

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

Der Effekt des Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten Abciximab auf Patienten mit
akutem ST-Hebungs Myokardinfarkt während einer primären perkutanen
Koronarangiographie nach Vorbehandlung mit einer hohen Sättigungsdosis Clopidogrel: eine
randomisierte doppel-blind Studie

Stefan Frügel

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 22.09.2009 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 27.01.2010 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

1.1	Epidemiologie.....	6
1.2	akuter Myokardinfarkt	
1.2.1	Pathophysiologie des Herzmuskelgewebes.....	7
1.3	Therapiemaßnahmen zur Infarktgrößenminimierung	
1.3.1	Thrombolyse.....	8
1.3.2	Mechanische Reperfusion	9
1.3.3	Antithrombotische Therapie als Begleittherapie der PPCI	
1.3.3.1	Notwendigkeit der Thienopyridine.....	10
1.3.3.2	Notwendigkeit der Gp IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten.....	12
1.4	Offene Fragen pharmakologischer Kombinationsmöglichkeiten.....	13

2 Zielsetzung der Arbeit..... 14

3 Methodik

3.1	Studienpopulation	
3.1.1	Einschlusskriterien.....	16
3.1.2	Ausschlusskriterien.....	16
3.2	Studiendesign.....	18
3.3	Therapie	
3.3.1	Gesamtes Patientenkollektiv.....	18
3.3.2	Abciximab – Gruppe.....	19
3.3.3	Placebo – Gruppe	19
3.4	Studienendpunkte.....	19
3.5	Definitionen.....	20
3.6	Patientennachsorge.....	23
3.7	Szintigraphie und Angiographie	
3.7.1	Szintigraphie.....	24
3.7.2	Angiographie.....	26
3.8	Statistische Analyse.....	26

4	Ergebnisse	
4.1	Patienten-Charakteristika.....	28
4.2	Primärer Endpunkt	30
4.3	Sekundärer Endpunkt: Klinische Ergebnisse.....	32
5	Diskussion	35
6	Schlussfolgerung	40
7	Zusammenfassung	41
8	Literaturverzeichnis	42
9	Danksagung	51

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Wirkmechanismus der Thienopyridine.....	11
Abbildung 2:	Studienprofil.....	15
Abbildung 3:	SPECT mit 99m-Tc-sestaMIBI Tracer.....	25
Abbildung 4:	Primärer Endpunkt beider Gruppen gegenübergestellt.....	31
Abbildung 5:	Subgruppenanalyse.....	32
Abbildung 6:	30 Tage Follow-Up: kumulative Ereignisrate (%).....	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Baseline Charakteristika.....	17
Tabelle 2:	Angiographie Ergebnisse und Interventions Charakteristika.....	29
Tabelle 3:	Zeit-Intervalle.....	30
Tabelle 4:	30 Tage Follow-Up: klinische Ereignisse.....	34

Abkürzungen:

ADP	= Adenosindiphosphat
GP IIb/IIIa	= Glykoprotein IIb/IIIa
KHK	= koronare Herzkrankheit
NSTEMI	= nicht ST-Hebungs Infarkt
PCI	= perkutane Koronarangiographie
PPCI	= primäre perkutane koronar Intervention
PTCA	= perkutane transluminale Koronarangiographie
Sestamibi	= Tc 99m-methoxyisobutylisonitrile
SPECT	= Single Photon Emissions Computertomographie
STEMI	= ST-Hebungs Infarkt
TIMI	= Thrombolysis in Myocardial Infarction
t-PA	= tissue Plasminogenaktivator

Diese Dissertation möchte ich meinen Eltern widmen, denen ich alles zu verdanken habe

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Es gibt einige Erkrankungen, die durch den medizinischen Fortschritt aufgehalten werden konnten, aber die Herz-/Kreislauf Erkrankungen führen nach wie vor die Liste der häufigsten Erkrankungen in den Industrienationen an. Der akute Herzinfarkt stellt unter anderem eine der häufigsten Todesursachen in der modernen Zivilisation dar. Laut Todesursachenstatistik des Bundesamts für Statistik verstarben im Jahr 2007 insgesamt 827.155 Personen (391.139 Männer und 436.016 Frauen) und damit in etwa genau so viele wie 2006 (821.627 Personen). Bei über 43% war die Ursache das Herz-/Kreislaufsystem. Die Tatsache, dass davon 61.040 Personen (55% Männer und 45% Frauen) einem akuten Herzinfarkt erlagen, verdeutlicht die immense Dringlichkeit, alle zur Verfügung stehenden Ressourcen auszuschöpfen, um einem Herzinfarkt vorzubeugen bzw. um ihn dann möglichst optimal versorgen zu können.

1.2 Akuter Myokardinfarkt

Ein akuter Myokardinfarkt setzt sich meist aus mehreren Komponenten zusammen. Fast immer entsteht er im linken Ventrikel. Der koronare Blutfluss kommt aufgrund eines arteriosklerotisch veränderten Gefäßes durch Thrombusbildung zum Erliegen oder wird stark reduziert (Falk et al. 1995). Dadurch kommt es im Verlauf zur Ischämie des Myokards im Versorgungsgebiet. Je nach Versorgungstyp kann es zu fulminanten Komplikationen kommen, wobei vor allem oft jüngere Patienten von einem fulminanten transmuralen Infarkt betroffen sind, da die Kollateralgefäße noch nicht ausgebildet sind.

Größere zusammenhängende Myokardanteile gehen infolge der Nekrose irreversibel zu Grunde. Die bestimmenden Faktoren hinsichtlich der Infarktgröße sind vor allem die Zeitdauer des Koronarverschlusses, das Ausmaß der KHK (proximal, distale Gefäßläsion; Anzahl der minderperfundierten Gefäße), wie hoch der myokardiale O₂-Bedarf ist, und wie viele Kollateralen ausgebildet sind (Reimer et al. 1979). Komplikationen wie Pumpversagen, Rhythmusstörungen, Myokardruptur oder Ventrikulaneurysmen hängen unmittelbar von der Infarktgröße ab. Die Definition eines Myokardinfarktes sowie die laborparametrischen Veränderungen werden später in der Arbeit genau erörtert.

Die Inzidenz der Myokardinfarkte liegt in Deutschland bei etwa 300.000 Fällen pro Jahr. Über ein Fünftel der Patienten, die an Herz-/Kreislauf Versagen verstarben, gehören in die

Kategorie der Herzinfarkte. 50% bis 60% erliegen ihrem akuten Koronarverschluss außerhalb der Klinik, noch bevor ärztliche Hilfe verfügbar ist. Zwar konnte durch verbesserte Behandlungsmethoden die Mortalität leicht gesenkt werden, dennoch versterben immer noch etwa ein Drittel der Patienten im Krankenhaus.

Deswegen muss das Ziel eine schnelle Reperfusionstherapie mit aktueller Begleitmedikation bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt sein, den anterograden Blutfluss in der betroffenen Koronararterie unverzüglich, vollständig und vor allem dauerhaft wiederherzustellen (Braunwald et al. 1989).

1.2.1 Pathophysiologie des Herzmuskelgewebes

Ungefähr drei Viertel aller akuten Myokardinfarkte basieren auf einer Plaqueruptur oder – erosion einer instabilen Plaque und anschließender Thrombusbildung mit daraus folgendem Koronarverschluss. Die Pathophysiologie dieser Thrombusbildung war schon Gegenstand diverser Untersuchungen und wird in dieser Arbeit nicht weiter erörtert (Davies et al. 1993,1996,2000; Falk et al. 1995).

Schon bei einem Blutfluss <25% in den Koronargefäßen werden die Herzmuskelzellen irreversibel geschädigt. Das Myokardgewebe wird zum einen transmural geschädigt, d.h. die Nekrosezone erstreckt sich auf die gesamte Wanddicke und breitet sich wie eine „Wellenfront“ vom Subendokard zum Subepikard hin aus. Viel häufiger ist jedoch der nicht transmurale Infarkt, bei dem vor allem die subendokardialen Schichten betroffen sind, sogenannte Mosaikinfarkte.

Die Glykolyse wird durch anaerobe Energiegewinnung ersetzt, Stoffwechselprodukte können nicht mehr abtransportiert werden und das Ionenmilieu wird massiv verändert. Schon in der ersten Minute dringt Kalium aus der Zelle ins Interstitium, Natrium und Wasser wandern in die Zelle ein, Calciumionen können unkontrolliert in die Myokardzellen einströmen und die Mitochondrienmatrix imprägnieren (Riede Schäfer, Thieme 2004). Dadurch relaxieren die Myofibrillen und die Herzarbeit in diesem geschädigten Bereich kommt zum Erliegen. Durch den Wassereinstrom kommt es zur Schwellung des sarkoplasmatischen Retikulums. Ein ischämischer Verlust der sarkolemmalen Strukturproteine Dystrophin und Spectrin kann die molekulare Basis für die Entstehung subsarkolemmaler Bläschenbildung und eine Fragilität der Zellmembran abgeben (Erdmann 2005). Die ausgeprägten Fragmentierungen des Sarkolemm, Membrandefekte sowie deutliche Defekte in den Z-Streifen der Herzmuskelzellen gelten als irreversible ultrastrukturelle Veränderungen. Zusätzlich treten

über teilweise zerstörte Zellwände, angegriffen durch aktivierte Membranphospholipasen, Biomarker (LDH, Troponin T oder I, Kreatinphosphokinase) aus der Zelle in die Blutbahn über.

Nachdem der Elektrolytgradient zusammengebrochen ist, wird dieses „Verletzungspotenzial“ in Form von ST-Hebungen im EKG sichtbar.

1.3 Therapiemaßnahmen zur Infarktgrößenminimierung

1.3.1 Thrombolyse

Tillet und Garner entdeckten 1933 die fibrinolytischen Eigenschaften der Streptokokken (Tillett und Garner 1933), der Beginn der thrombolytischen Therapiemaßnahmen war gemacht und wurde durch erste intravenöse Lysetherapien bei akuten Myokardinfarkten durch Fletcher et al. (1958) sowie durch intrakoronare Anwendungen unter anderem durch Rentrop 1979 weiter vorangetrieben.

Durch die groß angelegte GISSI Studie (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico 1986) konnte eine signifikante Reduktion der Letalität bei akutem Myokardinfarkt durch intravenöse Streptokinasetherapie nachgewiesen werden.

Die Reduktion der Infarktgröße konnte durch Einführung der Gewebsplasminogenaktivatoren (t-PA) weiter minimiert werden.

The GUSTO Investigators untersuchten in einer randomisierten Studie den Einsatz verschiedener Fibrinolytika und kamen zu dem Schluss, dass vor allem Patienten mit akutem Vorderwandinfarkt, die mit t-PA behandelt wurden, von einer Rekanalisation der Blutgefäße in bis zu 60% der Fälle profitierten (The GUSTO Investigators 1993).

Dennoch bleiben die Erfolge der Thrombolysetherapie unbefriedigend. Die Behandlung erfolgt in der Regel „blind“, ohne Kenntnis des Koronarstatus. Die Mitarbeiter der Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) stellten fest, dass vor allem Frauen, ältere Patienten, Diabetiker, Patienten mit einem NSTEMI, also auch Hochrisikopatienten, die für eine Fibrinolysetherapie geeignet wären, nicht optimal therapiert wurden. Die Offenheitsrate nach 90 Minuten wird mit 60-80% beziffert, ein normaler Blutfluss (TIMI-Flow Grad 3) konnte nur in 40% der Fälle nachgewiesen werden (The GUSTO Investigators 1993). Zusätzlich konnten in Untersuchungen hinsichtlich der zeitlichen Gabe von Fibrinolytika wichtige Erkenntnisse gewonnen werden. Bei Patienten der STOPAMI 1 und 2, aber auch in anderen Studien, mit Schmerzbeginn <12 Stunden sank das durch Lysetherapie erreichbare myocardial salvage mit zunehmenden Zeitintervall deutlich. (Schömig et al. 2000; Kastrati et

al. 2002; LATE Study Group, 1993; Boersma et al. 1996).

Des Weiteren gibt es verschiedene absolute sowie relative Ausschlusskriterien, die eine umgehende medikamentöse Lysetherapie verbieten (Leitlinien der ESC).

Die aufgeführten Einschränkungen machen deutlich, dass nicht jeder Patient von einer Thrombolysetherapie profitiert.

1.3.2 Mechanische Reperfusion (Primary PCI)

Die unter 1.2.1 angeführten Nachteile einer Thrombolyse haben sehr schnell zu Überlegungen geführt, nach möglichen Alternativen in der akuten Reperfusionstherapie zu suchen. Ein großer Vorteil der Intervention ist die Möglichkeit der direkten Diagnosesicherung und damit optimaler Therapieplanung. Die Rescue-PTCA nach Thrombolyse war Gegenstand einiger Studien und wird nicht näher vertieft. Im folgenden wird nur die primäre, direkte PCI ohne vorausgehende Thrombolyse besprochen.

