

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

Ein-Jahres-Ergebnisse der Behandlung mit Abciximab bei  
elektiver perkutaner Koronarintervention nach Vorbehandlung mit  
einer hohen Sättigungsdosis Clopidogrel

---

ANDREA MARIA DRESCHER

---

*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. Priv.-Doz. Dr. J. Mehilli*

*2. Univ.-Prof. A. Kastrati*

*Die Dissertation wurde am 27/6/2007 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 26/9/2007 angenommen.*

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1.</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>4</b>
1.1	Koronare Stentimplantation .....	4
1.2	Akute periinterventionelle Komplikationen .....	5
1.3	Thrombozytenaggregationshemmung .....	5
1.4	Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor-Blocker .....	7
1.5	Clopidogrel – ein besonderes Thienopyridin .....	9
<b>2.</b>	<b>ZIELSETZUNG DER STUDIE</b> .....	<b>11</b>
<b>3.</b>	<b>METHODIK</b> .....	<b>12</b>
3.1	Studiendesign .....	12
3.2	Patienten .....	12
3.3	Stenting-Technik .....	15
3.4	Studienmedikation .....	15
3.5	Definitionen .....	16
3.6	Studienendpunkte .....	18
3.7	Patientennachsorge .....	19
	3.7.1 Klinische Laborwerte .....	19
	3.7.2 Klinische Überwachung .....	19
3.8	Statistische Analyse .....	20

<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>22</b>
4.1	Klinische Charakteristika und Läsionscharakteristika	22
4.2	Effektivitätsanalyse	26
4.3	Untergruppenanalyse	28
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>31</b>
<b>6.</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG</b>	<b>36</b>
<b>7.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>37</b>
<b>8.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>38</b>

# 1. EINLEITUNG

## 1.1 Koronare Stentimplantation

Die koronare Herzkrankheit (KHK) führt nach wie vor die Todesursachenstatistik in der Bundesrepublik Deutschland an. Die Lebenszeitprävalenz der ischämischen Herzkrankheit für Männer liegt in Deutschland bei etwa 30%, für Frauen beträgt sie die Hälfte. Aufgrund dessen ist dem Herzkatheter sowohl diagnostisch als auch therapeutisch eine sehr große Bedeutung beizumessen. Im Jahr 2003 wurden in Deutschland rund 220.000 Koronarinterventionen durchgeführt. Bei 4 von 5 Eingriffen wurde auch eine Stentimplantation vorgenommen [Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2005].

Im Rahmen einer Stentimplantation wird der aus Metallstreben bestehende Stent mittels eines Herzkatheters in die zu versorgende Koronararterie eingeführt. Diese Technik konnte sich gegenüber der herkömmlichen perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) durchsetzen. In der Belgian Netherlands Stent (BENESTENT)-Studie führte der Einsatz von Stents zu einer Verringerung der Restenoserate sowie einer Verminderung kardiologischer Komplikationen im Vergleich zur PTCA [Serruys 1994]. Allerdings bringt die Stentimplantation insbesondere thrombotische Komplikationen mit sich. Ursache für diese gefürchtete Komplikation ist einerseits die Endothelruptur durch die Einbringung des Stents und andererseits die prothrombotische Wirkung des aus Metall bestehenden Drahtgeflechts. Dabei spielen Thrombozyten eine primäre Rolle in der Pathophysiologie der Koronarthrombose sowohl am rupturierten Plaque als auch auf mikrozirkulatorischer Ebene [Topol 2000, Mehta 2003]. Wird der Stent in direkten Kontakt mit Blut gebracht, kommt es zur Thrombosierung durch morphologische Veränderung der Blutplättchen mit Degranulation prothrombotischer Substanzen und letztlich deren Aggregation [Sharis 1998, Weitz 1998, Gawaz 1999, Wilson 1999]. Auf lange

Sicht kann dies zu einer Restenosierung führen, akut jedoch kommt es dadurch zur Stentthrombose mit konsekutivem Myokardinfarkt.

