzw. zweimal 75 mg Clopidogrel [Müller 2001].

2. Zielsetzung der Studie

Die vorliegende Studie soll die Hypothese überprüfen, ob bei Patienten mit niedrigem und mittlerem Risiko und koronarer Stentimplantation nach Vorbehandlung mit einer hohen Sättigungsdosis Clopidogrel durch die zusätzliche Gabe von Abciximab das klinische Ergebnis verbessert werden kann.

3. Methodik

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine multizentrische, prospektive, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie zum Vergleich von Abciximab mit Heparin nach Gabe einer hohen Dosis Clopidogrel bei Patienten mit niedrigem oder mittlerem Komplikationsrisiko und intrakoronarer Stentimplantation.

3.2 Studienpopulation

In der Zeit zwischen Mai 2000 und Februar 2003 wurden 2159 Patienten mit symptomatischer koronarer Herzerkrankung in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten unterzogen sich einer elektiven perkutanen Koronarangioplastie einer signifikanten Koronarstenose in einem Nativgefäß und wurden mindestens zwei Stunden vor der Intervention mit einer hohen Aufsättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel vorbehandelt. Einschließende Zentren waren das Deutsche Herzzentrum München, die 1. Medizinische Klinik des Klinikums rechts der Isar, die Medizinische Klinik I des Klinikums Garmisch-Partenkirchen, das St. Antonius Ziekenhuis Hospital in Nieuwegein (Niederlande), das Herz-Zentrum Bad Krotzingen und die Mayo Clinic in Rochester (Minnesota, Vereinigte Staaten von Amerika). Alle Patienten haben eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie abgegeben. Die Ethik-Kommissionen aller Zentren haben dem Studienprotokoll zugestimmt. Die Ausschlusskriterien der Studie sind in der Tabelle 1 aufgeführt.

TABELLE 1: AUSSCHLUSSKRITERIEN DER STUDIE

- Myokardinfarkt innerhalb von 14 Tagen vor Koronarintervention
 - Instabile Angina pectoris mit ST-Streckenveränderungen von $\geq 0,1$ mV in mindestens zwei elektrokardiographischen Ableitungen im Ruhe-EKG und/oder einem Troponin-T Wert von $> 0,03$ ng/mL
 - Läsion in einem venösen Bypassgefäß
 - Chronisch (mehr als drei Monate) verschlossenes Gefäß
 - Angiographisch sichtbarer Thrombus in der Zielläsion
 - Schwer eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (Ejektionsfraktion $< 30\%$)
 - Hämodynamische Instabilität
 - Insulin-abhängiger Diabetes mellitus
 - Perikarditis
 - Maligne Erkrankung
 - Zerebraler Insult innerhalb der letzten drei Monate vor der Intervention
 - Aktive Blutung oder Blutungsneigung
 - Verletzung oder große Operation im letzten Monat vor der Intervention
 - Vermutete Aortendissektion
 - Antikoagulatorische Therapie mit Cumarinderivaten
 - Therapie mit einem Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblocker innerhalb von 14 Tagen vor der Intervention
 - Unkontrollierbare arterielle Hypertonie mit einem arteriellen Blutdruck von mehr als 180 mmHg systolisch
 - Klinisch relevante hämatologische Abweichungen (Hämoglobin < 100 g/L oder Hämatokrit $< 34\%$, Thrombozytenzahl $< 100 \times 10^9$ /L oder $> 600 \times 10^9$ /L)
 - Bekannte allergische Reaktion gegen die Studienmedikation
 - Vermutete oder bestehende Schwangerschaft
-

3.3 Koronare Stentimplantation

Ziel der perkutanen Koronarintervention war die Versorgung der Patienten mit einem koronaren Stent. Die koronare Intervention wurde bei jeweils 91% der Patienten in den beiden Studiengruppen mit einer Stentimplantation abgeschlossen. Bei jeweils 9% der Patienten wurde eine PTCA ohne Stentimplantation durchgeführt. Im Regelfall wurde die A. femoralis mit Hilfe der Punktionstechnik nach Seldinger punktiert. Die Herzkatheteruntersuchung, Ballonangioplastie und Stentimplantation erfolgten nach dem Standardverfahren. Die Stentimplantation erfolgte nach ein- oder mehrmaliger Vordehnung mit einem Ballon. Die Entscheidung, welcher Stent verwendet werden sollte, wurde individuell vom Interventionisten getroffen. Um die exakte Position der Stents zu kontrollieren, wurden nach Möglichkeit Ballonkatheter mit radiologisch sichtbaren Enden verwendet. Die Beurteilung des Endresultats erfolgte allein nach der visuellen Einschätzung der Stentposition durch den Interventionisten im Angiogramm. Eine intravaskuläre Ultraschalluntersuchung wurde nicht durchgeführt. Sobald die partielle Thromboplastinzeit unter einen Wert von 60 Sekunden gefallen war, wurde die arteriell liegende Schleuse gezogen. Nach dem Ziehen der arteriellen Schleuse wurde die Punktionsstelle manuell so lang wie nötig komprimiert und anschließend ein Druckverband positioniert. Dieser wurde für mindestens 6-12 Stunden belassen [Schömig 1994].

3.4 Pharmakologische Therapie

Alle Patienten erhielten mindestens zwei Stunden vor der Intervention 600 mg Clopidogrel. Außerdem wurden 325 bis 500 mg Acetylsalicylsäure und 70 U/kg KG Heparin intravenös injiziert, sobald die Entscheidung zur perkutanen Koronarangioplastie getroffen wurde. Nach der Entscheidung, eine koronare Intervention durchzuführen und bevor der Führungsdraht die Zielläsion passiert hatte, wurden die Patienten doppelblind randomisiert. Dazu wurden identische verschlossene Umschläge verwendet, die die Randomisierungsnummern enthielten. Die Patienten in den beiden Gruppen erhielten entweder Abciximab (Bolus von 0,25 mg/kg KG,

gefolgt von einer Infusion für 12 Stunden in einer Dosierung von 0,125 µg/kg KG/Minute, maximal 10 µg/Minute) oder Heparin (Bolus von 70 U/kg KG, gefolgt von einer Infusion mit einem Placebo für 12 Stunden) [The EPISTENT Investigators 1998]. Die Patienten der Placebogruppe des teilnehmenden Zentrums in den Vereinigten Staaten erhielten einen Heparinbolus von 30 U/kg KG statt 70 U/kg KG. Eine doppelte Verblindung wurde durch die Verwendung von identischen Ampullen in den beiden Gruppen erreicht. Die partielle Thromboplastinzeit wurde während der Intervention nicht bestimmt.

Nach der Intervention erhielten alle Patienten 100-325 mg Acetylsalicylsäure auf Dauer, außerdem zweimal täglich 75 mg Clopidogrel bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus (aber nicht länger als drei Tage) und anschließend 75 mg Clopidogrel einmal täglich für mindestens einen Monat.

3.5 Definitionen

Die intervenierten Läsionen wurden entsprechend den modifizierten Kriterien des American College of Cardiology und der American Heart Association eingeteilt [Ellis 1990, Kastrati 1999]. Dabei wurden die Läsionen entsprechend ihrer speziellen Charakteristika wie beispielsweise ihrer Länge, Torquierung, Biegung, Kalzifizierung, Beteiligung von großen Seitästen, Anwesenheit eines Thrombus oder eines kompletten Verschlusses in vier Typen eingeteilt: A-, B1-, B2- und C-Läsionen. Läsionen der Typen B2 und C wurden als komplex eingestuft. Die Entscheidung, welchem dieser Typen eine Läsion zuzuordnen war, wurde vom Interventionisten getroffen.

Jede Läsion wurde in standardisierter Aufnahmetechnik und in mehreren Projektionen dargestellt.

Arterielle Hypertonie war definiert als ein Blutdruck von 140/90 mmHg oder höher beziehungsweise bei gegenwärtiger antihypertensiver Medikation [Wolf-Maier 2003]. Informationen über einen Diabetes mellitus des Patienten stammten aus den Angaben von Hausärzten, aus der Medikation bei Aufnahme (Insulin oder orale Antidiabetika) oder beruhten auf erhöhten (> 140 mg/dl) Blutzuckerkonzentrationen in nüchternem

Zustand (keinerlei Nahrungsaufnahme in den letzten 8 Stunden vor der Blutabnahme), die durch mindestens eine Wiederholungsuntersuchung bestätigt worden war.