Die Vorteile der mechanischen Reperfusion konnten in diversen Studien hervorgehoben werden. Eine unnötige Therapie bei z.B. spontan reperfundierten Gefäßen kann vermieden werden, auf ungenaue indirekte Reperfusionsmarker muss nicht zurückgegriffen werden. Besonders hinsichtlich des Blutflusses (TIMI-Flow Klassifikation) können mit der PCI wesentlich bessere Frühergebnisse erzielt werden. In unserer Studie wurde ein TIMI-Fluss Grad 3 von 92% nach Intervention erreicht.

De Boer konnte 1994 eine signifikant bessere globale und regionale linksventrikuläre Funktion sowie bessere Belastungstoleranz nach direkter PTCA im Vergleich zur Thrombolyse nachweisen. Auch die enzymatisch bestimmte Infarktgröße konnte in der Gruppe mit direkter PTCA um 23% reduziert werden (Erdmann 2005).

Die von Keeley et al. (2003) veröffentlichte quantitative Übersicht von 23 randomisierten Studien bestätigte die Überlegenheit der primären PCI gegenüber der Thrombolyse mit einer signifikanten Reduzierung im 30-Tage Follow-Up hinsichtlich Letalität (7,0% vs. 9,0% $p < 0,0002$), der Reinfarkte (3% vs. 7% $p < 0,0001$), der Inzidenz zerebraler Insulte (1% vs. 2,0% $p < 0,0004$) sowie dem kombinierten Endpunkt von Tod, Reinfarkt und zerebralem Insult (8% vs 14% $p < 0,0001$).

Die primäre perkutane Koronarintervention ist die von den Leitlinien favorisierte Strategie was die Revaskulisation betrifft. Um peri- und postinterventionelle Komplikationen, insbesondere arterielle Thrombosen oder Stentokklusionen zu vermeiden bzw. zu minimieren,

ist für die PPCI eine geeignete additive antithrombozytäre und anti-Thrombin Therapie unabdingbar (Antman et al. 2008).

1.3.3 Antithrombotische Therapie als Begleitmedikation der PPCI

1.3.3.1 Notwendigkeit der Thienopyridine

Stentimplantationen gehören heute zur Standardtherapie. Erst mit dem Einsatz additiver antithrombotischer Medikamente konnte das Problem Stentokklusion, akuter bzw. subakuter Stentverschluss sowie Restenose bewältigt werden. Diese Problematik veränderte sich durch den Zusatz der Thienopyridine.

Thienopyridine blockieren den PSY_{12} Adenosin 5'-diphosphat (ADP)-Rezeptor und vermindern dadurch selektiv und irreversibel die ADP-vermittelte Thrombozytenaktivierung und -aggregation (Bhatt 2003).

Nachdem das konventionelle Antikoagulationsregime durch die kombinierte antithrombozytäre Therapie Acetylsalicylsäure und Thienopyridine ersetzt wurde, konnte die Komplikationsrate der subakuten Stentokklusionen und vaskulären, hämorrhagischen Ereignisse deutlich reduziert werden.

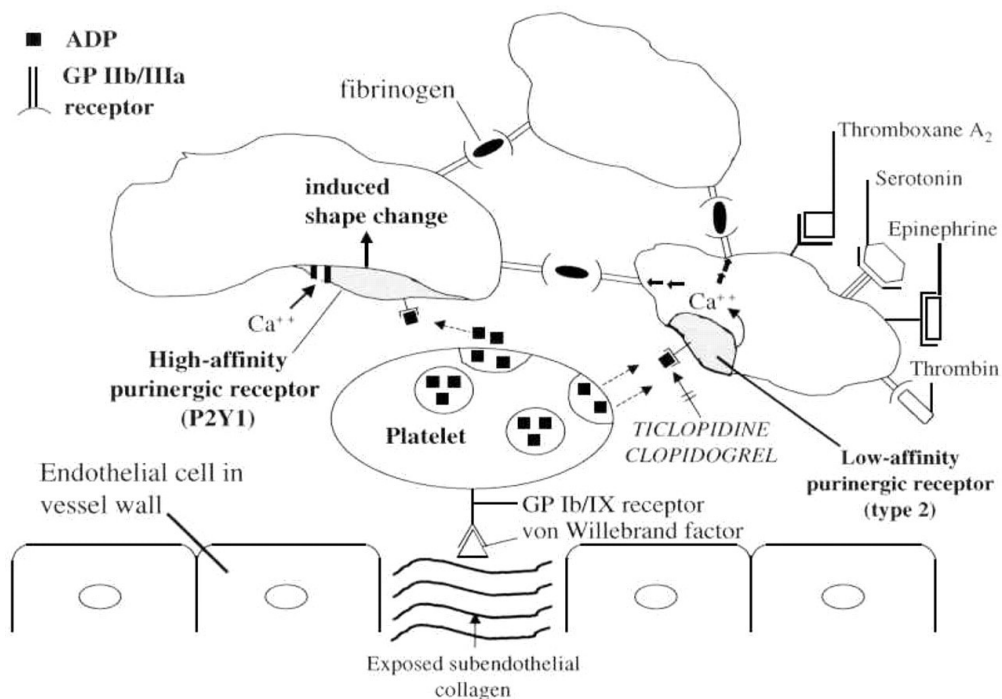
In diese Substanzgruppe fallen Ticlopidin und Clopidogrel.

In der randomisierten, prospektiven Studie von Schömig et al. 1996 wurde die antithrombozytäre Therapie nach erfolgreicher Stentimplantation, zusammengesetzt aus Ticlopidin plus Aspirin, mit der bis dahin üblichen Antikoagulation bestehend aus intravenösem Heparin, Phenprocoumon und Aspirin, verglichen. Es ließ sich eine Reduktion der Okklusion im Stentgefäß von 5,4% auf 0,8% und der hämorrhagischen Komplikationen von 6,5% auf 0% mit der antithrombozytären Therapie dokumentieren. Auf der Grundlage dieser Begleittherapie konnte die Stentimplantation auch beim akuten Myokardinfarkt durchgesetzt werden, da bislang das Einbringen eines Stents in akut verschlossene Gefäße aufgrund der hohen Verschlussrate kontraindiziert war.

Während der Gabe von Ticlopidin, dem ersten Thienopyridin, das im Zusammenhang mit der koronaren Stentimplantation eingesetzt wurde, kam es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, wie z.B. der Neutropenie. Diese Nebenwirkungen konnten mit dem Einsatz von Clopidogrel fast vollständig verhindert werden (CAPRIE Steering Committee, 1996). Zusätzlich konnte eine schnellere Maximalwirkung mit Clopidogrel erreicht werden. Während Ticlopidin fast 48 Stunden benötigt um die Maximalwirkung zu erzielen (Gawaz et al. 2001; Sharis PJ et al. 1998), ist Clopidogrel in der Lage – vor allem nach einer hohen Aufsättigungsdosis –

wesentlich schneller die antithrombozytäre Wirkung zu maximieren (Müller et al. 2001). Erst die Einführung der Thienopyridine machte den Einsatz einer perkutaner Koronarangiographie mit Stentimplantation sicher. Die Reinfarktrate konnte gesenkt werden und bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom konnten die thrombotischen Stentverschlüsse nach PCI um bis zu 20% reduziert werden (Yusuf et al. 2001). Auch wenn Studien belegen, dass mit einer einmaligen Aufsättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel schon nach zwei Stunden der maximale Wirkungseffekt eintritt (Sharis PJ et al. 1998; Gawaz et al. 2001; von Beckerath et al. 2005), so verbleibt doch ein gewisses Zeitfenster im Rahmen der Behandlung mit PCI und Stentimplantation, in dem keine maximale antithrombozytäre Therapie ansetzt.

Abbildung 1: Wirkmechanismus der Thienopyridine



Sharis PJ et al. Ticlopidine and Clopidogrel
Ann Intern Med. 1998

1.3.3.2 Notwendigkeit der Glykoprotein IIb/IIIa Antagonisten

Aufgrund der langen Latenzzeit von bis zu 48 Stunden je nach Substanzklasse der Thienopyridine bis zur Wirksamkeit, musste nach zusätzlichen additiven Möglichkeiten geforscht werden, um das peri- und postprozedurale Risiko weiter senken zu können.

Mit der Einführung von Abciximab, einem monoklonalen Antikörper, der an die Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptoren der Thrombozyten bindet und so die Bindung anderer Liganden inhibiert, konnte ein potenter Wirkstoff präsentiert werden, der schnell in der Lage ist, seine antithrombozytäre Wirkung zu entfalten. Die Hemmung der Thrombozytenaggregation durch Abciximab ist dosisabhängig. Maximal hemmende Wirkung wird bei den meisten Patienten durch eine Bolusgabe von 0,25 mg/kg KG erreicht, was einer 80%igen Inhibition der Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptoren entspricht und ungefähr 30 Minuten nach Verabreichung ihr Maximum entfaltet (Faulds 1994; Mascelli MA et al. 1998). Damit konnte das offene Zeitfenster der Thienopyridine geschlossen werden.

Der Einsatz verbesserte nicht nur die pharmakologische Reperfusion, sondern Studien zeigten auch eine Verbesserung der Ergebnisse sowohl bei Patienten mit Angina Pectoris (Lincoff et al. 1999, The EpiStent Investigators 1998) als auch im akuten Myokardinfarkt (Neumann et al. 1998; Schömig et al. 1999; Kastrati et al. 2002).

In der Studie von Neumann et al. wurde bewiesen, dass durch die Verabreichung von Abciximab die Koronarflussreserve im Infarktgebiet vergrößert wird, jedoch nicht der epikardiale Blutfluss. Abciximab erhöht die mikrovaskuläre Durchblutung, vermindert nach Stentimplantation die regionalen Wandbewegungsstörungen und kann somit die globale linksventrikuläre Pumpfunktion verbessern (Neumann et al. 1998).

Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitoren waren ein wichtiger Fortschritt im Bereich der antithrombozytären Therapie, besonders für Patienten, die sich einer PCI unterzogen. Montalescot postulierte 2001, dass bei einer raschen Gabe von Abciximab bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt die Durchgängigkeit der Koronargefäße (signifikant besseres TIMI 3 Fluss Ergebnis), die Stenting Erfolgsrate mit guter Durchgängigkeit nach Intervention und im 6 Monats Follow-Up sowie die linksventrikuläre Funktion verbessert werden können (Montalescot et al., 2001).

Mit Hilfe der Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitoren konnte in der randomisierten BRAVE 2 Studie (Schömig et al. 2005) bei Patienten mit akutem STEMI die Infarktgröße des linken Ventrikels signifikant verkleinert werden, die sich nach mehr als 12 Stunden seit Beschwerdebeginn

vorstellten. In die gleiche Richtung verweisen auch die Daten aus der Metaanalyse randomisierter Studien von de Luca et al. (2005). Abciximab wird eine Reduktion der Mortalität zwischen dem 6- und 12 Monats Follow-Up um bis zu 30% zugeschrieben.

1.4 Offene Fragen

Der große Nutzen der Abciximab Therapie musste nun auch hinsichtlich kombinierter Therapieansätze überprüft werden. Es stellte sich die Frage, ob eine Therapie mit Aspirin und einer hohen Dosis Clopidogrel ausreicht um die Thrombozyten effektiv zu inhibieren, oder ob eine additive Gabe von Abciximab zu den genannten Pharmaka einen Vorteil für Patienten mit PCI nach sich zieht. Durch viele gezielte Studien, die die additive Gabe der Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitoren untersuchten, wurde offensichtlich, dass nicht jeder Patient von einer Gabe profitiert. So konnte Abciximab in einem großen Patientenkollektiv von Patienten mit stabiler AP oder Troponin negativem akuten Koronarsyndrom, die einer PCI unterzogen wurden, nach Gabe von 600 mg Clopidogrel, die Anzahl ischämischer Komplikationen nicht reduzieren (Kastrati et al. 2004).

Eine andere Studie wiederum untersuchte die Effekte bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und kam zu dem Schluss, dass eine additive Gabe von Abciximab- nach 600 mg Clopidogrel Aufsättigungsdosis - eine relative Risiko-Reduktion hinsichtlich Tod, Myokardinfarkt und dringender Zielgefäß-Revaskulisation von 30% bei Patienten mit Troponin positivem ACS ohne ST-Hebungen vorzuweisen hatte (Kastrati et al. 2006).

Es stellt sich also die Frage, welche Patientenkollektive im Speziellen einen Nutzen aus der zusätzlichen Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitoren Gabe ziehen können.

2 Zielsetzung der Arbeit

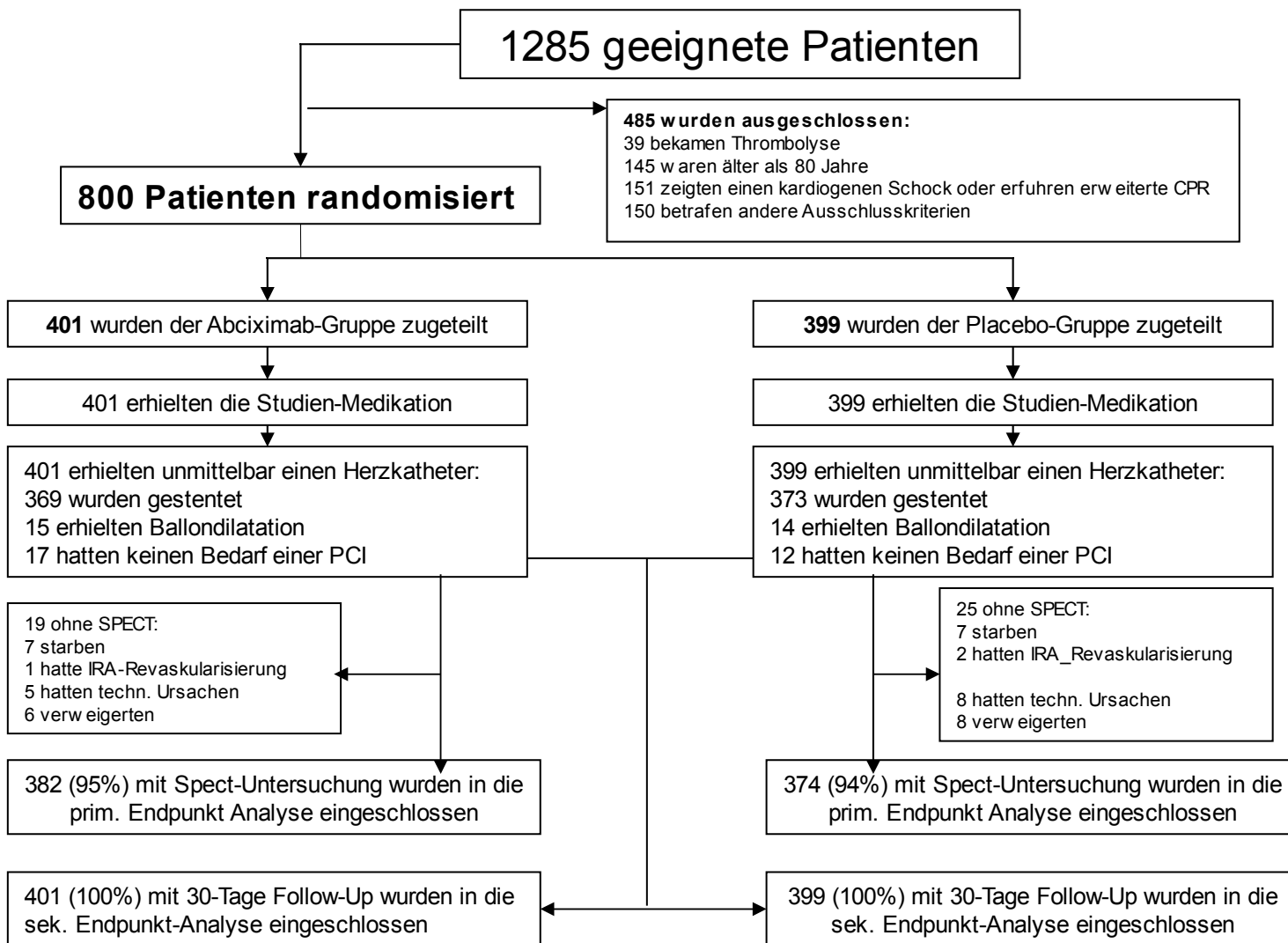
Die vorliegende Studie soll die Hypothese überprüfen, ob bei Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt durch die zusätzliche Gabe von Abciximab vor einer primären perkutanen Koronarangiographie nach verabreichter loading dose Clopidogrel eine signifikante Reduzierung der Infarktgröße erzielt werden kann.

3 Methodik

3.1 Studienpopulation

Im Zeitraum von Juni 2003 bis Januar 2008 stellten sich insgesamt 1285 Patienten in den fünf teilnehmenden PCI Zentren mit einem akutem Myokardinfarkt vor. Einschließende Zentren waren das Deutsches Herzzentrum München, die 1. Medizinische Klinik des Klinikums Rechts der Isar, das Klinikum Traunstein, das Klinikum Garmisch-Partenkirchen und die 3. Medizinische Klinik des Wilhelminenspitals Wien. Aus diesem Patientenkollektiv wurden 800 Patienten nach Prüfung der aufgeführten Kriterien randomisiert.

Abbildung 2: Studienprofil.



Ausschlussgründe sind hierarchisch gegliedert. CPR entspricht einer kardiopulmonalen Reanimation

3.1.1 Einschlusskriterien

Vor dem Studieneinschluss wurden entsprechend den klinischen Routinevorgehen folgende Untersuchungen durchgeführt:

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

Für die Studie waren die Patienten geeignet, wenn folgende Kriterien erfüllt waren:

- ➔ Akuter Myokardinfarkt < 24 Stunden seit Beginn der Beschwerdesymptomatik
- ➔ Mindestens 20 Minuten andauernde Episode klinischen Thoraxschmerzes
- ➔ Im EKG: in ≥ 2 Extremitätenableitungen ST-Hebungen von $\geq 0,1\text{mV}$ oder in ≥ 2 aufeinander folgenden Brustwandableitungen ST-Hebungen von $\geq 0,2\text{mV}$ oder ein neu aufgetretener kompletter Linksschenkelblock.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien führten zum Ausschluss der Patienten:

- ➔ Zerebraler Insult innerhalb der letzten drei Monate
- ➔ Aktive Blutung oder Blutungsneigung
- ➔ Begonnene Lysetherapie bei Myokardinfarkt
- ➔ Orale Antikoagulation mit einem Cumarin-Derivat innerhalb der letzten 7 Tage
- ➔ Therapie mit einem Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor innerhalb der letzten 14 Tage
- ➔ Kürzlich erlittenes Trauma oder großer chirurgischer Eingriff innerhalb des letzten Monats
- ➔ Vermutete Aortendissektion
- ➔ Unkontrollierbare, therapieresistente arterielle Hypertonie mit einem systolischen Blutdruck von mindestens 180 mmHg
- ➔ Klinisch relevante hämatologische Abweichungen (Hämoglobin < 100g/L oder Hämatokrit < 34%, Thrombozytenzahl < $100 \times 10^9/\text{L}$ oder > $600 \times 10^9/\text{L}$)

- ➔ Maligne Erkrankungen
- ➔ Erweiterte kardio-pulmonale Reanimation oder Kardiogener Schock
- ➔ Patienten, die älter als 80 oder jünger als 18 Jahre sind
- ➔ Vermutete oder bestehende Schwangerschaft
- ➔ Bekannte allergische Reaktion gegen die Studienmedikation

Dem Studienprotokoll haben die Ethikkommissionen aller Zentren zugestimmt. Jeder randomisierte Patient unterschrieb nach der Aufklärung über den Studienablauf die Einverständniserklärung und wurde dann per Zufall mit Hilfe eines geschlossenen Umschlags einer der beiden Behandlungsgruppen zugeordnet.

Tabelle 1: Baseline Charakteristika

Charakteristika	Abciximab (n=401)	Placebo (n=399)	<i>P</i>
Patienten Charakteristika			
Alter, y	62.4±11.7	61.8±12.2	0.50
Frauen, (%)	98 (24)	109 (27)	0.35
Arterielle Hypertonie, (%)	280 (70)	282 (71)	0.79
Hypercholesterinämie, (%)	167 (42)	177 (44)	0.44
Diabetes mellitus, n (%)	76 (19)	65 (16)	0.32
Insulinpflichtig	16 (4)	11 (3)	0.33
Aktive Raucher, (%)	168 (42)	162 (41)	0.71
Body mass index, kg/m ²	27.1±3.8	27.0±4.1	0.74
Vorausgegangener Myokardinfarkt, (%)	38 (10)	43 (11)	0.54
Vorausgegangene Bypassoperation, (%)	15 (4)	8 (2)	0.14
Infarkt Charakteristika			
Infarktlokalisierung, (%)			0.81
Anterior	168 (42)	174 (44)	
Inferior	174 (43)	172 (43)	
Lateral	59 (15)	53 (13)	
Killip Klasse, (%)			0.89
I	304 (76)	307 (77)	
II	75 (19)	74 (19)	
III	15 (4)	11 (3)	
IV	7 (2)	7 (2)	
Arterieller Blutdruck, mm Hg			
Systolisch	138±23	139±22	0.39
Diastolisch	79±13	80±14	0.62
Herzfrequenz, Schläge/Minute	73±17	73±16	0.50
Maximum Kreatinin-Kinase-MB, U/L	258.9±251.5	265.5±240.5	0.72

Die Daten Stellen Medianwerte (±SD) oder Prozentwerte (%) dar.

3.2 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine multizentrische, prospektive, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie, die den Effekt einer Gabe von Abciximab unmittelbar vor oder während einer perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie auf Patienten mit akutem ST-Segment Hebungsmiokardinfarkt nach Verabreichung einer hohen Loading Dosis Clopidogrel untersucht.

Die Patienten wurden nach einem computergesteuerten Randomisierungsschema einer der beiden Behandlungsmethoden zugeordnet. Sowohl Abciximab als auch die Placebo-Medikation wurde in gleicher Weise in identische Behälter eingebracht, so dass für Patienten, medizinisches Personal und Studienbegleiter eine gleiche Behandlung bei doppelter Verblindung vorausgesetzt werden konnte.

3.3 Therapie

3.3.1 Gesamtes Patientenkollektiv

Allen Patienten wurde die nach Studienlage bevorzugte Loading Dosis von 600 mg Clopidogrel oral verabreicht. Zusätzlich verabreichte das medizinische Personal der Notaufnahme oder Intensivstation eine einmalige intravenöse Injektion von 500 mg Aspirin sowie gewichtsadaptiert eine Heparindosis von 60 U/kg Körpergewicht bis zu einer Maximaldosis von 5000 U. Gemäß Randomisierung erhielten die Patienten die weiteren Medikamente und wurden umgehend in das Herzkatheterlabor des jeweiligen Zentrums zur Koronarangiographie entsandt.

Die Entscheidung für eine perkutane koronare Intervention und eventuelles Stenting traf der jeweilige Kardiologe gemäß den Richtlinien selbst.

Nach der Reperfusionstherapie erhielten alle Patienten Clopidogrel 75 mg zweimal täglich für drei Tage. Im Verlauf wurden 75 mg/Tag für mindestens 30 Tage sowie Aspirin 100 mg zweimal täglich auf Dauer verordnet.

Weitere Medikamente wie ACE-Hemmer, Beta-Blocker oder Diuretika wurden nach klinischer Indikation verabreicht.

3.3.2 Abciximab-Gruppe

Patienten dieser Studiengruppe erhielten intravenös Abciximab (Reopro, Lilly Pharma Production GmbH & Co, Hamburg, Deutschland) in Form eines initialen Bolus von 0,25 mg/kg Körpergewicht gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion 0,125 µg/kg*min (bis zu einer Maximaldosis 10 µg/min) über 12 Stunden.

3.3.3 Placebo-Gruppe

Anstelle einer Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitor Applikation sah man eine zusätzliche initiale Heparin-Bolus-Gabe von 70 U/kg Körpergewicht vor. Um die identische Versuchsanordnung einzuhalten wurde eine Placebo-Infusion über 12 Stunden in identischer Behältnisform verabreicht.

Ein Absetzen der Studienmedikation war notwendig für den Fall, dass unkontrollierbare Blutungen, eine Thrombozytopenie (Abfall $< 100 \times 10^9/L$ mit einem Abfall von $>25\%$ des Ausgangswertes) auftraten, oder eine Notfall-Operation nötig war. Ebenso konnte die Therapie nach klinischer Entscheidung des behandelnden Arztes abgesetzt werden. Absetzungsgrund und die Dauer der Medikation mussten exakt auf dem Studienprotokollbogen dokumentiert werden.

3.4 Studienendpunkte

Der primäre Endpunkt dieser Studie war die myokardiale Infarktgröße mit endgültigem Perfusionsdefekt (Angabe in Prozent des linken Ventrikels). Das Ausmaß wurde durch eine Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) - unter Verwendung von Tc-99m-Sestamibi - ermittelt.

Die sekundären Endpunkte beinhalteten klinische Ereignisse wie Tod (jeglicher Ursache), Reinfarkt, zerebraler Insult, akute ischämiegeführte Revaskularisation des Zielgefäßes innerhalb 30 Tage nach Randomisierung sowie schwere und leichte Blutungskomplikationen während des stationären Aufenthaltes.

3.5 Definitionen

➔ Reinfarkt:

Falls die kardialen Enzymmarker des primären Myokardinfarktes immer noch anstiegen oder der Maximalwert noch nicht erreicht wurde, konnte man von einem erneuten Infarktgeschehen ausgehen, wenn

- **sowohl** neue EKG – Veränderungen, vereinbar mit einem Myokardinfarkt (neue oder erneute ST – Hebungen in ≥ 2 aufeinander folgenden Brustwandableitungen von $\geq 0,2\text{mV}$, in ≥ 2 Extremitätenableitungen ST-Hebungen von $\geq 0,1\text{mV}$ oder neue pathologische Q – Wellen, nicht vereinbar mit dem primären Myokardinfarkt) auftraten
- **als auch** erneute Ischämie bedingte Ruheschmerzen von > 20 Minuten oder Ischämie bedingte hämodynamische Instabilität vorhanden waren.