Als Raucher wurden alle Patienten eingestuft, die in den letzten 6 Monaten geraucht hatten.

Hypercholesterinämie war definiert als ein dokumentierter Cholesterinwert im Plasma über 240 mg/dl.

Die Klassifizierung der belastungsabhängigen Angina pectoris erfolgte entsprechend der Einteilung der Canadian Cardiovascular Society [Rutherford 1988, Smith 2002].

Als unerwünschte Ereignisse waren Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt und Zielläsionsrevaskularisation definiert. Die Diagnose eines „Q-wave“-Myokardinfarktes basierte auf dem Auftreten von neuen pathologischen Q-Zacken in 2 oder mehr elektrokardiographischen Ableitungen. Ein ausgedehnter Myokardinfarkt war definiert als „Q-wave“-Infarkt oder als Myokardinfarkt mit einem Anstieg der Kreatinkinase oder seines MB-Isoenzym auf mindestens das 5-fache der oberen Grenze des normalen Referenzbereiches in mindestens zwei Blutproben.

Die Zielläsionsrevaskularisationen 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.

Die Einteilung in schwere und leichte Blutungen richtete sich nach den TIMI-Kriterien [TIMI Study Group 1985]. Eine Blutungskomplikation wurde als schwer eingestuft, wenn sie intrakraniell lokalisiert war oder wenn offensichtliche klinische Anzeichen mit einem Hämoglobinabfall von mehr als 50 g/L einhergingen oder, wenn ein Hämoglobinwert nicht bestimmt worden war, bei einem absoluten Abfall des Hämatokrits um mehr als 15%. Leichte Blutungskomplikationen waren definiert als klinisch offensichtliche Zeichen einer Blutung einschließlich derjenigen, die mittels eines bildgebenden Verfahrens dokumentiert wurden und mit einem Hämoglobinabfall von größer oder gleich 30 g/L und kleiner als 50 g/L einhergingen oder, wenn ein Hämoglobinwert nicht bestimmt worden war, mit einem absoluten Abfall des Hämatokrits von mehr als 9 aber weniger als 15% verbunden waren.

Eine schwere Thrombozytopenie wurde bei einer Thrombozytenzahl von weniger als $20 \times 10^9/L$ in mehr als einer Messung angenommen.

Alle unerwünschten Ereignisse des primären Endpunktes und Blutungskomplikationen wurden von Personen beurteilt, die keine Kenntnis von der Behandlungszuteilung der Patienten zu den beiden Therapiegruppen hatten.

3.6 Studienendpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie war die kumulative Inzidenz von Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt und eine Zielläsionsrevaskularisation (koronare Bypassoperation oder erneute Koronarintervention) aufgrund einer myokardialen Ischämie innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung.

Die Sicherheit der Studienmedikation wurde durch die 30-Tage-Inzidenz an schweren oder leichten Blutungen, schweren Thrombozytopenien oder der Notwendigkeit einer Bluttransfusion abgeschätzt.

3.7 Patientennachsorge

Entsprechend dem Studienprotokoll wurde vor der Koronarintervention, direkt danach und 24 Stunden nach der Intervention ein Elektrokardiogramm abgeleitet sowie vor, 8, 16 und 24 Stunden nach Intervention Blut abgenommen, aus dem die kardialen Enzymmarker (Kreatinkinase, MB-Isoenzym der Kreatinkinase und Troponin T), das Hämoglobin und die Thrombozytenzahl bestimmt wurden. Ab dem zweiten postinterventionellen Tag wurden diese Untersuchungen bis zum Tag der Entlassung täglich durchgeführt. In 82% aller Patienten wurden drei oder mehr Messungen der Herzenzyme durchgeführt. Zwei oder mehr Messungen wurden bei 99% aller Patienten durchgeführt. Die Punktionsstelle in der Leiste wurde nachkontrolliert, um lokale vaskuläre Komplikationen nicht zu übersehen. Eine Duplexsonographie der Punktionsstelle wurde nach Entfernung des Druckverbandes am ersten postinterventionellen Tag durchgeführt. Alle erhobenen Daten wurden in einer Datenbank dokumentiert.

30 Tage nach der Entlassung wurden die Patienten telefonisch nach ihrem Gesundheitszustand, insbesondere Angina pectoris und Dyspnoe sowie Medikamenteneinnahme befragt. Patienten, die über Beschwerden klagten, wurden in die Ambulanzen einbestellt, und es wurde eine komplette klinische und elektrokardiographische Untersuchung inklusive Blutabnahme und Bestimmung der kardialen Enzymmarker (Kreatinkinase, MB-Isoenzym der Kreatinkinase und Troponin T) durchgeführt. Waren die Patienten innerhalb der ersten 30 postinterventionellen Tage in einem anderen Krankenhaus vorstellig geworden, wurden von diesem die Befundberichte angefordert und die dort erhobenen Befunde in unsere Datenbank übernommen.

3.8 Statistische Methoden

Die Studie war ursprünglich auf einen Stichprobenumfang von 550 Patienten in jeder Gruppe bei einer erwarteten Ereignisrate in der Placebogruppe von 8% ausgelegt. Sie wäre dann in der Lage gewesen, mit einer Power (Teststärke) von 80% und einem Alpha-Niveau von 0,05 eine Risikoreduktion von 50% durch Abciximab zu erkennen. Nachdem aber der Daten- und Sicherheitskontrollausschuss bei den ersten 678 in die Studie eingeschlossenen Patienten eine niedrigere Ereignisrate festgestellt hatte, wurde die Stichprobengröße erneut berechnet und daraufhin verdoppelt. Unter der Annahme einer Rate von 7% für den primären Endpunkt in der Placebogruppe und eines Alpha-Niveaus von 0,05 wäre eine Studie mit 1050 Patienten in jeder Gruppe in der Lage, mit einer Power (Teststärke) von 80% eine Risikoreduktion von 40% durch Abciximab nachzuweisen.

Alle Analysen wurden in verblindetem Studienzustand durchgeführt. Die Studiengruppen wurden erst nach Abschluss der statistischen Analysen entblindet. Bei keinem Patienten musste eine klinisch notwendige Entblindung vorgenommen werden, und kein Patient musste vom Placebo-Arm in den Abciximab-Arm wechseln. Die Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung, Median mit 25. und 75. Perzentile, absolute Zahlen oder als Prozentwerte angegeben. Die Unterschiede in den Gruppen wurden mit dem 2-seitigen Chi-Quadrat Test oder dem exakten Test nach Fisher für

kategorische Daten berechnet. Für den Vergleich von kontinuierlichen Daten wurde der Student t-Test oder der nichtparametrische Wilcoxon Rangsummen-Test verwendet. Die Hauptanalyse bestand aus der Berechnung des relativen Risikos mit Angabe des 95% Konfidenzintervalls, das mit dem Vergleich von Abciximab und Placebo bezüglich des primären Endpunktes verbunden war. Dieselbe Methode wurde angewandt, um eine Reihe von Populations-Subgruppen zu untersuchen, die zum Zeitpunkt der Erstellung des Protokolls festgelegt wurden. Die Subgruppenanalysen umfassten folgende Patientenmerkmale: höheres Alter (>70 Jahre), Geschlecht, Diabetes mellitus, Angina pectoris Grad III oder IV (entsprechend der Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society), vorangegangener Herzinfarkt oder komplexe Läsionen (B2- oder C-Läsion, entsprechend der modifizierten Läsionsmorphologie, klassifiziert durch das American College of Cardiology und die American Heart Association [Campeau 1976, Ellis 1990]). In jeder Gruppe wurde zum Vergleich die odds ratio mit dem 95% Konfidenzintervall der Inzidenz des primären Endpunktes berechnet. Statistische Signifikanz wurde angenommen für ein zweigeteiltes $p < 0,05$.