Sollten die kardialen Enzymmarker des primären Myokardinfarktes gesunken sein, aber immer noch über dem Normalwert lagen, hatte sich ein Reinfarkt ereignet, wenn

- entweder die Kreatinkinase – MB auf $\geq 50\%$ ihres niedrigsten Laborwertes anstieg
- oder neue EKG – Veränderungen, vereinbar mit einem Myokardinfarkt (Kriterien wie eben beschrieben) auftraten.

Für den Fall, dass sich die klinischen Laborparameter nach dem primären Infarkt normalisiert hatten, konnte man von einem Reinfarkt sprechen, wenn

- die Kreatinkinase – MB auf ≥ 3 des oberen Grenzwertes anstieg.

➔ Zerebraler Insult:

Ein Schlaganfall, eingestuft als akutes neurologisches Ereignis von mindestens 24 Stunden Dauer mit fokalen Zeichen und Symptomen, die nicht anders zu erklären waren, wurde anhand einer computertomographisch oder magnetresonanztomographischen Aufnahme bestätigt. Gemäß den GUSTO – Kriterien [The GUSTO Investigators 1993] umfasste diese Diagnose primär hämorrhagische Schlaganfälle

(eingeschlossen zerebrale Blutungen und subdurale Hämatomate), außerdem sekundär einblutende, rein ischämische, sowie auch Schlaganfälle unklarer Genese.

➔ Blutungskomplikationen

- Schwere Blutung:

Alle intrakraniellen Blutungen, oder klinisch signifikante Anzeichen einer Blutung mit einem Hämoglobin – Abfall von > 50 g/dl (oder ein absoluter Abfall des Hämatokrits von mindestens 15%, falls kein Hämoglobin – Wert zur Verfügung stand) war als schwere Blutungskomplikation zu klassifizieren.

- Leichte Blutung:

Klinisch offensichtliche Zeichen einer Blutung, die mittels Bildgebung dokumentiert wurden, und mit einem Abfall des Hämoglobin um 3-5 g/dl (oder falls kein Hämoglobin – Wert bestimmt wurde, ein Hämatokrit Senkung zwischen 9 –15%) wurden als leichte Blutung eingestuft.

- Thrombozytopenie:

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

➔ Zeitabläufe

Zur Rettung des Myokardgewebes ist eine schnelle Abfolge bis hin zur Intervention unerlässlich, deswegen haben wir folgende Meßpunkte zur Zeitnahme gesetzt

- Zeit vom Einsetzen der Symptome bis zur Aufnahme im jeweiligen PCI – Zentrum
- Zeit, die verging von der Aufnahme bis zur Bolus – Injektion der Studienmedikation
- Zeit von der Aufnahme bis zur Ballondilatation im Herzkatheterlabor
- Verstrichene Zeit zwischen Clopidogrel Loading Dosis und PPCI
- Zeit zwischen Clopidogrel und Studienmedikation Bolus Gabe

- Verstrichene Zeit zwischen Studienmedikation Bolus Gabe und der ersten Ballondilatation im Herzkatheterlabor

Zur Charakterisierung und Einstufung unserer Studienpopulation verwendeten wir folgende Definitionen:

➔ **Raucher:**

Gemäß den WHO – Kriterien galt als Nichtraucher, wer seit mindestens zehn Jahren nicht regelmäßig Zigaretten geraucht hatte. Als Ex-Raucher wurden die Patienten eingestuft, die mindestens sechs Monate vor Studieneinschluss aufgehört hatten zu Rauchen. Wer innerhalb der letzten sechs Monate noch Zigaretten rauchte wurde als Raucher klassifiziert.

➔ **Hypercholesterinämie:**

Eine Hypercholesterinämie wurde bei einem Gesamtcholesterin von > 240 mg/dl (6,2 mmol/L) postuliert.

➔ **Diabetes mellitus:**

Die Risikogruppe der Diabetiker schloss bei uns alle Patienten mit ein, bei denen ein Diabetes mellitus vordiagnostiziert worden war, wenn sie unter Insulintherapie oder Therapie mit oralen Antidiabetika standen. Des Weiteren wurde bei Patienten mit wiederholt abnormal hohen Nüchtern Glukose – Werten ein oraler Glukosetoleranztest gemäß den WHO – Richtlinien eingeplant.

➔ **KILLIP – Klassifikation der Herzinsuffizienz nach Infarkt:**

Bei Klinikaufnahme wurden alle Patienten körperlich untersucht und je nach klinischem Befund der Herzinsuffizienz dem jeweiligen Stadium der Killip – Klassifikation zugeordnet:

Stadium I: Keine pulmonale Stauung

Stadium II: Rasselgeräusche $<50\%$ der Lunge, 3.Herzton, erhöhter zentraler Venendruck

Stadium III: Lungenödem, Rasselgeräusche $>50\%$ der Lunge

Stadium IV: kardiogener Schock

➔ TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) – Fluss Klassifikation:

Um den Erfolg einer Reperfusionstherapie quantifizieren zu können, wurde während einer Koronarangiographie der Fluss in dem entsprechendem Koronargefäß mittels Kontrastmittelinjektion gemessen und gemäß der TIMI – Fluss Klassifikation eingeteilt:

- Grad 0: Keine Perfusion
Kein antegrader Kontrastmittelfluss ohne Perfusion
- Grad 1: Penetration des Kontrastmittels ohne Perfusion
Das Kontrastmittel penetriert die Stenose, wird aber dahinter nicht weiterverteilt und füllt das Koronargefäß nicht aus.
- Grad 2: Partielle Perfusion
Das Kontrastmittel passiert die Stenose und füllt das dahinter liegende Koronargefäß aus, wird aber langsamer verteilt bzw. ausgewaschen als proximal der Stenose und in den übrigen Koronararterien
- Grad 3: Komplette Perfusion
Der antegrade Fluss und die Clearance des Kontrastmittels sind im betroffenen Gefäß gleich schnell wie proximal der Stenose und in nicht betroffenen Koronararterien.

3.6 Patientennachsorge

Entsprechend dem Studienprotokoll wurde bei Aufnahme, unmittelbar danach, sowie 24h und 48h nach der Intervention ein 12 Kanal Elektrokardiogramm abgeleitet.

Die Bestimmung der kardialen Enzymmarker (Kreatinkinase, MB – Isoenzym der Kreatinkinase, Troponin T oder I) sowie Hämoglobin und Thrombozytenzahl waren für vor, acht, 16 und 24 Stunden nach der Intervention vorgesehen. Außerdem sollte ein Lipidstatus mit Aufschlüsselung der einzelnen Lipidanteile (Cholesterin, HDL, LDL, Triglyzeride) von der ersten Blutentnahme erstellt werden.

Ab dem zweiten postinterventionellen Tag wurden diese Untersuchungen (Blutabnahme einschließlich EKG) bis zum Tag der Entlassung täglich durchgeführt.

Die Punktionsstelle in der Leiste wurde nachkontrolliert, um lokale vaskuläre Komplikationen

nicht zu übersehen. Nach Entfernung des Druckverbandes am ersten postinterventionellen Tag wurde die Punktionsstelle mittels Duplexsonographie untersucht.

Zwischen dem dritten und fünften Tag nach Studieneinschluss war ein Ruhe – Szintigramm des Myokardgewebes mit Hilfe von 99m Technetium Sestamibi geplant. Diese Untersuchung wurde bei der 6 – Monats Kontrolle wiederholt.

30 Tage nach Entlassung wurde der Gesundheitszustand, vor allem Angina Pectoris und Dyspnoe sowie Medikamentencompliance, des Patienten telefonisch erfragt. Nach sechs Monaten wurden die Patienten zur Kontrolle und eventuell Rekoronarangiographie wieder einbestellt. Zwölf Monate nach Randomisierung erfolgte erneut ein telefonisches Gespräch, um das Wohlbefinden oder etwaige Krankenhausbesuche zu erfragen. Äußerten Patienten Beschwerden, wurde ein ambulanter Termin vereinbart und eine komplette klinische Anamnese, elektrokardiographische Untersuchung inklusive Blutabnahme und Bestimmung der kardialen Enzymmarker (CK, CK – MB, Troponin T oder I) durchgeführt.

Während der gesamten Follow – Up Periode wurden alle Informationen über die Patienten, die wir erhielten (Patienten, Hausärzte oder behandelnde Ärzte, andere Krankenhäuser), gesammelt und in eine zentrale Datenbank eingegeben.

3.7 Szintigraphie und Angiographie

3.7.1 Szintigraphie

Die Myokardszintigraphien wurden mit Multihead Kameras, low – energy, high – resolution – Kollimatoren angefertigt. Die Bilder wurden in einer 64 – zu – 64 Matrix mit einer Akquisitionszeit von 40 Sekunden pro Bild hergestellt. Für die transversalen Schnitte benutzten wir eine spezielle Software.

Durch besondere Messverfahren konnten wir die relative Verteilung der radioaktiven Aktivität zuvor injizierten Tc 99m – Sestamibi, demzufolge indirekt die Perfusion, über den ganzen linken Ventrikel wie auf einer Landkarte darstellen (Nekolla 1998). Jede dieser „polar maps“ wurde auf ihren eigenen Maximalwert geeicht. Durch Verwendung eines Grenzwertes von 50%, welcher aus früheren Studien abgeleitet wurde (Gibbons 1998; O’Connor 1995), konnte die Ausdehnung des Perfusionsdefektes festgelegt werden.

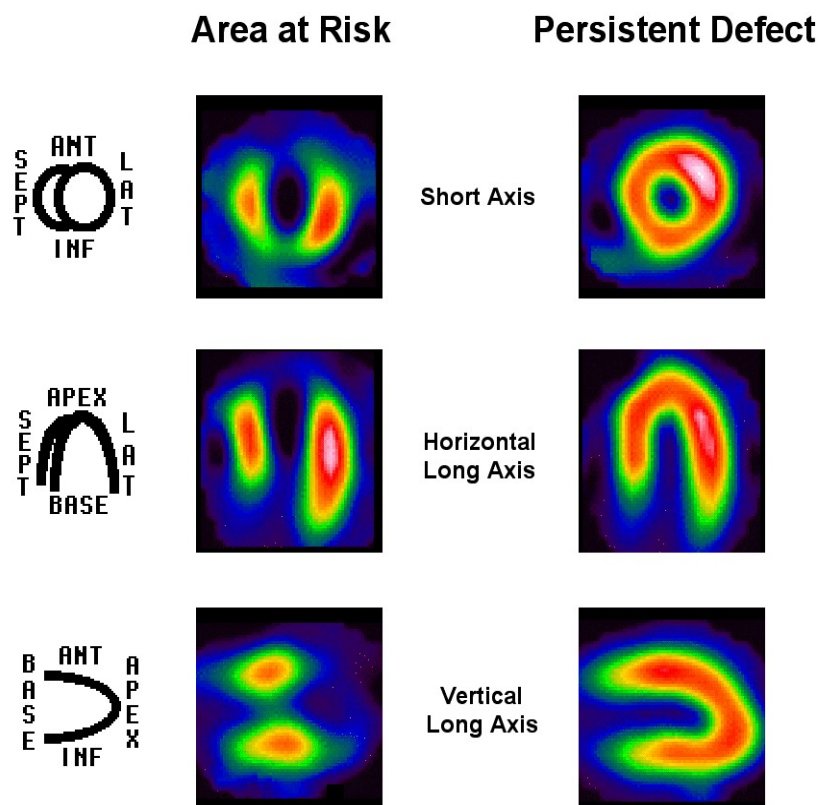
In unserer Studienanordnung wurden die SPECT Untersuchungen mit einem Mittelwert von 4,6 Tagen [25te; 75te Perzentile → 4,2 bis 5,5 Tage] für die Abciximab Gruppe und 4, 5

Tagen [25te; 75te Perzentile → 4,1 bis 5,4 Tage] in der Placebo Gruppe (p = 0,21) nach Randomisierung unter Verwendung von 99m-Technetium – Sestamibi durchgeführt.

Die SPECT – Bildgebung wurde von allen teilnehmenden PCI Zentren durchgeführt und von Ärzten der nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikums Rechts der Isar, München, Deutschland ausgewertet, ohne Kenntnis der jeweiligen Medikamentengruppe.

Die endgültige Infarktgröße – gemessen als Perfusionsverlust in der SPECT – Untersuchung – wurde in% der linksventrikulären Perfusion angegeben.

Abbildung 3: SPECT mit 99m-Tc-sestaMIBI Tracer



Beispiel einer SPECT Untersuchung mit 99m Tc-SestaMIBI

3.7.2 Angiographie

Die qualitative und quantitative Auswertung sämtlicher erhobener Angiographie – Parameter wurde von Ärzten des jeweiligen Herzkatheterlabors durchgeführt, ohne Kenntnis der jeweiligen Studienmedikation der Patienten.

Die linksventrikuläre Angiographie in schräger vorderer Projektion wurde zur Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion benutzt. Der initiale und endgültige Fluß im Interventions – Zielgefäß wurde gemäß der Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) klassifiziert (gemäß der Definitionen TIMI Study Group). Gefäßkollateralen wurden gemäß der Rentrop – Klassifikation eingeteilt (Rentrop KP et al. 1989).

3.8 Statistische Analyse

Die für diese Studie benötigte Patientenzahl orientierte sich an einer Schätzung der Größe der Stichprobengruppe bezogen auf den primären Endpunkt unserer Studie, der myokardialen Infarktgröße, mit Abschätzung des Perfusionsdefektes.

Die Hypothese, mit dem Ziel einer Reduktion der Infarktgröße, beinhaltete eine Infarktgröße von 16,9% (SD, 13,9%) des linken Ventrikels innerhalb der Placebo – Gruppe (basierend auf Werten von Patienten, die nicht mit einer Loading – Dosis Clopidogrel anbehandelt wurden [Schömig et al. 2000]) sowie einer Reduktion der Infarktgröße um 20% in der Abciximab – Gruppe.

Um bei einem beidseitigen Alpha – Wert von 0,05 eine Power (Teststärke) von 90% zu erreichen, benötigten wir in jeder Studiengruppe 353 Patienten mit vollständigen Szintigramm Follow – Up. Um möglicherweise fehlende szintigraphische Aufnahmen ausgleichen zu können, entschlossen wir uns, insgesamt 800 Patienten in die BRAVE – 3 Studie einzuschließen.

Die Analysen sämtlicher randomisierter Teilnehmer wurden auf einer Intention – to – treat Basis angefertigt. Innerhalb des 30 Tage Verlaufs gab es keine Behandlungsüberschneidungen. 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.

Wir präsentierten alle fortlaufenden Daten je nach Streuung als Median [25te, 75te Perzentile] oder als Mittelwert \pm Standardabweichung. Die kategorischen Daten stellten wir wahlweise als Graphen oder absolute Zahlen vor. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem Chi – Quadrat Test oder dem exakten Test nach Fischer für kategorische Zahlen dargelegt. Die kontinuierlichen Zahlen wurden mit Hilfe des nichtparametrischen Wilcoxon Rangsummen – Test oder Student – t Test überprüft, um mögliche Unterschiede festzustellen.

Die Heterogenität von möglichen Behandlungsunterschieden zwischen den verschiedenen Subgruppen wurde untersucht, indem wir die Wechselwirkungen zwischen Behandlung und Einflussgrößen abschätzten und die jeweilige Subgruppe bezüglich des gesuchten Endpunktes analysierten. Die Subgruppenanalyse umfasste folgende Patientenmerkmale: Alter, Geschlecht, Infarktlokalisierung, Myokardinfarkt in der Krankengeschichte, Zeitintervall zwischen Beschwerdebeginn und Krankenhausaufnahme, Zeitintervall zwischen Studienmedikation und PPCI sowie das Zeitintervall zwischen Clopidogrel – Gabe und PPCI. Überlebenskurven erstellten wir nach der Kaplan–Meier–Methode. Unterschiede hinsichtlich der Überlebensparameter wurden auf Signifikanz geprüft und die relative Risiken mit über Mittelwerte des Log – Rank Tests berechnet.

Als statistisch signifikant erachteten wir bei einem zweigeteilten p Werte $< 0,05$.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten-Charakteristika

Insgesamt 800 STEMI Patienten (mit 600mg Clopidogrel vorbehandelt) wurden über einen Zeitraum von Juni 2003 – Januar 2008 in die BRAVE 3 Studie eingeschlossen und, randomisiert, den beiden Medikamentengruppen Abciximab vs. Placebo zugeteilt.

Tabelle 1 zeigt die Baseline – Charakteristika des Patientenkollektivs. Anhand der Daten wird ersichtlich, dass die zwei Behandlungsgruppen hinsichtlich Alter, Frauenanteil, kardiovaskulären Risikofaktoren, Infarktlokalisierung, Killip – Klasse, Blutdruck und Herzfrequenz sowie dem CK – MB Anstieg durchaus vergleichbar waren.

Mehr als 40% der Patienten wurden mit einem Vorderwand ST-Hebungsinfarkt ins Krankenhaus eingeliefert. Bei mehr als 75% des Patientenkollektivs wurde keine Lungenstauung bei Aufnahme diagnostiziert, gemäß Killip Klassifikation entsprach dies Stadium 1.

Die Ergebnisse (vorher – nachher) der Koronarangiographie ebenso wie die angewendeten Behandlungsstrategien sind in Tabelle 2 aufgelistet. In 20% der Fälle konnte ein initialer Blutfluss Grad 3 nach TIMI-Klassifikation (Thrombolysis in Myocardial Infarction) nachgewiesen werden.

Bei ungefähr jeweils 50% beider Gruppen wurde ein unbeschichteter Bare Metal Stent eingesetzt, 44% erhielten einen Medikamenten beschichteten Stent.

Der endgültige Blutfluss nach Intervention in den jeweiligen Herzkatheterlaboren war mit jeweils 92% Grad 3 TIMI-Klassifikation in beiden Studiengruppen vergleichbar.

Tabelle 2: Angiographie Ergebnisse und Interventions Charakteristika

	Abciximab (n=401)	Placebo (n=399)	P
Linksventrikuläre Auswurffraktion, (%)	47.7±11.5	48.0±10.6	0.68
Anzahl der betroffenen Gefäße, n (%)			0.43
1	140 (35)	157 (39)	
2	127 (32)	119 (30)	
3	134 (33)	123 (31)	
IRA, n (%)			0.41
LMCA	1 (0)	3 (1)	
LAD	171 (43)	183 (45)	
LCx	63 (16)	59 (15)	
RCA	158 (39)	151 (38)	
Bypass Versorgung	8 (2)	3 (1)	
Initial TIMI Fluss Grad, n (%)			0.29
0	208 (52)	226 (56)	
1	47 (12)	32 (8)	
2	67 (16)	62 (16)	
3	79 (20)	79 (20)	
Intervention, n (%)			0.80
Metall Stent	193 (48)	199 (50)	
Medikamenten beschichteter Stent	176 (44)	174 (44)	
Ballon Angioplastie	15 (4)	14 (3)	
Medikamentöse Behandlung	17 (4)	12 (3)	
Finaler TIMI Fluss Grad, n (%)			0.49
0	11 (3)	6 (1)	
1	4 (1)	7 (2)	
2	16 (4)	18 (5)	
3	370 (92)	368 (92)	
Referenzgefäß Durchmesser, mm	2.93±0.54	2.91±0.56	0.65
Durchmesser der Stenose vor Eingriff,%	84.1±19.4	84.3±20.5	0.89
Durchmesser der Stenose nach Eingriff,%	13.8±16.4	13.6±15.2	0.80
Maximaler Ballon Durchmesser, mm	3.2±0.5	3.2±0.5	0.93
Maximaler Ballon Druck, atm	13.4±2.6	13.3±2.5	0.53

LMCA betrifft die linke Hauptstammarterie; LAD, left anterior descending; LCx, linke Circumflexus Arterie; und RCA, rechte Koronararterie. Die Zahlen stellen Mittelwerte dar (±SD).

Tabelle 3 zeigt die wichtigsten Zeitabläufe. Ein gutes Zeitmanagement ist für die Minimierung der Infarktgröße unerlässlich, wie auch schon andere Studien gezeigt haben.

Die Zeit, die verging zwischen Beschwerdebeginn und Aufnahme im PCI Zentrum belief sich in der Abciximab Gruppe auf einem Mittelwert von 210 Minuten. Die Placebo Gruppe hatte im Vergleich dazu einen Mittelwert von 216 Minuten vorzuweisen, das entspricht einem Wert $p = 0,68$.

Betrachtet man den Ablauf Krankenhausankunft – Katheterbeginn (door-to-balloon-time), so ergab sich für die Abciximab Gruppe ein Mittelwert von 78 Minuten und ein Mittelwert von 80 Minuten für die Placebo Gruppe, was einem $p = 0,77$ entspricht.

Tabelle 3: Zeit-Intervalle

Zeit Intervalle*	Mittelwerte (Interquartile Range), min		P
	Abciximab (n=401)	Placebo (n=399)	
Beschwerdebeginn-Krankenhausaufnahme	210 (110–420)	216 (110–468)	0.68
Beschwerdebeginn-Studienmedikation	255 (140–465)	260 (135–515)	0.77
Beschwerdebeginn-PPCI	302 (190–540)	315 (189–585)	0.67
Krankenhausaufnahme-PPCI	78 (59–110)	80 (58–110)	0.77
Clopidogrel loading-PPCI	73 (54–104)	75 (53–105)	0.77
Clopidogrel loading-Studienmedikation	23 (13–41)	21 (12–38)	0.65
Studienmedikation-PPCI	47 (27–67)	47 (27–69)	0.54

*Definition der Zeit Intervalle in Abschnitt Methodik erläutert.

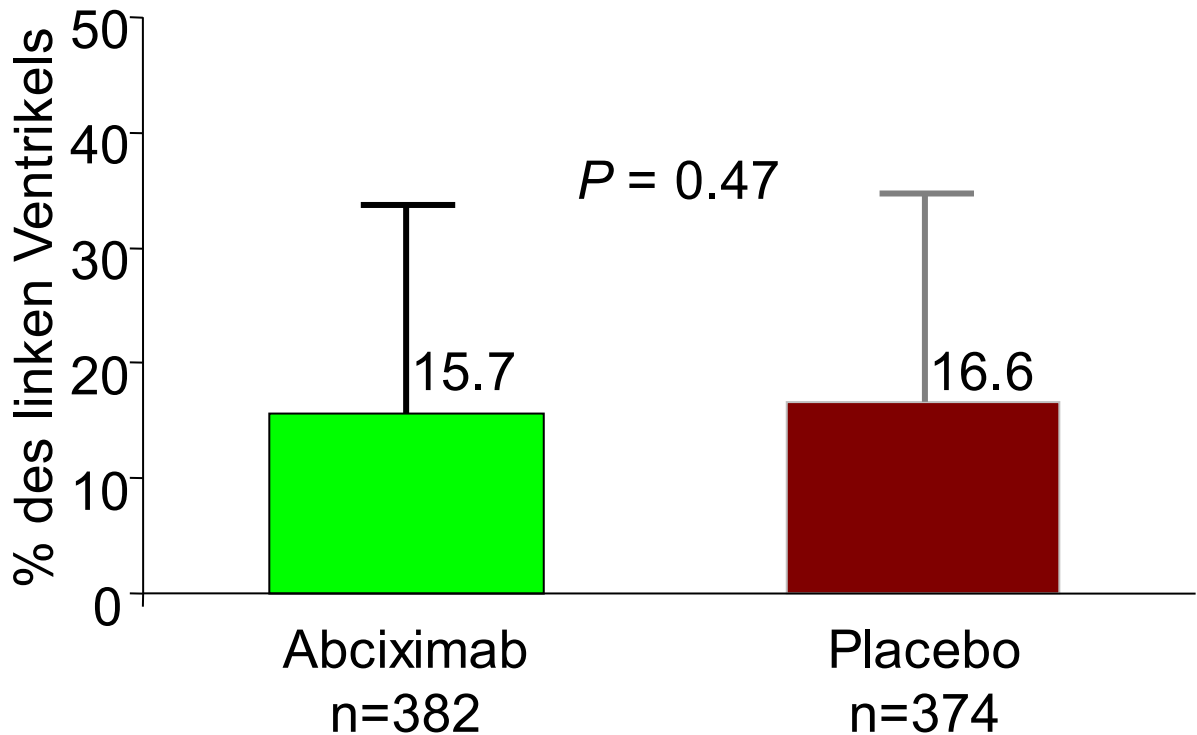
Hinsichtlich der Szintigraphie Ergebnisse waren 756 Untersuchungen auszuwerten. Lediglich 5,5% aller Teilnehmer hatten keine SPECT erhalten. Als Gründe für die fehlende Untersuchung war Tod, dringende Zielgefäß Revaskulisation, technische Probleme mit der Verfügbarkeit der bildgebenden Ausrüstung, Bildqualität sowie Verweigerung des Patienten anzuführen (genaue Auflistung in Abbildung 1 dargestellt).

4.2 Primärer Endpunkt

Die myokardiale Infarktgröße, definiert als endgültiger Perfusionsverlust in% des linken Ventrikels, war mit $15,7 \pm 17,2\%$ in der Abciximab Gruppe vergleichbar dem der Placebo

Gruppe, mit einer myokardialen Infarktgröße von $16,6 \pm 18,6\%$ des linken Ventrikels ($p = 0,47$).