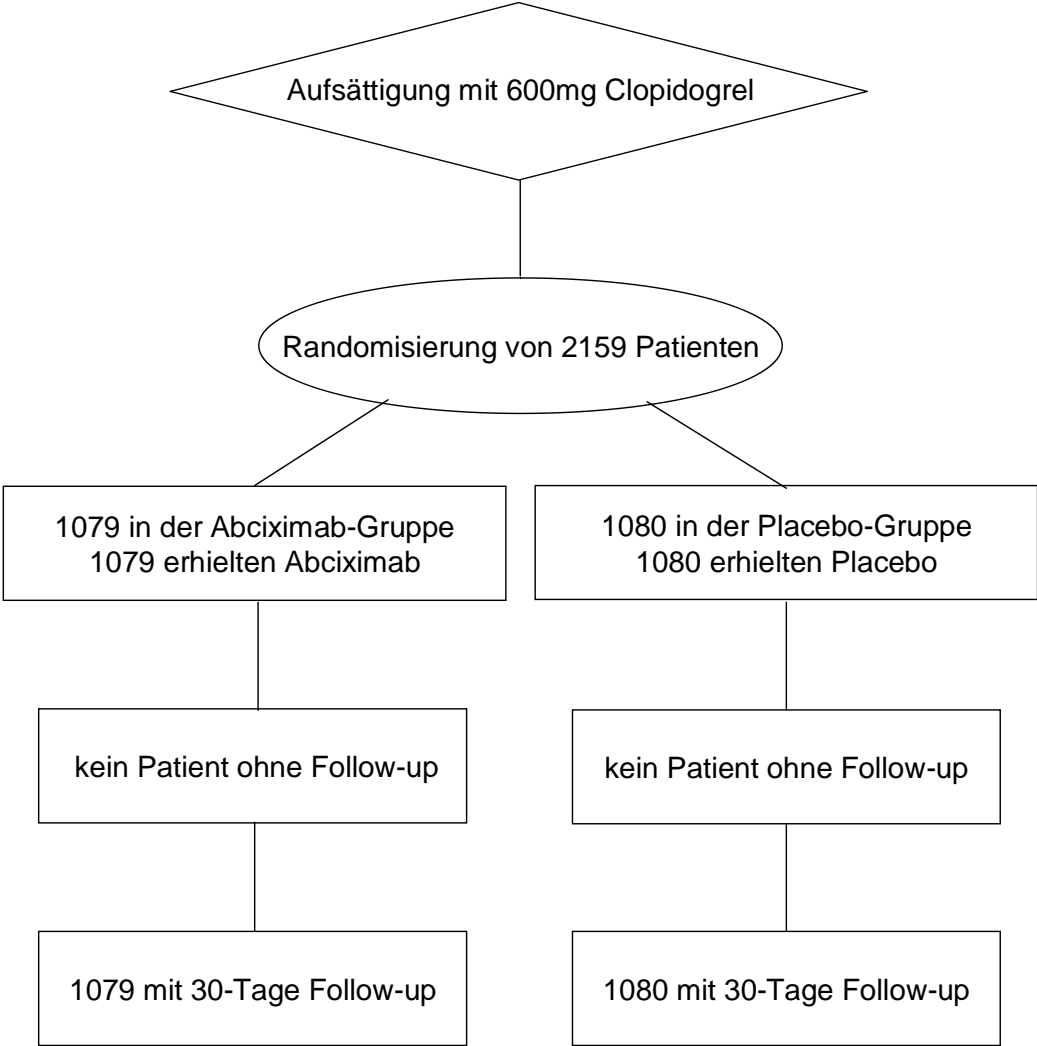
4. Ergebnisse

4.1 Klinische Charakteristika und Läsionscharakteristika

Die klinischen Charakteristika, die Läsionscharakteristika und die Art der Interventionen der 2159 in die Studie eingeschlossenen Patienten sind in den Tabellen 2 und 3 dargestellt. Das Durchschnittsalter betrug 66 Jahre; 40% aller Patienten hatten eine Angina pectoris der Schweregrade III oder IV; 75% der Patienten wiesen eine Mehrgefäßerkrankung auf und 33% hatten bereits einen oder mehrere vorausgegangene Myokardinfarkte. Bei 20% der Patienten bestand ein nicht-Insulin-abhängiger Diabetes mellitus und 65% der Zielläsionen waren komplexe Läsionen (B2 oder C). Bei jeweils 91% der Patienten in den beiden Studiengruppen wurde die perkutane Koronarintervention mit der Platzierung eines Koronarstents abgeschlossen ($p = 0,89$). Bei 322 Patienten (30%) in der Abciximab-Gruppe und bei 330 Patienten (31%) in der Placebo-Gruppe wurde eine Intervention an mehreren Läsionen durchgeführt ($p = 0,72$). Informationen über den postinterventionellen Verlauf in den ersten 30 Tagen wurden bei allen Patienten eingeholt.

Der Ablauf der Studie ist in Abbildung 8 dargestellt.

Abbildung 8: Studienablaufdiagramm



Die Abbildung zeigt das Studienablaufdiagramm.

TABELLE 2: KLINISCHE CHARAKTERISTIKA DER PATIENTEN

	Abciximab (n=1079)	Placebo (n=1080)	p- Wert
Alter in Jahren	65,4±10,4	66,1±9,9	0,12
Weibliches Geschlecht, n (%)	253 (23)	256 (24)	0,89
Body mass index, kg*m ⁻²	27,2±3,7	27,2±3,8	0,98
Arterielle Hypertonie, n (%)	581 (54)	591 (55)	0,68
Diabetes mellitus, n (%)	227 (21)	214 (20)	0,48
Raucher, n (%)	191 (18)	184 (17)	0,68
Hypercholesterinämie, n (%)	579 (54)	574 (53)	0,81
Vorausgegangener Myokardinfarkt, n (%)	343 (32)	360 (33)	0,44
Vorausgegang. Bypass-Operation, n (%)	111 (10)	96 (9)	0,27
Angina pectoris Grad III oder IV, n (%)	436 (40)	433 (40)	0,88
Mehrfäßerkrankung, n (%)	805 (75)	797 (74)	0,67
Linksventrikuläre Auswurffraktion, (%)	59,6±12,3	58,7±12,3	0,10
Zeitspanne zwischen Clopidogrelgabe und Intervention, (h)	7,4 [4,0; 18,0]	7,4 [3,9; 20,2]	0,59
Medikation bei Aufnahme			
Acetylsalicylsäure, n (%)	817 (76)	817 (76)	0,97
ACE-Hemmer, n (%)	594 (55)	613 (57)	0,42
Betablocker, n (%)	729 (68)	742 (69)	0,57
Calciumantagonisten, n (%)	161 (15)	153 (14)	0,62
Nitrate, n (%)	272 (25)	286 (26)	0,50
Statine, n (%)	605 (56)	622 (58)	0,48

Alle Daten sind absolute Zahlen (%), Mittelwert ± Standardabweichung oder Median [25.; 75. Perzentile].

ACE = Angiotensin Converting Enzyme

TABELLE 3: LÄSIONSSCHARAKTERISTIKA UND ART DER INTERVENTIONEN

	Abciximab (n=1401)	Placebo (n=1410)	p- Wert
Läsionslokalisation			0,46
LCA, n (%)	31 (2)	29 (2)	
LAD, n (%)	590 (42)	550 (39)	
LCx, n (%)	361 (26)	393 (28)	
RCA, n (%)	411 (29)	432 (30)	
Venenbypass, n (%)	8 (1)	6 (1)	
Komplexe Läsionen (Typ B2/C), n (%)	910 (65)	927 (66)	0,66
Totale Verschlüsse, n (%)	61 (4)	71 (5)	0,39
Restenosen, n (%)	78 (6)	85 (6)	0,60
Art der Intervention			0,89
Stentimplantation, n (%)	1270 (91)	1276 (91)	
Ballonangioplastie, n (%)	131 (9)	134 (9)	

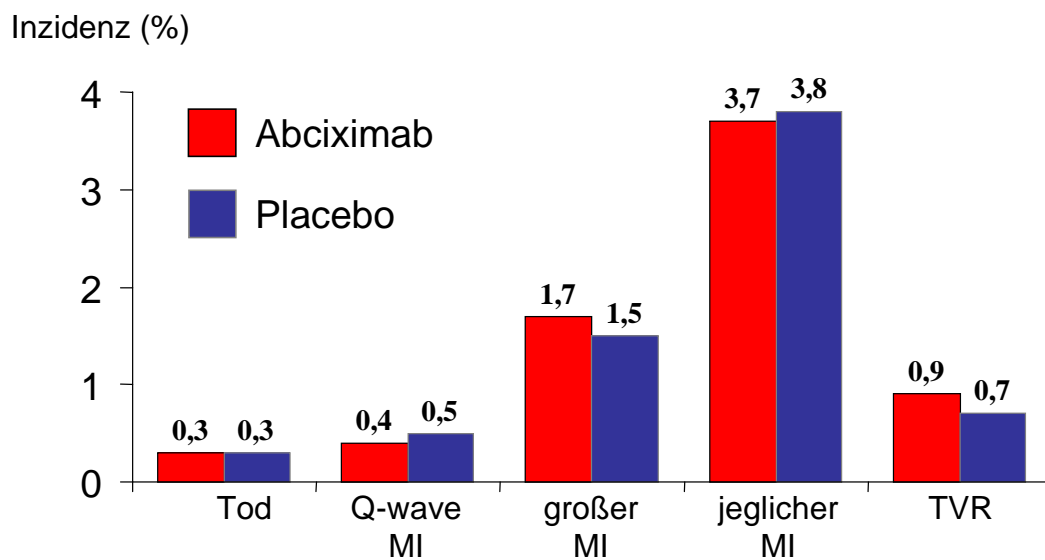
Alle Daten sind absolute Zahlen (%).

4.2 Effektivitätsanalyse

Abbildung 9 zeigt die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse während der ersten 30 Tage nach Intervention. Drei Patienten jedes Armes starben (0,3%). Ein Myokardinfarkt mit neuer pathologischer Q-Welle trat bei 4 Patienten (0,4%) in der Abciximab-Gruppe und bei 5 Patienten (0,5%) in der Placebo-Gruppe auf ($p = 1,0$). Ein ausgedehnter Myokardinfarkt trat bei 18 Patienten (1,7%) in der Abciximab-Gruppe und bei 16 Patienten (1,5%) in der Placebo-Gruppe auf ($p = 0,73$). Die Anzahl von insgesamt aufgetretenen Myokardinfarkten betrug in der Abciximab-Gruppe 3,7% (40 Patienten) und in der Placebo-Gruppe 3,8% (41 Patienten) ($p = 0,91$). Bei 10 Patienten (0,9%) der Abciximab-Gruppe und 7 Patienten (0,7%) der Placebo-Gruppe

musste eine Zielläsionsrevaskularisation aufgrund einer myokardialen Ischämie durchgeführt werden ($p = 0,46$). Bei 8 dieser 17 Patienten (5 aus der Abciximab- und 3 aus der Placebo-Gruppe) wurde eine aortokoronare Bypassoperation durchgeführt. Die Inzidenz von Tod oder ausgedehntem Myokardinfarkt lag bei 1,9% (21 Patienten) in der Abciximab-Gruppe und bei 1,6% (17 Patienten) in der Placebo-Gruppe ($p = 0,51$). Die kombinierte Inzidenz von Tod oder jeglichem Myokardinfarkt betrug 4,0% (43 Patienten) in der Abciximab-Gruppe und 3,9% (42 Patienten) in der Placebo-Gruppe ($p = 0,91$). Alle Vergleiche zeigten keine Signifikanz.

Abbildung 9: Inzidenz unerwünschter Ereignisse

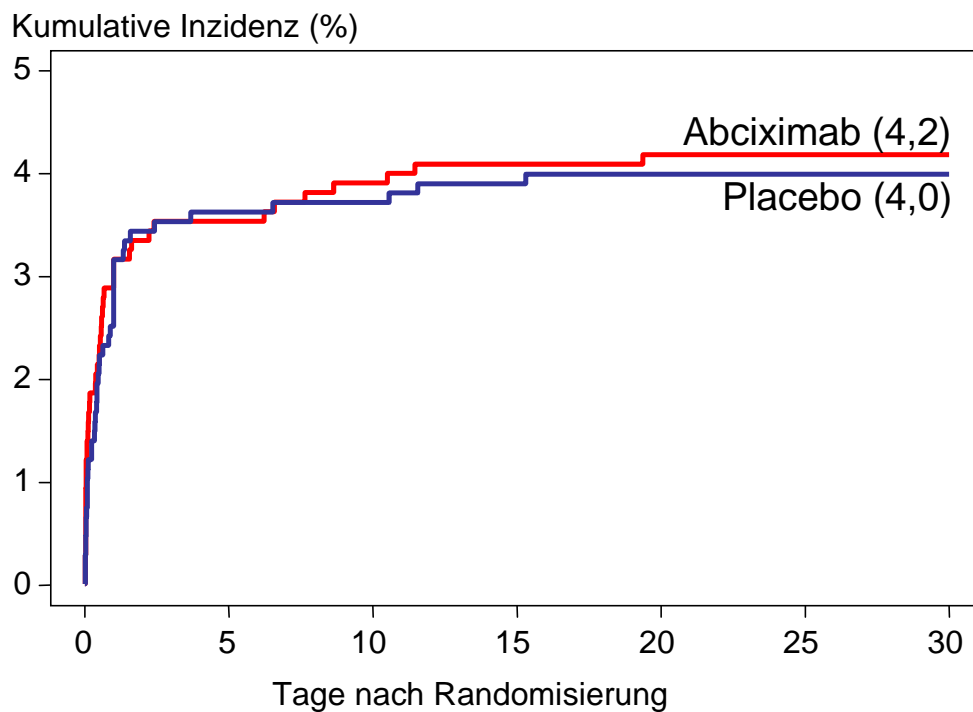


Inzidenz der unerwünschten Ereignisse in der Abciximab- und Placebo-Gruppe der Studie nach 30 Tagen.

MI = Myokardinfarkt; TVR = Target Vessel Revascularization

Abbildung 10 zeigt die kumulative Inzidenz des primären Endpunktes Tod, Myokardinfarkt oder Zielläsionsrevaskularisation, aufgetragen als Kurve in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens. Die Inzidenz des primären Endpunktes betrug nach 30 Tagen 4,2% (45 Patienten) in der Abciximab-Gruppe und 4,0% (43 Patienten) in der Placebo-Gruppe (mit Abciximab verbundenes relatives Risiko 1,05 [95% Konfidenzintervall 0,69-1,59], $p = 0,82$).

Abbildung 10: Kumulative Inzidenz des primären Endpunktes



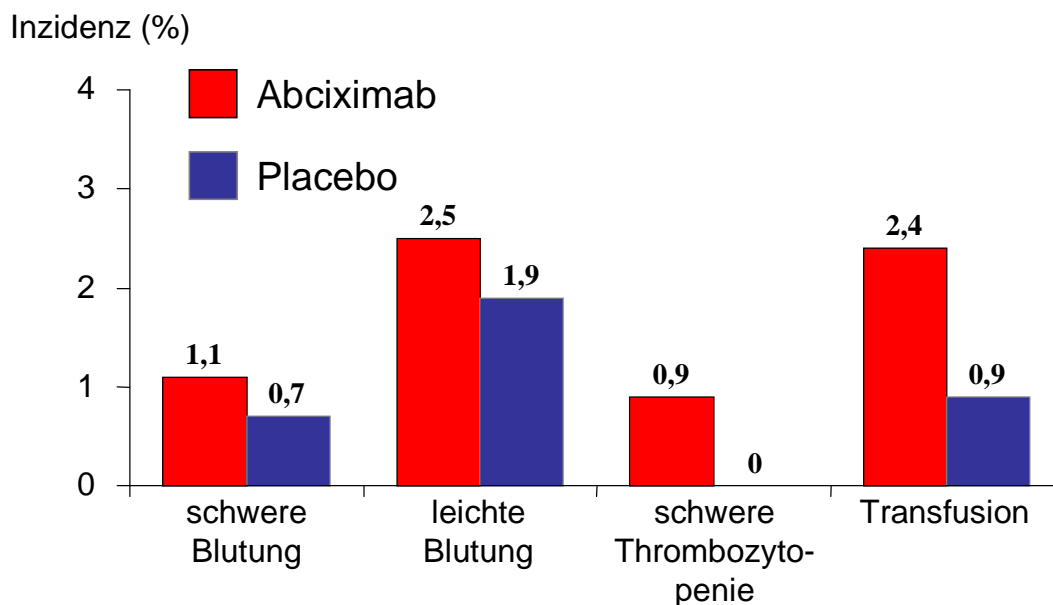
Die Abbildung zeigt die kumulative Inzidenz des primären Endpunktes nach 30 Tagen in der Abciximab-Gruppe und in der Placebo-Gruppe der Studie.