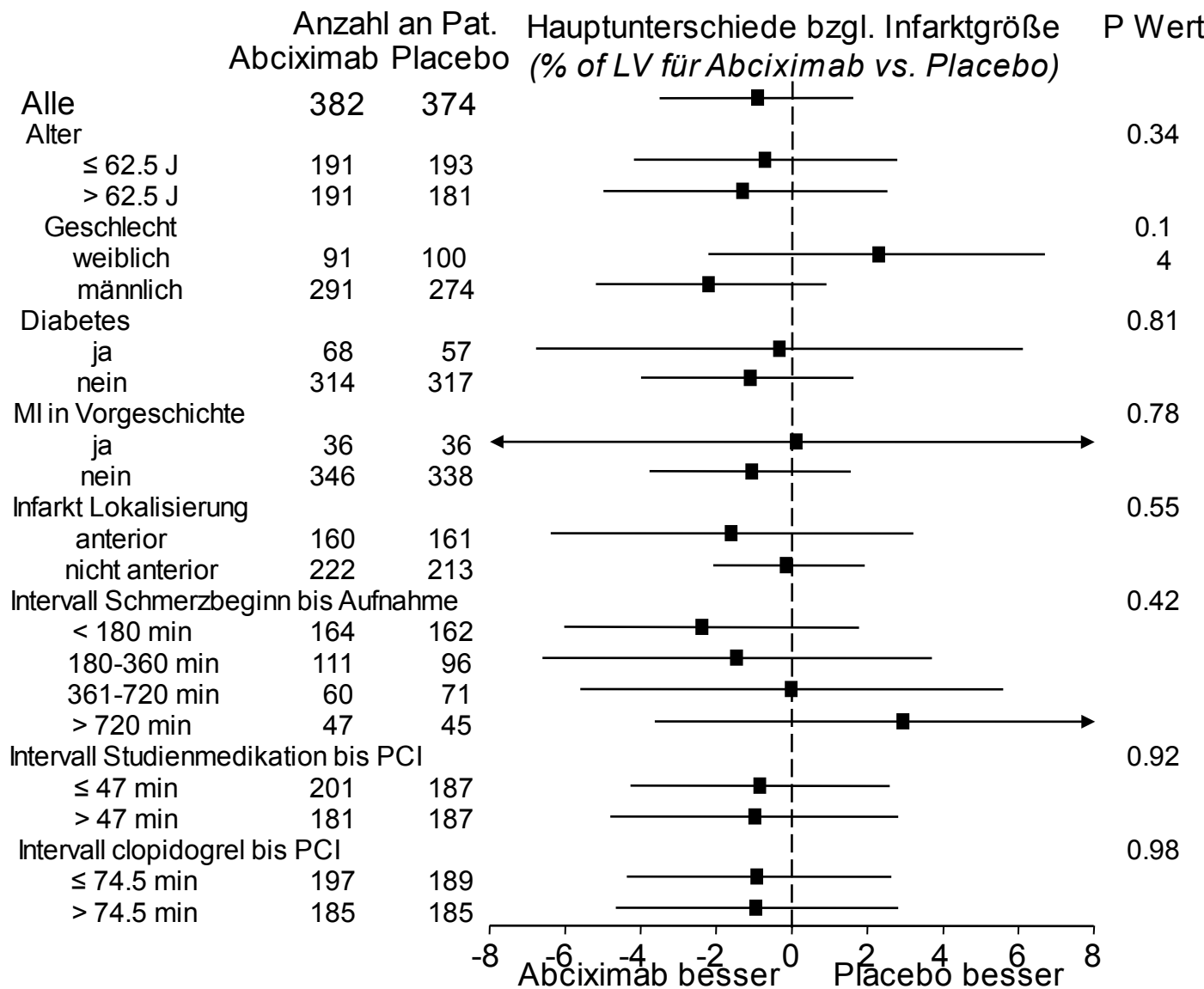
Abbildung 4: Infarktgröße



Die Graphen zeigen den primären Endpunkt beider Gruppen: Infarktgröße (Medianwerte \pm SD)

Wir analysierten auch die einzelnen Subgruppen (Alter, Geschlecht, Infarktlokalisierung, Myokardinfarkt in der Krankengeschichte, Zeitintervall zwischen Beschwerdebeginn und Krankenhausaufnahme, Zeitintervall zwischen Studienmedikation und PPCI sowie das Zeitintervall zwischen Clopidogrel – Gabe und PPCI) hinsichtlich der entstandenen myokardialen Infarktgröße. Anhand der Abbildung 3 wird ersichtlich, dass kein signifikanter Unterschied in irgendeiner der Subgruppen bezüglich des geretteten Myokardgewebes zu erkennen war. Ein Benefit der zusätzlichen Abciximab Gabe konnte nicht erbracht werden.

Abbildung 5: Subgruppenanalyse



Hauptunterschiede in verschiedenen Subgruppen zwischen beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der Infarktgröße. LV = linker Ventrikel

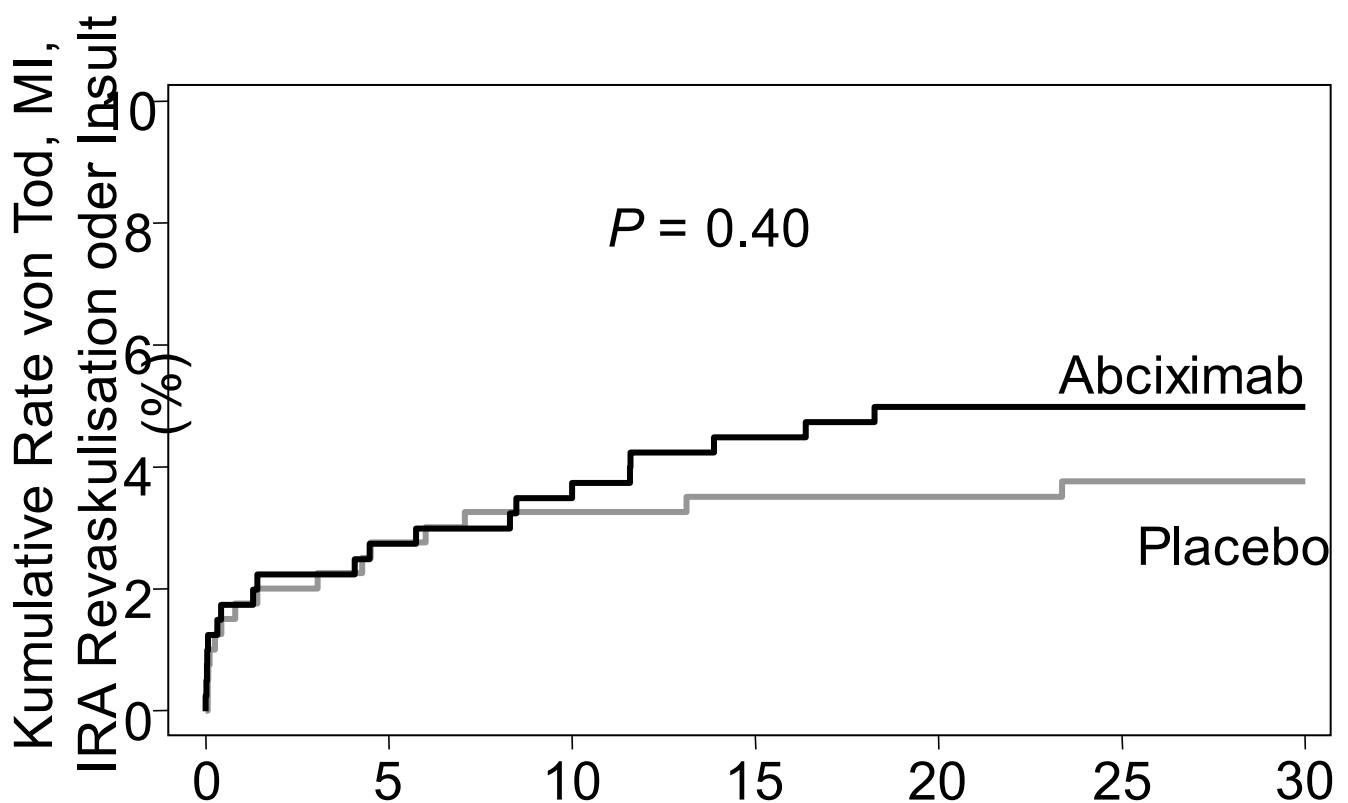
4.3 Sekundärer Endpunkt: Klinische Ergebnisse

Innerhalb der ersten 30 Tage nach Randomisierung waren 13 Patienten (3,2%) in der Abciximab Gruppe und 10 Patienten (2,5%) in der Placebo Gruppe verstorben.

Lediglich 1 Patient (0,3%) in der Abciximab und 3 Patienten der Placebo Gruppe (0,8%)

erlitten eine eindeutige Stent Thrombose (als Stent-Thrombose identifiziert entweder durch Herzkatheteruntersuchung bei akutem Koronarsyndrom, oder durch den Autopsiebefund). Keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gab es hinsichtlich der kumulativen Häufigkeit von Tod, erneutem Myokardinfarkt, dringender Infarktgefäß Revaskulisierung sowie Schlaganfall Häufigkeit: In der Abciximab Gruppe lagen diese Komplikationen bei insgesamt 5%, in der Placebo Gruppe betragen sie 3,8% - entspricht einem Wert $p = 0,38$.

Abbildung 6: 30 Tage Follow-Up: kumulative Ereignisrate (%)



Patienten mit Risiko	Tage nach Randomisierung			
Abciximab	401	387	381	381
Placebo	399	386	385	384

Kumulative Anzahl von Tod, erneutem Myokardinfarkt, Zielgefäß Revaskulisation und zerebralem Insult in beiden Gruppen.

Zu schweren Blutungskomplikationen kam es bei jeweils 7 Patienten (1,8%) beider Gruppen. Bluttransfusionen waren bei 12 Patienten (3,0%) in der Abciximab Gruppe aber auch bei 13 Patienten (3,3%) in der Placebo Gruppe nötig.

Betrachtet man die Daten bezüglich Blutungskomplikationen, so kann eine leichte Tendenz hinsichtlich eines größeren Risikos, was leichte Blutungen betrifft, für die GP IIb/IIIa Antagonisten Gruppe ausgemacht werden. Mit 3,7% im Vergleich zur Placebo Gruppe mit 1,8% ($p = 0,09$) scherte die Abciximab Gruppe aus der sonst ähnlichen Komplikationsrate aus.

Eine schwere Thrombozytopenie wurde bei 6 Patienten (1,5%) der Abciximab Gruppe festgestellt, wohingegen keine Einzige in der Placebo Gruppe auftrat ($p = 0,03$; Tabelle 4).

Tabelle 4: 30 Tage Follow-Up: klinische Ereignisse

	Abciximab (n=401), n (%)	Placebo (n=399), n (%)	<i>P</i>
Tod	13 (3.2)	10 (2.5)	0.53
Erneuter MI	6 (1.5)	6 (1.5)	0.99
IRA Revaskulisierung	3 (0.8)	4 (1)	0.70
Tod, erneuter MI, IRA Revaskulisierung	19 (4.7)	14 (3.5)	0.38
Zerebraler Insult	1 (0.3)	1 (0.3)	1.0
TIMI schwere Blutung	7 (1.8)	7 (1.8)	0.99
TIMI leichte Blutung	15 (3.7)	7 (1.8)	0.09
Bluttransfusion	12 (3.0)	13 (3.3)	0.83
Schwere Thrombozythämie	6 (1.5)	0	0.03

5 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde die Fragestellung untersucht: Kann man durch zusätzliche Gabe des Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblockers (nach Vorbehandlung mit einer Aufsättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel) bei Patienten mit akutem STEMI das klinische Ergebnis – vor allem die Rettung von Myokardgewebe – verbessern?

Das Hauptergebnis dieser Studie war, dass es durch die Gabe von Abciximab zu keiner klinisch messbaren Reduzierung der Myokardinfarktgröße nach einer perkutanen transluminalen Koronar-Angioplastie kam.

Es gibt einige mögliche sogenannte „harte“ primäre Endpunkte, der am besten fassbare wäre sicherlich die Mortalität. Aufgrund der sehr guten pharmakologischen aber auch mechanischen Behandlungsmöglichkeiten müsste das Patientenkollektiv entweder sehr groß gewählt werden oder das Follow-up-Intervall sehr lang werden, um eine statistische Signifikanz zu belegen. Wir entschieden uns für eine deutlich empfindlichere und bewährte Methode, indem wir den bedeutenden Risikoparameter Infarktgröße szintigraphisch mit Hilfe von ^{99m}Tc -Sestamibi bestimmten. Diese Methode wurde schon in mehreren Studien wegen ihrer Genauigkeit bestätigt (Gibbons RJ et al. 2000). Die günstigen physikalischen Daten des ^{99m}Tc -Sestamibi, eine hohe Energie von 140 keV und kurze eine Halbwertszeit von Stunden, ermöglichen im Vergleich zum früher verwendeten ^{201}Tl eine höhere Dosierung. Dadurch konnte die Qualität der Abbildung verbessert werden, somit erhält man auch bessere und genauere Bestimmungen der Perfusionsdefekte.

Die Infarktgröße korreliert – bestimmt durch die SPECT Bilder – nachhaltig mit der linksventrikulären Funktion und der Mortalität. Eine Festlegung dieses Endpunktes erscheint dadurch durchaus sinnvoll, möchte man verschiedene neue Behandlungsansätze beim akuten Myokardinfarkt vergleichen (Ross AM et al. 2005; Ndrepepa et al. 2007).