4.3 Sicherheitsanalyse

Abbildung 11 zeigt die Ergebnisse der Sicherheitsanalyse. Bei 12 Patienten (1,1%) in der Abciximab-Gruppe und bei 8 Patienten (0,7%) in der Placebo-Gruppe trat eine schwere Blutungskomplikation auf ($p = 0,37$). Die Inzidenz leichter Blutungskomplikationen lag bei 2,5% (27 Patienten) in der Abciximab-Gruppe und bei 1,9% (21 Patienten) in der Placebo-Gruppe ($p = 0,38$). Schwere Thrombozytopenien traten bei 10 Patienten (0,9%) in der Abciximab-Gruppe gegenüber 0% in der Placebo-Gruppe auf ($p = 0,002$). 26 Patienten (2,4%) der Abciximab-Gruppe und 10 Patienten (0,9%) der Placebo-Gruppe benötigten eine Bluttransfusion ($p = 0,007$).

Schwere Thrombozytopenien und Transfusionspflichtigkeit traten in der Abciximab-Gruppe signifikant häufiger auf.

Abbildung 11: Ergebnisse der Sicherheitsanalyse

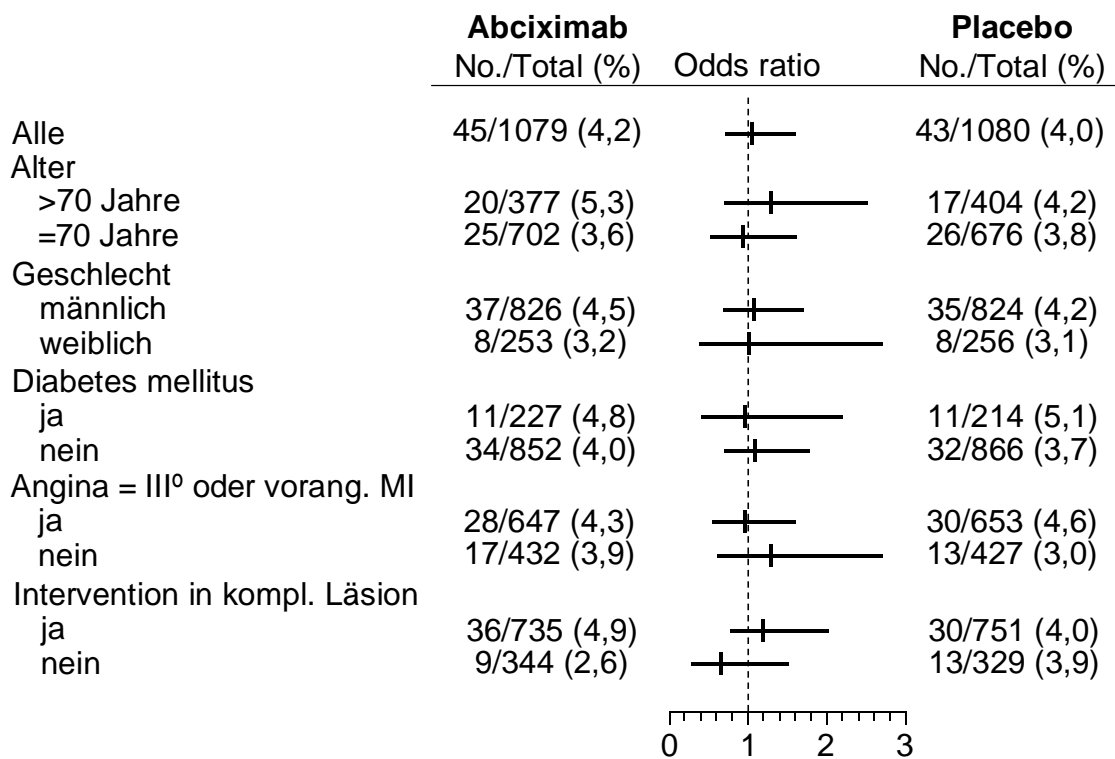


Die Abbildung zeigt die Ergebnisse der Sicherheitsanalyse in der Abciximab- und in der Placebo-Gruppe der Studie.

4.4 Untergruppenanalysen

Abbildung 12 zeigt die Ergebnisse der Analysen, die in verschiedenen Untergruppen der Studienpopulation hinsichtlich des primären Endpunktes durchgeführt wurden. Keine der Analysen konnte eine Überlegenheit von Abciximab gegenüber dem Placebo zeigen.

Abbildung 12: Odds ratio in den Untergruppenanalysen



Inzidenz des primären Endpunktes in der Abciximab- und Placebo-Gruppe in verschiedenen Patientenuntergruppen und die jeweilige odds ratio mit dem 95% Konfidenzintervall bei Gabe von Abciximab.

5. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde die Fragestellung untersucht, ob die Gabe des Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblockers Abciximab bei Patienten nach Vorbehandlung mit einer Aufsättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel das klinische Ergebnis verbessert, also ischämische Komplikationen reduziert werden. Das Hauptergebnis war, dass die Gabe von Abciximab mit keiner klinisch messbaren Verbesserung innerhalb von 30 Tagen nach der Intervention einhergeht. Obwohl die Inzidenz an Blutungskomplikationen in dieser Studie insgesamt gering war, war die Gabe von Abciximab doch mit einer erhöhten Zahl an schweren Thrombozytopenien und nötigen Bluttransfusionen assoziiert. Die Studie kann den Benefit einer hohen Aufsättigungsdosis mit Clopidogrel nicht beweisen, da alle Studienpatienten diese Medikation erhalten haben. Die Ereignisrate in der vorliegenden Studie war jedoch geringer als die Ereignisrate in den Placebogruppen vergleichbarer kontrollierter Studien mit einem Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblocker in einer Niedrig-Risiko Population. Außerdem ist dies die erste und einzige Placebo-kontrollierte Studie mit einem Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblocker, die für die damit behandelten Patienten keinen Vorteil zeigt. Diese beiden Tatsachen legen einen günstigen Effekt des Vorbehandlungsschemas mit 600 mg Clopidogrel in der vorliegenden Studie nahe. Die Inzidenz ischämischer Komplikationen in der Placebo-Gruppe der vorliegenden Studie lag bei 4,0%. In der EPISTENT- und der ESPRIT-Studie lag die Inzidenz von ischämischen Komplikationen bei 10,8% und 10,5%, wenn alle Patienten eingeschlossen waren beziehungsweise bei 11,5% und 7,2%, wenn nur Patienten mit stabiler Angina pectoris analysiert wurden [The EPISTENT Investigators 1998, The ESPRIT Investigators 2000]. Die 30-Tage-Inzidenz des kumulativen Endpunktes, bestehend aus Tod, Myokardinfarkt oder Revaskularisation der Zielläsion, lag in der Abciximab-Gruppe der vorliegenden Studie bei 4,2%. Sie lag bei 5,3% in der Abciximab-Gruppe der EPISTENT-Studie, bei 6,8% in der Eptifibatide-Gruppe der ESPRIT-Studie beziehungsweise bei 6,0% und 7,6% in den Abciximab- und Tirofiban-Gruppen der TARGET-Studie und bei 7,1% in der Abciximab/Eptifibatide-Gruppe der REPLACE-2-Studie [The EPISTENT Investigators 1998, The ESPRIT Investigators 2000, Topol 2001, Lincoff 2003]. Wurden nur Patienten mit stabiler

Angina pectoris analysiert, lag diese Inzidenz bei 4,4% in der Abciximab-Gruppe der EPISTENT-Studie, bei 5,4% in der Eptifibatide-Gruppe der ESPRIT-Studie beziehungsweise bei 5,6% und 4,5% in den Abciximab- und Tirofiban-Gruppen der TARGET-Studie und bei 6,8% in der gemischten Abciximab/Eptifibatide-Gruppe der REPLACE-2-Studie [The EPISTENT Investigators 1998, The ESPRIT Investigators 2000, Topol 2001, Lincoff 2003]. Die Inzidenz an ischämischen Komplikationen in der vorliegenden Studie ist im Vergleich geringer als bei den oben erwähnten anderen Studien. Natürlich ist es möglich, dass unterschiedliche Patientencharakteristika zu der niedrigeren Ereignisrate in der vorliegenden Studie geführt haben. Außerdem könnte ein Grund sein, dass die teilnehmenden Kliniken der vorliegenden Studie Zentren waren, in denen viele Interventionen durchgeführt werden und in denen die Interventionisten entsprechend viel Erfahrung und Routine haben, was auch eine Auswirkung auf die Ereignisrate hat. Die Autoren der vorliegenden Studie nehmen allerdings an, dass der antithrombozytäre Effekt einer Aufsättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel der wahrscheinlichste Grund für die niedrige Ereignisrate in dieser Studie ist. Die Daten der vorliegenden Studie weisen darauf hin, dass eine maximale Hemmung der Plättchenaggregation durch Clopidogrel mit einer reduzierten Rate an ischämischen Komplikationen bei Patienten, die sich einer elektiven perkutanen Koronarintervention unterziehen, verbunden ist und dass der Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblocker Abciximab keine zusätzlichen Vorteile bei diesem Patientenkollektiv mit sich bringt.

In der ESPRIT-Studie, in der keine maximale Hemmung der Plättchenaggregation durch ein Thienopyridin erreicht wurde, war die Gabe des Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblockers Eptifibatide mit einer so deutlichen Senkung an ischämischen Komplikationen verbunden, dass die Studie vor ihrem Ende durch den Daten- und Sicherheitskontrollausschuss abgebrochen wurde [The ESPRIT Investigators 2000]. In der CREDO-Studie war eine Vorbehandlung mit 300 mg Clopidogrel mehr als 6 Stunden vor koronarer Intervention mit einer Verminderung des relativen Risikos für ischämische Komplikationen um 39% verbunden [Steinhubl 2002]. Pharmakodynamische Untersuchungen konnten zeigen, dass eine maximale Aggregationshemmung mit einer Aufsättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel innerhalb von 2 Stunden erreicht werden kann und dass eine hohe Dosis außerdem

eine Medikamentenresistenz bei einem nicht unwesentlichen Teil der Patienten verhindern kann [Quinn 1999, Gurbel 2003, Müller 2003]. Dies unterstützt zusätzlich die These, dass die Vorbehandlung mit Clopidogrel dafür verantwortlich ist, dass der Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblocker keine zusätzliche Wirkung zeigt. Ein anderer Gesichtspunkt, den man in Erwägung ziehen muss, ist die Rolle einer Entzündung auf das Ergebnis von Patienten, die sich einer perkutanen Koronarintervention unterzogen haben. Ein erhöhtes C-reaktives Protein ist mit einem erhöhten Risiko für ungünstige Ergebnisse nach koronarer Stentimplantation assoziiert [Dibra 2003]. In der Cleveland Clinic durchgeführte Untersuchungen haben gezeigt, dass Abciximab den Anstieg der Werte von zirkulierenden Entzündungsmarkern nach PCI vermindert [Lincoff 2001]. Daten derselben Gruppe unterstützen die These, dass auch Clopidogrel die Fähigkeit besitzt, Entzündung und daher auch den Wert des C-reaktiven Proteins zu senken [Vivekananthan 2003]. Die Aufsättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel könnte das entzündliche Milieu vermindert und damit dazu beigetragen haben, dass die Gabe von Abciximab den Patienten der vorliegenden Studie keinen zusätzlichen Vorteil gebracht hat.

In den europäischen Zentren wurde ein größerer Heparinbolus in der Placebogruppe gegeben, als es in den Vereinigten Staaten üblich ist (140 U/kg KG gegenüber 100 U/kg/KG) [The EPISTENT Investigators 1998]. Allerdings hatten die Interventionisten in Europa keine Information über die Höhe der partiellen Thromboplastinzeit und gaben auch kein zusätzliches Heparin während der Intervention. Wenn man die zusätzlichen Heparinabgaben addiert, die in 6 randomisierten Studien der Bolusgabe nachgefolgt sind, ergibt die Analyse von gepoolten Daten aus diesen randomisierten Studien eine mittlere Heparindosis von mehr als 14000 U in den Placebogruppen dieser Studien. Außerdem wird eine relativ hohe partielle Thromboplastinzeit (etwa 350-375 Sekunden) als optimal beschrieben, um ischämische Komplikationen zu reduzieren [Chew 2001]. Die Methode der Heparinabgabe der europäischen teilnehmenden Zentren führte zwar zu einem höheren Bolus, aber weniger insgesamt verabreichtem Heparin, als es Patienten in früheren Studien gegeben wurde, bei denen kein Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblocker verabreicht worden war. Darüber hinaus waren die Raten an Blutungskomplikationen sowohl in der Abciximab- wie auch in der Placebogruppe vergleichbar mit denen, die

in früheren Studien mit einem Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblocker aufgetreten sind [The EPISTENT Investigators 1998, The ESPRIT Investigators 2000, Topol 2001, Lincoff 2003]. Dies unterstreicht die Sicherheit der in der vorliegenden Studie angewandten antithrombozytären Therapie.

Die wichtigsten Ausschlusskriterien in der vorliegenden Studie waren ein akutes Koronarsyndrom mit ST-Streckenveränderungen, ein erhöhtes Troponin T oder ein Myokardinfarkt in den letzten 14 Tagen vor der Intervention und ein Insulin-abhängiger Diabetes mellitus. Diese sind mit Sicherheit die Patienten mit höchstem Komplikationsrisiko für eine perkutane koronare Intervention. Andere Patientengruppen mit einem erhöhten Risiko waren eingeschlossen, wie beispielsweise Patienten mit nicht-Insulin-abhängigem Diabetes mellitus (20%), vorangegangenem Myokardinfarkt (33%), Angina pectoris CCS Grad III oder IV (40%) und mit komplexen Koronarläsionen (65%), so dass das in die vorliegenden Studie eingeschlossene Patientenkollektiv wohl am zutreffendsten als Population mit niedrigem und mittlerem Komplikationsrisiko angesehen werden kann.

Man könnte argumentieren, dass das im Vergleich zu vorangegangenen Studien niedrigere Risikoprofil der in diese Studie eingeschlossenen Population die Hauptursache dafür ist, dass die Gabe von Abciximab keinen zusätzlichen Vorteil gebracht hat [The EPISTENT Investigators 1998, The ESPRIT Investigators 2000]. Zwei Tatsachen machen diese Vermutung höchst unwahrscheinlich. Zum einen hat Abciximab auch in den Hoch - Risiko - Untergruppen nicht dazu tendiert ischämische Komplikationen zu vermindern. Zum anderen wurde in den EPISTENT- und ESPRIT-Studien eine 25-50% Risikoreduktion für ischämische Komplikationen für zwei Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblocker, nämlich Abciximab und Eptifibatide, nachgewiesen und das sogar, wenn sich die Analyse auf die Niedrig-Risiko-Untergruppen der Patienten mit stabiler Angina pectoris beschränkte [The EPISTENT Investigators 1998, The ESPRIT Investigators 2000]. Allerdings sollte der mangelnde Vorteil von Abciximab nach einer hohen Aufsättigungsdosis mit Clopidogrel nicht auf Patienten bezogen werden, die ein höheres Risiko als die in dieser Studie eingeschlossenen Patienten haben. Studien, die untersuchen, ob Abciximab einen Vorteil bei Hoch-Risiko-Patienten nach Vorbehandlung mit einer hohen Aufsättigungsdosis Clopidogrel mit sich bringt, sind noch nicht abgeschlossen.

6. Schlussfolgerung

Diese Studie belegt, dass bei Patienten mit einem niedrigen und mittleren Risiko, die sich nach Vorbehandlung mit einer Aufsättigungsdosis von 600mg 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.

7. Zusammenfassung

Hintergrund: Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblocker sind eine effektive und etablierte aber kostenintensive Begleittherapie nach koronarer Stentimplantation. Neue Studien zeigen, dass die Gabe einer hohen Dosis des Thienopyridins Clopidogrel eine kostengünstige Möglichkeit darstellt, die Thrombozytenaggregation schnell und effektiv zu hemmen. Ob die Gabe des Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblockers Abciximab nach Vorbehandlung mit einer hohen Dosis Clopidogrel das Ergebnis bei Patienten verbessert, die sich einer elektiven perkutanen Koronarintervention unterziehen, ist bisher unbekannt.

Methodik: Es wurden 2159 Patienten mit koronarer Herzerkrankung, die sich einer perkutanen Koronarintervention unterzogen, in diese randomisierte Doppel-Blind-Studie eingeschlossen: 1079 Patienten erhielten Abciximab und 1080 Placebo. Alle Patienten wurden mit einer Aufsättigungsdosis von 600mg Clopidogrel mindestens zwei Stunden vor Intervention vorbehandelt. Der primäre Endpunkt der Studie war die Kombination aus Tod, Myokardinfarkt und dringlicher Zielgefäßrevaskularisation innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung.