Das Ausmaß der Infarktgröße hängt letztendlich nicht nur von der Quantität des gefährdeten Myokardgewebes ab, sondern wird auch maßgeblich vom Ergebnis des geretteten Gewebes durch Reperfusion bestimmt (Stone GW et al. 2007; Laster SB et al. 1996). Große randomisierte Studien (u.a. Schömig et al. 2000) hatten zunächst den beträchtlichen Vorteil einer PTCA mit Stenting gegenüber alleiniger Lysetherapie bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt bewiesen. In diese Richtung deutete auch die Studie STOPAMI 2 (Kastrati et al. 2002), in der ein mechanisches Behandlungsregime mit einem $p = 0,007$ einen deutlichen Mehrgewinn, verglichen mit Lyseansätzen, an gerettetem Gewebe postulierte. Auch mit Hilfe dieser Studien konnte die Feststellung untermauert werden, dass mit PTCA nachhaltig ein

wesentlich höherer Anteil durchgängiger Infarkt betroffener Zielgefäße bewerkstelligt werden kann und im Verhältnis zu pharmakologischen Reperfusionansätzen mehr ischämisches Myokard gerettet wird. (Laster SB et al. 1996; Schömig et al. 2000; Kastrati et al. 2002; Kastrati et al. 2004).

Des Weiteren hat die zusätzliche Gabe von Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptorblockern bei PTCA erwiesenermaßen ein besseres Ergebnis bei Patienten mit akutem STEMI (Montalescot et al. 2001). In fast allen Studien, die die Rolle von Abciximab bei Patienten mit akutem STEMI und der anti-thrombozytären Behandlung mit Thienopyridinen untersuchten, konnte Abciximab häufiger den Blutfluss in verschlossenen Arterien wiederherstellen, verbesserte die linksventrikuläre Funktion und verringerte in die Früh- und Langzeit-Thrombose-Komplikation (Neumann FJ et al. 1998; Montalescot et al. 2007).

Andere Studiendaten haben den Zeitpunkt der Medikamentengabe durchleuchtet. Diese Daten lassen die Vermutung zu, dass eine frühe Gabe von Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptorblockern, noch vor der PTCA, die Möglichkeit von den Medikamenten zu profitieren erhöhen (De Luca et al. 2008; Huber et al. 2007; Dudek et al. 2008).

Die Tatsache, dass die Wirkung der Thienopyridine verspätet einsetzt, ist schon ausreichend untersucht worden und wissenschaftlich fundiert belegt. Die Wirkung von Clopidogrel tritt nach 24-48 Stunden ein, das Maximum allerdings frühestens nach drei Tagen (Quinn MJ et al. 1999; Sharis PJ et al. 1998; Schühlen et al. 1998). Unter anderem auch deswegen soll eine hohe Aufsättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel so frühzeitig wie möglich verabreicht werden (ESC-Guidelines).

Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptorblockern konnten in mehreren klinischen Studien zum Beispiel durch Gabe von Abciximab während einer PTCA – nach Aufsättigung mit 600 mg Clopidogrel – keinen messbaren klinischen Nutzen vorweisen (Kastrati et al. 2004; Mehilli et al. 2004; Hausleiter J et al. 2004)

Folgende große Studie stand allerdings im Widerspruch zu dem gängigen Regime hinsichtlich koronarer Stent Behandlung und anti-thrombozytärer Therapie: In der ISAR-REACT 2 – Studie (Rapid Early Action for Coronary Treatment-2) konnte mit der Gabe von Abciximab die Häufigkeit von ischämischen Komplikationen um 25% reduziert werden, von 11,9% auf 8,9% bei einer Abciximab-Gruppengröße von 1012 Patienten. Diese Reduzierung entstand durch die Prävention postinterventioneller Infarkte, die immerhin annähernd 90% aller ischämischen Ereignisse der Studie ausmachten.

In unserer Studie lag die Inzidenz des postinterventionellen Reinfarktes nur bei 1,5%. Man könnte behaupten, dass die Häufigkeit zu niedrig ist, um die positiven Effekte von Abciximab

darzulegen. Allerdings muss man dem entgegenbringen, dass die Reinfarkt-Häufigkeit auch in anderen kürzlich publizierten Studien, die Patienten mit STEMI einschlossen, niedrig lag (bei einer Spanne zwischen 0,8% und 1,8%) (Stone GW et al. 2008).

In verschiedene vorangegangene Studien wurden hauptsächlich Patienten mit Beschwerdebeginn innerhalb der letzten 12 Stunden hinsichtlich Reperfusionen Möglichkeiten bei akutem STEMI untersucht.

Wir entschieden uns in die BRAVE 3 Studie Patienten mit einzuschließen, bei denen der Symptombeginn bis zu einem Zeitraum von 24 Stunden zurücklag. Es gab zwei Hauptgründe für das lange Zeitfenster:

Zum einen wurde bis jetzt nur für die Thrombolyse-Therapie eine enge zeitliche Abhängigkeit im Hinblick auf die Effektivität bewiesen, nicht aber für die PTCA. Eine randomisierte prospektive Studie des DHZ, München (Schömig et al. 2005) untersuchte trotzdem den Nutzen einer PTCA bei akutem STEMI nach mehr als 12 Stunden seit Beschwerdebeginn. Die BRAVE 2 Studie konnte eine Reduzierung der Infarktgröße um 44% nachweisen, obwohl die PTCA erst nach 12-48 Stunden seit Symptombeginn durchgeführt wurde.

Ein weiterer Grund für Wahl des relativ langen Zeitintervalls der Studie war die Tatsache der üblichen Behandlungsverfahren: Obwohl Patienten, die ihre Symptome seit 12 – 24 Stunden zeigten, aus vielen Reperfusionen-Studien ausgeschlossen wurden, sind sie trotzdem mit einer PTCA behandelt worden. Aber ein Ausschluss dieses Patientenkollektives aus randomisierten Studien würde die unbeantwortete Frage einer zusätzlichen pharmakologischen Therapie während einer PTCA im Raum stehen lassen. Auch wenn die Studienlage keine signifikante Beeinflussung zwischen dem zeitlichen Intervall Beschwerdebeginn hin zu Behandlungseffekt darlegte, deutete eine zeitlich geführte Analyse Unterschiede an. Es gab Anzeichen für eine Überlegenheit der Abciximab-Behandlung bei Patienten, die sich innerhalb sechs Stunden nach Symptombeginn vorstellten. Diese Vermutung benötigt allerdings zusätzliche, speziell konzipierte Studien.

In unserer Studie konnte Abciximab keine signifikante Reduzierung der Infarktgröße konstatieren. Auch die Subgruppenanalyse übereinstimmend mit der Publikation von Stone GW et al. (2007), also vor allem bei Patienten mit anteriorem Infarkt, junge Patienten, Frauen (Mehilli et al. 2005), und Patienten mit Erstinfarkt, die von einer neuen Entwicklung in der Behandlung von akuten STEMI am meisten profitieren sollten, konnte keine Signifikanz herausgefunden werden.

Die BRAVE 3 Studie war besonders darauf ausgelegt, den Nutzen einer Gabe von Abciximab, gleich nach Klinikaufnahme, bei Patienten mit akutem STEMI und geplanter PTCA zu

untersuchen, nachdem zuvor eine hohe Aufsättigungsdosis Clopidogrel verabreicht worden war. Kürzlich publizierte randomisierte Studien haben abweichende Ergebnisse bezüglich des Nutzens einer Glycoprotein IIb/IIIa Rezeptorblocker Verabreichung vor der Krankenhaus-Aufnahme bei Patienten mit vorgesehener PTCA. So konnte in der FINESSE Studie (Facilitated Intervention With Enhanced Reperfusion), in der 40% der Patienten Abciximab im Krankenhaus erhielten, dennoch kein verbessertes klinisches Endergebnis – auch nicht in der speziellen Subgruppe – ermittelt werden (Ellis SG et al. 2008). In der aktuellen On-Time 2 Studie (Tirofiban in Myocardial Infarction Evolution) wiederum verbesserte eine hochdosierte Verabreichung von 600 mg Tirofiban – zusätzlich zu einer Aufsättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel – noch in der prä-hospitalisierungs Phase eine ST-Strecken Rückgang innerhalb der ersten Stunde nach PPCI (Van't Hof AW et al. 2008).

Es ist allerdings noch unklar, ob die Verabreichung einer hohen Dosis Tirofiban hinsichtlich der vorklinischen Behandlungsstrategie bei Patienten mit akutem STEMI einer Abciximab Gabe vor primärer PCI überlegen ist. Zu erwähnen wäre noch ein ähnliches Studienkonzept, in dem man eine hohe Dosis Tirofiban erst unmittelbar im Interventions Center mit guten Ergebnissen verabreichte (Valgimigli M et al. 2008). Letztlich wird man auch hinsichtlich dieser Fragestellung Studien mit speziellem Design konzipieren müssen.

Die Daten Erhebungsphase war mit 4,5 Jahren recht lang. Änderungen im Klinikalltag können in einer solchen Periode durchaus auftreten. So bewies eine vor kurzem publizierte Multicenter Studie aus Italien (Valgimigli M et al. 2008), dass Bivalirudin, einem direkten Thrombin Antagonisten – nicht in unserer Studie berücksichtigt – einen ähnlichen Stellenwert in der anti thrombozytären Therapie für primäre PCI, nach Aufsättigung mit Clopidogrel, hat. Man sollte das Fehlen einer Studiengruppe, behandelt mit Bivalirudin während der primären PCI, als Limitation unserer Untersuchung ansehen. Bezüglich einer Interpretation unserer Studien-Ergebnisse und der Evaluation der potentiellen Begleiterscheinungen sollte das Fehlen dieser Behandlungsgruppe erwähnt werden.

Aber auch andere Limitationen unserer Versuchsanordnung sollten nicht unerwähnt bleiben.

Als primären Endpunkt legten wir in unserer Studie die Infarktgröße fest. Diese bestimmten durch Single Photon Emission Computertomographie, in dem wir mit ^{99m}Tc-Sestamibi jeden Patienten drei bis fünf Tage nach der Randomisierung untersuchten. Trotz der großen Sensitivität kann die Infarktgröße klinische Endpunkte nicht adäquat ersetzen. Unsere Versuchsanordnung war hinsichtlich der Evaluation von klinischen Ergebnissen verbunden mit Studienbehandlungen nicht von ausreichender Teststärke. Dementsprechend schwer ist es, die zahlenmäßig geringere Stent-Thrombose-Rate in der Abciximab Gruppe zu interpretieren. Vor

allem durch den Ausschluss der Patienten im kardiogenen Schock können wir keine Aussage im Bezug auf diese Hochrisiko-Gruppe von Patienten treffen. Außerdem wurde die Randomisierung in jedem teilnehmenden PCI Zentrum eigenständig durchgeführt. Vor allem aus praktischen Gründen war dies notwendig, allerdings auf Kosten einer zentral gesteuerten Randomisierungsprozedur – was auch immer einen Leistungsverlust hinsichtlich der Aussagekraft mit sich zieht.

6 Schlussfolgerung

Die Daten der vorliegenden Studie demonstrieren, dass bei Patienten mit akuten Myokardinfarkt, die sich innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beschwerdebeginn einer primären perkutanen Koronarangiographie unterziehen, eine vorausgehende Verabreichung des Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptorblockers Abciximab – nach Behandlung mit 600 mg Clopidogrel – nicht mit einer Reduzierung der Infarktgröße vereinbar ist. Ob man aufgrund dieser Ergebnisse von einem fehlenden Nutzen durch Abciximab bezüglich klinischer Resultate sprechen kann, muss durch größer angelegte Studien – mit ausreichender Teststärke im Bereich klinischer Ereignisse – untersucht werden.

7 Zusammenfassung

Verschiedene randomisierte Studien haben gezeigt, dass der Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptorblocker Abciximab das Ergebnis nach primärer PCI bei Patienten mit akutem STEMI verbessern kann. Zugleich wird fast immer von einer Aufsättigungsdosis mit Clopidogrel vor der Intervention Gebrauch gemacht. Die Rolle von Abciximab in diesem Zusammenhang ist noch nicht ausreichend untersucht worden. Daher war das Ziel der Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation-3 Studie (BRAVE 3), ob durch eine zusätzliche Gabe von Abciximab die endgültige Infarktgröße von Patienten mit akutem STEMI – mit anschließender primärer PCI und einer verabreichten Aufsättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel – reduziert werden kann.

Insgesamt wurden in diese Studie 800 Patienten mit akutem STEMI innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn der Symptome in die multicenter, doppelblinde, placebo-kontrollierte randomisierte Studie eingeschlossen. 401 Patienten wurden der zusätzlichen Behandlung mit Abciximab und einer verringerten Heparin Dosis zugeteilt, 399 der Placebo Gabe mit vollständiger Heparin Dosis. Der primäre Endpunkt – die myokardiale Infarktgröße des linken Ventrikels mit endgültigem Perfusionsdefekt – wurde drei bis fünf Tage nach Randomisierung mit Hilfe einer SPECT (Kontrastmittel: ^{99m}Tc -Sestamibi) bestimmt. Außerdem wurden ungünstige klinische Ereignisse innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung in beiden Gruppen verglichen.