Ergebnisse: Die Inzidenz des primären Endpunkts war 4 Prozent (45 Patienten) in der Abciximab-Gruppe und ebenso 4 Prozent (43 Patienten) in der Placebo-Gruppe (Relatives Risiko 1,05; 95 Prozent Konfidenzintervall 0,69 bis 1,59; P=0,82). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Myokardinfarkte: die Inzidenz war 4 Prozent (40 Patienten) in der Abciximab-Gruppe und 4 Prozent (41 Patienten) in der Placebo-Gruppe (P=0,91). Bei 12 Patienten (1 Prozent) in der Abciximab-Gruppe und 8 Patienten (1 Prozent) in der Placebo-Gruppe trat eine schwere Blutungskomplikation auf. Schwere Thrombozytopenien traten bei 10 Patienten (1 Prozent) in der Abciximab-Gruppe und bei keinem Patienten der Placebo-Gruppe auf (P=0,002).

Schlussfolgerung: Diese Studie belegt, dass bei Patienten mit einem niedrigen und mittleren Risiko, die sich nach Vorbehandlung mit einer Aufsättigungsdosis von 600mg 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.

8. Literaturverzeichnis

Altieri DC, Edgington TS. A monoclonal antibody reacting with distinct adhesion molecules defines a transition in the functional state of the receptor CD11b/CD18 (Mac-1). *J Immunol* 1988; 14:2656-60

American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2004 Update. Dallas, Tex.: American Heart Association; 2003

Bellavance A. Efficacy of ticlopidine and aspirin for prevention of reversible cerebrovascular ischemic events. The Ticlopidine Aspirin Stroke Study. *Stroke* 1993; 24:1452-7

Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, Yarnold PR, Kwaan HC, Green D. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases. *Ann Intern Med* 1998; 128:541-4

Berger PB, Steinhubl S. Clinical implications of percutaneous coronary intervention-clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (PCI-CURE) study: a US perspective. *Circulation* 2002; 106:2284-7

Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH for the CLASSICS Investigators. Double-Blind Study of the Safety of Clopidogrel With and Without a Loading Dose in Combination With Aspirin Compared With Ticlopidine in Combination With Aspirin After Coronary Stenting: The Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102:624-9

Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in platelet therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2:15-8

Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54:522-3. Letter.

Cannon CP, Tracy R. Clotting for the clinician: an overview of thrombosis and antithrombotic therapy. *J Thrombosis and Thrombolysis* 1995; 2:95-106

CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348:1329-39

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

Coller BS, Cheresch DA, Asch E, Seligsohn U. Platelet vitronectin receptor expression differentiates Iraq-Jewish from Arab patients with Glazmann thrombasthenia in Israel. *Blood* 1991; 77:75-83

Coller BS, Scudder LE, Beer J, Gold HK, Folts JD, Cavagnaro J, Jordan R, Wagner C, Iuliucci J, Knight D. Monoclonal antibodies to platelet glycoprotein as antithrombotic agents. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 614:193-213

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; 91:1676-88

Conforti G, Dominiguez-Jimenez C, Zanetti A, Gimbrone MA, Cremona O, Marchisio PC, Dejana E. Human endothelial cells express integrin receptors on the luminal aspect of their membrane. *Blood* 1992; 80:437-46

Cote AV, Berger PB, Holmes DR, Scott CG, and Bell MR. Hemorrhagic and vascular complications after percutaneous coronary intervention with adjunctive abciximab. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:890-6

Coukell AJ, Markham A. Clopidogrel. *Drugs* 1997; 54:745-50

Darius H, Rupprecht HJ, Kress P. Accelerated inhibition of platelet activity by clopidogrel loading dose in patients following coronary stent implantation [abstract no. 1398]. *Eur Heart J* 1999 Aug; 20 Abstr. Suppl.: 252

Denninger MH, Necciari J, Serre-Lacroix E, Sissmann J. Clopidogrel antiplatelet activity is independent of age and presence of atherosclerosis. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25 Suppl 2:41-5

Dibra A, Mehilli J, Braun S, Hadamitzky M, Baum H, Dirschinger J, Schühlen H, Schömig A, Kastrati A. Association between C-reactive protein levels and subsequent cardiac events among patients with stable angina treated with coronary artery stenting. *Am J Med* 2003; 114:715-22

Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, DiSciascio G, Deligonul U, Topol EJ, and Bulle TM. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. *Circulation* 1990; 82:1193-202

Faulds D, Sorkin EM. Abciximab (c7E3 Fab): a review of its pharmacology and therapeutic potential in ischaemic heart disease. *Drugs* 1994; 48:583-98

Fontana P, Dupont A, Gandrille S, Bachelot-Loza C, Reny JL, Aiach M, Gaussem P. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects. *Circulation* 2003; 108:989-95

Foster CJ, Presser DM, Agans JM, Zhai Y, Smith MD, Lachowicz JE, Zhang FL, Gustafson E, Monsma FJ, Wiekowski MT, Abbondanzo SJ, Cook DN, Bayne ML, Lira SA, Chintala MS. Molecular identification and characterization of the platelet ADP receptor targeted by thienopyridine antithrombotic drugs. *J Clin Invest* 2001; 107:1591-8

Gawaz MP. Das Blutplättchen: Physiologie, Pathophysiologie, Membranrezeptoren, antithrombozytäre Wirkstoffe und antithrombozytäre Therapie bei koronarer Herzerkrankung. Stuttgart, New York: Thieme, 1999

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. *Am J Cardiol* 2001; 87:332-6

Geiger J, Brich J, Honig-Liedl P, Eigenthaler M, Schanzenbacher P, Herbert JM, Walter U. Specific impairment of human platelet P2Y₁ ADP receptor-mediated signalling by the antiplatelet drug clopidogrel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:2007-11

George JN. Platelets. *Lancet* 2000; 355:1531-9

Gill S, Majumdar S, Brown NE, Armstrong PW. Ticlopidine-associated pancytopenia: implications of an acetylsalicylic acid alternative. *Can J Cardiol* 1997; 13:909-13

Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003; 107:2908-13

Harker LA, Bruno JJ. Ticlopidine's mechanism of action on human platelets. In: Hass K, Easton JD, eds. *Ticlopidine, Platelets and Vascular Disease*. New York, NY: Springer Verlag; 1993: 99-116

Hechler B, Leon C, Vial C, Vigne P, Frelin C, Cazenave JP, Gachet C. The P2Y₁ receptor is necessary for adenosine 5'-diphosphate-induced platelet aggregation. *Blood* 1998; 92:152-9

Hechler B, Eckly A, Ohlmann P, Cazernave JP, Gachet C. The P2Y1 receptor, necessary but not sufficient to support full ADP-induced aggregation, is not the target of the drug clopidogrel. *Br J Haematol* 1998; 103:858-66

Herbert JM. Clopidogrel and antiplatelet therapy. *Expert Opin Invest Drug* 1994; 3:449-55

Herbert JM, Savi P. Non-specific inhibition of ADP-induced platelet antiaggregation by clopidogrel in vitro [letter]. *Thromb Haemost* 1999; 82:156-7

Helft G, Osende JJ, Worthley SG, Zaman AG, Rodriguez OJ, Lev EI, Farkouh ME, Fuster V, Badimon JJ, Chesebro JH, Wiener Z and Wiener MA. Acute antithrombotic effect of a front-loaded regimen of clopidogrel in patients with atherosclerosis on aspirin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2316-21

Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, Li G, England L, Ramakrishnan V, Yang RB, Nurden P, Nurden A, Julius D, Conley PB. Identification of the ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 2001; 409:202-7

Hoshiga M, Alpers CE, Smith LL. $\alpha_v\beta_3$ integrin expression in normal and atherosclerotic artery. *Circ Res* 1996; 77:1129-35

Jin J, Daniel JL, Kunapuli SP. Molecular basis for ADP-induced platelet activation. II. The P2Y1 receptor mediates ADP-induced intracellular calcium mobilization and shape change in platelets. *J Biol Chem* 1998; 273:2030-4

Jordan RE, Mascelli MA, Nakada MT. Abciximab causes profound, immediate inhibition of platelet function that recovers gradually after PTCA [abstract no. 4041]. *Circulation* 1997 Oct 21; 96 (Suppl.): I-721

Kereiakes DJ, Berkowitz SD, Lincoff AM, Tcheng JE, Wolski K, Achenbach R, Melsheimer R, Anderson K, Califf RM, and Topol RJ. Clinical correlates and course

of thrombocytopenia during percutaneous coronary intervention in the era of abciximab platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Am Heart J* 2000; 140:74-80

Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Dirschinger J, Mehilli J, Schühlen H, Blasini R, Neumann FJ. Prognostic value of the modified American College of Cardiology/American Heart Association stenosis morphology classification for longterm angiographic and clinical outcome after coronary stent placement. *Circulation* 1999; 100:1285-90

Kleiman NS, Raizner AE, Jordan R, Wang AL, Norton D, Mace KF, Joshi A, Collier BS, Weisman HF. Differential inhibition of platelet aggregation induced by adenosine diphosphate or a thrombin receptor-activating peptide in patients treated with bolus chimeric 7E3 Fab: implications for inhibition of the internal pool of GP IIb/IIIa receptors. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1665-71

Konstantopoulos K, Kamat SG, Schafer AI, Bañez EI, Jordan R, Kleiman NS, Hellums JD. Shear induced platelet aggregation is inhibited by invivo infusion of an antiglycoprotein IIb/IIIa antibody fragment, c7E3 Fab, in patients undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1995; 91:1427-31

Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 1998; 339:1665-71

Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, Sarembock IJ, Cohen DJ, Spriggs D, Ebrahimi R, Keren G, Carr J, Cohen EA, Betriu A, Desmet W, Kereiakes DJ, Rutsch W, Wilcox WG, de Feyter PJ, Vahanian A, Topol EJ for the REPLACE-2 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. *Jama* 2003, 289:853-63

Lincoff AM, Kereiakes DJ, Mascelli MA, Deckelbaum LI, Barnathan ES, Patel KK, Frederick B, Nakada MT, and Topol EJ. Abciximab suppresses the rise in levels of circulating inflammatory markers after percutaneous coronary revascularisation. *Circulation* 2001; 104:163-7

Lincoff AM, Mark DB, Tcheng JE, Califf RM, Bala MV, Anderson KM, Davidson-Ray L, Knight JD, Cabot CF, Topol EJ; for the EPILOG Investigators. Economic Assessment of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Blockade With Abciximab and Low-Dose Heparin During Percutaneous Coronary Revascularisation. *Circulation* 2000; 102:2923-9

Makkar RR, Litvack F, Eigler NL, Nakamura M, Ivey PA, Forrester JS, Shah PK, Jordan RE, Kaul S. Effects of GP IIb/IIIa receptor monoclonal antibody (7E3), heparin, and aspirin in an ex vivo canine arteriovenous shunt model of stent thrombosis. *Circulation* 1997; 95:1015-21

Marso SP, Lincoff AM, Ellis SG, Bhatt DL, Tanguay JF, Kleiman NS, Hammoud T, Booth JE, Sapp SK, and Topol EJ. Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus: results of the EPISTENT (Evaluation of platelet IIb/IIIa inhibitor for stenting trial) diabetic substudy. *Circulation* 1999; 100:2477-84

Mascelli MA, Lance ET, Damaraju L, Wagner CL, Weisman HF, Jordan RE. Pharmacodynamic profile of short-term abciximab treatment demonstrates prolonged platelet inhibition with gradual recovery from GP IIb/IIIa receptor blockade. *Circulation* 1998; 97:1680-8

Moussa I, Sofer D, Chui M. What is the appropriate loading dose of clopidogrel prior to stent implantation? Insights from a platelet inhibition study [abstract]. *Am J Cardiol* 1999 Sep 22; 84 Suppl.: 68P

Müller C, Büttner HJ, Petersen J, Roskamm H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary artery stents. *Circulation* 2000; 101:590-3

Müller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schömig A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003; 89:783-7

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

Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Gawaz M, Neumann FJ, Seyfarth M, Hall D, Braun S, Dirschinger J, Schömig A. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stenting: Value of a high-loading-dose regimen. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55:436-41

Patrono C, Collier B, Dalen JE, Fuster V, Gent M, Harker LA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 1998 Nov; 114 (5) Suppl.: 470S-88S

Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation* 1999; 100:1667-72

Rutherford JD, Braunwald E and Cohn PF (1988). Chronic ischemic heart disease. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. E. Braunwald. Philadelphia, WB Saunders Company: 1314-78

Savcic M, Hauert J, Bachmann F, Wyld PJ, Geudelin B, Cariou R. Clopidogrel loading dose regimens: kinetic profile of pharmacodynamic response in healthy subjects. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25 Suppl 2:15-9

Sharis PJ, Cannon CP, Loscalzo J. The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel. *Ann Intern Med* 1998; 129:394-405

Schorr K. The basic pharmacology of ticlopidine and clopidogrel. *Platelets* 1993; 4: 252-61

Schömig A, Kastrati A, Mudra H, Blasini R, Schühlen H, Klauss V, Neumann FJ. Four-year experience with Palmatz-Schatz stenting in coronary angioplasty complicated by dissection with threatened or present vessel closure. *Circulation* 1994; 90:2716-24

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; 334:1084-9

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; 98:104-11

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; 17:528-35

Smith, ER. The angina grading system of the Canadian Cardiovascular Society. *Can J Cardiol* 2002; 18:439-42

Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ for the CREDO investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *Jama* 2002; 288:2411-20

Steinhubl SR, Ellis SG, Wolski K, Lincoff AM, Topol EJ. Ticlopidine pretreatment before coronary stenting is associated with sustained decrease in adverse cardiac events: data from the Evaluation of Platelet Iib/IIIa Inhibitor for Stenting (EPISTENT) Trial. *Circulation* 2001; 103:1403-9

Steinhubl SR, Lauer MS, Mukherjee DP, Moliterno DJ, Lincoff AM, Ellis SG, Topol EJ. The duration of pretreatment with ticlopidine prior to stenting is associated with the risk of procedure-related non-Q-wave myocardial infarctions. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1366-70

Storey RF, Sanderson HM, White AE, May JA, Cameron KE, Heptinstall S. The central role of the P(2T) receptor in amplification of human platelet activation, aggregation, secretion and procoagulant activity. *Br J Haematol.* 2000; 110:925-34

Tcheng JE, Ellis SG, George BS, Kereiakes DJ, Kleiman NS, Talley JD, Wang AL, Weisman HF, Califf RM, Topol EJ. Pharmacodynamics of chimeric glycoprotein Iib/IIIa integrin antiplatelet antibody Fab 7E3 in high-risk coronary angioplasty. *Circulation* 1994; 90:1757-64

The CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349:1429-35

The EPISTENT Investigators. Randomized 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

The 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

The ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356:2037-44

The IMPACT-II Investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. *Lancet* 1997; 349:1422-8

The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet Glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 338:1488-97

The RESTORE Investigators. The effect of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997; 96:1445-53

Thebault JJ, Kieffer G, Cariou R. Single-dose pharmacodynamics of clopidogrel. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25 Suppl 2: 3-8

TIMI Study Group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. *N Engl J Med* 1985; 312:932-6

Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, Cohen EA, Bertrand M, Neumann FJ, Stone GW, DiBattiste PM, Yakubov SJ, DeLucca PT, Demopoulos L for the TARGET investigators. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularisation. *N Engl J Med* 2001; 344:1888-94

Topol EJ, Serruys PW. Frontiers in interventional cardiology. *Circulation* 1998; 98:1802-20

Turner NA, Moake JL, Kamat SG, Schafer AI, Kleiman NS, Jordan R, McIntire LV. Comparative real-time effects on platelet adhesion and aggregation under flowing conditions of *in vivo* aspirin, heparin, and monoclonal antibody fragment against glycoprotein IIb/IIIa. *Circulation* 1995; 91:1354-62

Vivekananthan DP, Bhatt DL, Chew DP, Chan AW, Moliterno DJ, Ellis SG, Topol EJ. Clopidogrel pretreatment prior to percutaneous coronary intervention attenuates periprocedural rise of C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (Suppl. A):24A. Abstract.

Wagner C, Mace K, Mascelli MA, et al. Pharmacodynamics of reoPro (c7E3 fab): free plasma levels determine clinical efficacy [abstract]. *Thromb Haemost* 1997 Jun; Suppl.: 7-8

Weitz JI, Hirsh J. New antithrombotic agents. *Chest* 1998 Nov; 114 (5) Suppl.: 715S-27S

Wilson JM, Ferguson III JJ. Platelet-endothelial interactions in atherothrombotic disease: therapeutic implications: *Clin Cardiol* 1999; 22:689-98

Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas IR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomiletho J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension Prevalence and Blood Pressure Levels in 6 European Countries, Canada, and the United States. *Jama* 2003; 289:2363-9