Die vollständige Wiederherstellung des Blutflusses in den Zielgefäßen konnte in ähnlicher Größe bei den Patienten beider Gruppen erreicht werden. Im Bezug auf die Infarktgröße lag die Abciximab Gruppe bei $15,7 \pm 17,2\%$ des linken Ventrikels und die Placebo Gruppe bei $16,6 \pm 18,6\%$ ($P = 0,47$). Somit konnte festgestellt werden, dass die Verabreichung von Abciximab nicht mit einer Reduzierung der Infarktgröße einhergeht. Des Weiteren konnte dieser Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptorblocker die kombinierte Häufigkeit von Tod jeglicher Ursache, erneutem Myokardinfarkt, zerebralem Insult, und dringender Revaskularisierung des Infarkt-Zielgefäßes innerhalb der ersten 30 Tage nach Randomisierung nicht verringern. Deshalb könnte es sein, dass ein Einsatz von Abciximab bei Patienten mit akutem STEMI und geplanter primärer PCI nach Aufsättigung mit 600 mg Clopidogrel nicht geeignet ist und andere Optionen untersucht werden müssen.

8 Literaturverzeichnis

Antmann EM, Hand M, Armstrong PW, Green LA, Halasyamani LK, Hochman JS, Krumholz HM, Lamas GA, Mullany CJ, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr. Focused update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction.

Journal of the American College of Cardiology 2008; 51:210-247

Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy

Nature Reviews; 2:15-28

Boersman E, Maas ACP, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour

Lancet 1196; 348:771-775

Braunwald E. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival. Should the paradigm be expanded?

Circulation 1989; 79:441-444

CAPRIE Study Organisation: Gent M, Beaumont D, Blanchard J, Bousser M-G, Coffman J, Easton JD, Hampton JR, Harker LA, Janzon L, Kusmirek JJE, Panak E, Roberts RS, Shannon JS, Sicurella J, Tognoni G, Topol EJ, Verstraete M, Warlow C. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events.

Lancet 1996; 348:1329-1339

Davies M, Richardson P, Woolf N, Katz D, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle cell content.

Br Heart J 1993; 69:377

Davies M. Stability and Instability: Two Faces of Coronary Atherosclerosis.

Circulation 1996; 94:2013

Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes.

Heart 2000; 83:361-6

de Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann FJ, de Werf FV, Antman EM, Topol EJ. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction. A meta-analysis of randomized trials
JAMA 2005; 293:1759-1765

de Luca G, Gibson CM, Bellandi F, Murphy S, Maioli M, Noc M, Zeymer U, Dudek D, Arntz HR, Zorman S, Gabriel HM, Emre A, Cutlip D, Biondi-Zoccai G, Rakowski T, Gyongyosi M, Marino P, Huber K, van't Hof AW. Early glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary angioplasty (EGYPT) cooperation: an individual patient data meta-analysis.
Heart 2008; 94:1548-1558

Definitions used in TIMI trials. Available at <http://www.timi.org>.
Accessed August 1, 2008

Dudek D, Siudak Z, Janzon M, Birkemeyer R, Aldama-Lopez G, Lettieri C, Janus B, Wisniewski A, Berti S, Olivari Z, Rakowski T, Partyka L, Goedicke J, Zmudka K. European registry on patients with ST-elevation myocardial infarction transferred for mechanical reperfusion with a special focus on early administration of abciximab: EUROTRANSFER Registry
Am Heart J 2008; 156:1147-1154

Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, Budaj A, Sullivan CM, Lopez-Sendon J. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE).
Lancet 2002; 359:373-7

ESC: Leitlinien der Lysetherapie:
<http://leitlinien.dgk.org/>

Ellis SG, Tendara M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, Andersen HR, Betriu A, Savonitto S, Adamus J, Peruga JZ, Kosmider M, Katz O, Neunteufl T, Jorgova J, Dorobantu M, Grinfeld L, Armstrong P, Brodie BR, Herrmann HC, Montalescot G, Neumann FJ, Effron MB, Barnathan ES, Topol EJ. Facilitated PCI in patients with ST-elevation

myocardial infarction.

N Engl J Med 2008; 358:2205-2217

Erdmann E. Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der Gefäße
Springer Verlag 2005; 27-143

Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption.

Circulation 1995; 92:657-71

Faulds D, Sorkin EM. Abciximab (c7E3 Fab): a review of its pharmacology and therapeutic potential in ischaemic heart disease.

Drugs 1994; 48:583-598

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; 87:332-336

Gibbons FJ, Verani MS, Behrenbeck T, Pellikka PA, O'Connor MK, Mahmarian JJ, Chesebro JH, Wackers FJ. Feasibility of tomography ^{99m}Tc-hexakis-2-methoxy-2-isonitrile imaging for the assessment of myocardial area at risk and the effect of treatment in acute myocardial infarction.

Circulation 1998; 80:1277-1286

Gibbons RJ, Miller TD, Christian TF. Infarct size measured by single photon emission computed tomography imaging with ^{99m}Tc-sestamibi: a measure of the efficacy of therapy in acute myocardial infarction.

Circulation 2000; 101:101-108

Gruppo Italiano per Lo Studio Della Streptochinasi Nell'Infarto Miocardico (GISSI): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction

Lancet 1986; 1:397-402

Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, Schühlen 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

Huber K, Aylward PE, van't Hof AW, Montalescot G, Holmes DR, Betriu GA, Widimsky P, Westerhout CM, Granger CB, Armstrong PW. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors before primary percutaneous coronary intervention of ST-elevation myocardial infarction improve perfusion and outcomes: insights from APEX-AMI.

Circulation 2007; 116(suppl):II-673

Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Schricke U, Neverve J, Pache J, Martinoff S, Neumann FJ, Nekolla S, Blasini R, Seyfarth M, Schwaiger M, Schömig A. (Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction STOPAMI-2) Myocardial salvage after coronary stenting plus abciximab versus fibrinolysis plus abciximab in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial.

Lancet 2002; 359:920-925

Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dirschinger J, Dotzer F, ten Berg JM, Neumann FJ, Bollwein H, Volmer C, 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 FJ, 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 syndroms undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial.

JAMA 2006; 295:1531-1538

Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials.

Lancet 2003; 361:13-20

Laster SB, O'Keefe JH Jr, Gibbons RJ. Incidence and importance of thrombolysis in

myocardial infarction grade 3 flow after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction.

Am J Cardiol 1996; 78:623-626

LATE Study Group. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction.

Lancet 1993; 342:759-766

Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ, Ellis SG, Ducas J, Kramer JH, Kleiman NS, Cohen EA, Booth JE, Sapp SK, Cabot CF, Topol EJ. Complementary clinical benefits of coronary artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors.

N Engl J Med 1999:319-327

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; 97:1680-1688

Mehilli J, Kastrati A, Schühlen H, Dibra A, Dotzer F, von Beckerath N, Bollwein H, Pache J, Dirschinger J, Berger PP, 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

Mehilli J, Ndrepepa G, Kastrati A, Nekolla SG, Markwardt C, Bollwein H, Pache J, Martinoff S, Dirschinger J, Schwaiger M, Schömig A. Gender and myocardial salvage after reperfusion treatment in acute myocardial infarction.

J Am Coll Cardiol 2005; 45:828-831

Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, Boulenc JM, Morice MC, Maillard L, Pansieri M, Choussat R, Pinton P. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction.

N Engl J Med 2001; 344:1895-1903

Montalescot G, Antoniucci D, Kastrati A, Neumann FJ, Borentain M, Migliorini A, Boutron C, Collet JP, Vicaut E. Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation in myocardial infarction: a European meta-analysis on individual patients' data with long-term follow-up. *Eur Heart J* 2007; 28:443-449

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

Ndrepepa G, Mehilli J, Martinoff S, Schwaiger M, Schömig A, Kastrati A. Evolution of left ventricular ejection fraction and its relationship to infarct size after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:149-156

Nekolla SG, Miethaner C, Nguyen N, Ziegler SI, Schwaiger M. Reproducibility of polar map generation and assessment of defect severity and tomography. *Eur J Nucl Med* 1998; 25:1313-1321

Neumann FJ, Blasini R, Schmitt C, Alt E, Dirschinger J, Gawaz M, Kastrati A, Schömig A. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98:2695-2701

O'Connor MK, Gibbons FJ, Juni JE, O'Keefe J Jr, Ali A. Quantitative myocardial SPECT for infarct sizing: feasibility of a multicenter trial evaluated using a cardiac phantom *J Nucl Med* 1995; 36:1130-1136

Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation* 1999; 100:1667-1672

Reimer KA, Jennings RB: The „wavefront phenomén“ of myocardial ischemic cell Death.II. Transmural progression or necrosis within the framework of ischemic bed Size (myocardium

at risk) and collateral flow.

Lab Invest 1979; 40:633-644

Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, Wiegand V, Köstering H, Oster H, Leitz K: Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase.

Clin Cardiology 1979; 2:354-63

Rentrop KP, Feit F, Sherman W, Stecy P, Hosat S, Cohen M, Rey M, Ambrose J, Nachamie M, Schwartz W. Late thrombolytic therapy preserves left ventricular function in patients with collateralized total coronary occlusion: primary end point findings of the Second Mount Sinai-New York University Reperfusion Trial.

J Am Coll Cardiol. 1989; 14:58-64

Riede UN, Werner M, Schaefer HE. Allgemeine und spezielle Pathologie.

Thieme 2004

Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II).

J Am Coll Cardiol 2007; 50:149-156

Schömig A, Kastrati A, Dirschinger J, Mehilli J, Schricke U, Pache J, Martinoff S, Neumann FJ, Schwaiger M. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus thrombolysis for occluded coronary arteries in patients with acute myocardial infarction study investigators.

N Engl J Med 2000; 343:385-391

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

Schömig A, Kastrati A, Dirschinger J, Mehilli J, Schricke U, Pache J, Martinoff S, Neumann FJ, Schwaiger M. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared

with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction.

N Engl J Med 2000; 343:385-391

Schömig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, Nekolla SG, Schlotterbeck SK, Schühlen H, Pache J, Seyfarth M, Martinoff S, Benzer W, Schmitt C, Dirschinger J, Schwaiger M, Kastrati A. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial.

JAMA 2005; 293:2865-2872

Schühlen H, Kastrati A, Dirschinger J, Hausleiter J, Elezi S, Wehinger A, Pache J, Hadamitzky M, Schömig A. Intracoronary stenting and risk for major adverse cardiac events during the first month.

Circulation 1998; 98:104-111

Sharis PJ, Cannon CP, Loscalzo J. The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel.

Ann Intern Med 1998; 129:394-405

Stone GW, Dixon SR, Grines CL, Cox DA, Webb JG, Brodie BR, Griffin JJ, Martin JL, Fahy M, Mehran R, Miller TD, Gibbons RJ, O'Neill WW. Predictors of infarct size after primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction from pooled analysis from four contemporary trials.

Am J Cardiol 2007; 100:1370-1375

Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Kirtane AJ, Parise H, Mehran R. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction.

N Engl J Med 2008; 358:2218-2230

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.

Lancet 1998; 352:87-92

The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction

N Engl J Med 1993; 329:673-682

Tillett W, Edwards B, Garner L. Fibrinolytic Activity of Hemolytic Streptococci. The development of resistance to fibrinolysis following acute hemolytic streptococcus infections.

J. Exper. Med., 1933; 58,485

Valgimigli M, Ampo G, Percoco G, Bolognese L, Vassanelli C, Colangelo S, de Cesare N, Rodriguez AE, Ferrario M, Moreno R, Piva T, Sheiban I, Pasquetto G, Prati F, Nazzaro MS, Parrinello G, Ferrari R. Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or uncoated stents for acute myocardial infarction: the MULTISTRATEGY randomized trial.

JAMA 2008; 299:1788-1799

Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, Dambrink JH, Suryapranata H, van Houwelingen G, Ottervanger JP, Stella P, Giannitsis E, Hamm C. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-Time 2): a multicentre, double-blinded, randomised, controlled trial.

Lancet 2008; 372:537-546

von Beckerath N, Taubert D, Pogotsa-Murray G, Schömig E, Kastrati A, Schömig A. Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, 900- mg loading doses of clopidogrel: results of the ISARCHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose between 3 high oral doses for immediate clopidogrel effect) Trial.

Circulation 2005; 112:2946-2950

Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation.

N Engl J Med. 2001; 345:494-502

9 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.

Bei Herrn Professor Dr. med. Adnan Kastrati möchte ich mich für die Unterstützung in der statistischen Auswertung sehr herzlich bedanken.

Bei meiner persönlichen Betreuerin, Frau Professor Dr. med. Julinda Mehilli möchte ich mich für die intensive Betreuung während der langen Zeit meiner Studie sowie für die Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit ganz besonders bedanken. Vor allem ihre freundliche, geduldige und herzliche Art bei Fragen aber auch neben ihrer klinischen Tätigkeit haben mir die Verfassung dieser Dissertation sehr erleichtert.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Stentgruppe, ganz besonders Frau Holle – bei ihr fand ich immer ein offenes Ohr – möchte ich für ihre freundliche und sehr hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung der Studie ganz herzlich danken.

Dem Pflegepersonal und den Ärztinnen und Ärzten im Herzkatheterlabor und auf den Stationen danke ich für die freundliche und kooperative Zusammenarbeit.