## **1.2 Akute periinterventionelle Komplikationen**

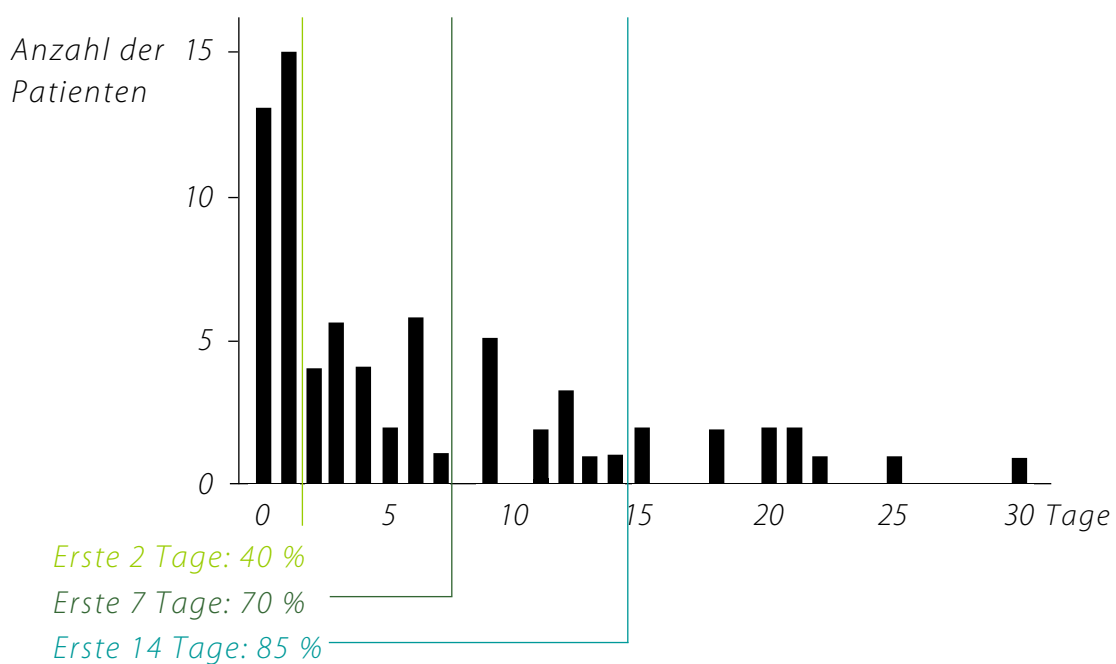
Hervorgerufen durch die prothrombotische Stenteigenschaft kann es neben dem periinterventionellen akuten Myokardinfarkt, der sich während des Eingriffs durch einen Anstieg der Creatin-Kinase bemerkbar macht, auch erst nach der Implantation zu einer Stentokklusion mit nachfolgendem Myokardinfarkt kommen. Um die Plättchenaktivierung zu reduzieren und dadurch letztlich das Risiko einer Stentthrombose zu minimieren, kamen zunächst Cumarinderivate wie Warfarin und Phenprocoumon zum Einsatz. Allerdings brachte diese Begleittherapie zur Stentimplantation in einer Studie bei 16% der Patienten unerwünschte Ereignisse wie Tod, akutem Myokardinfarkt und Zielläsionrevaskularisierung mit sich. Bei 17% der Patienten traten Blutungskomplikationen auf [Schömig 1996].

## **1.3 Thrombozytenaggregationshemmung**

Im Gegensatz dazu bewirkte in der ISAR-Studie die Begleittherapie mit Thienopyridinen eine signifikant verminderten Stentokklusionsrate [Schömig 1996]. Diese Substanzgruppe führt durch Inaktivierung des thrombozytären ADP-Rezeptors zu einer selektiv und irreversibel verminderten Thrombozytenaktivierung und –aggregation [Quinn 1999, Hollopeter 2001, Bhatt 2003]. In einer weiteren Studie konnte herausgearbeitet werden, dass die Verwendung von Ticlopidin im Gegensatz zu Warfarin zu einer Verminderung der Stentokklusionsrate von 20% auf 3,5% führte [Leon 1998].

Da Thienopyridine allerdings ihre Wirkung nicht sofort nach Aufnahme im Organismus entfalten, sondern erst nach Metabolisierung durch das hepatische Cytochrom P450 aktiviert werden, gehören sie zu den „prodrugs“ [Schorr 1993, Herbert 1994 und 1999]. Dies führt dazu, dass die antithrombozytäre Wirkung erst nach zwei Tagen einsetzt und ihr Maximum nach fünf bis sieben Tagen erreicht [Cannon 1995, Colombo 1995, Patrono 1998, Sharis 1998, Quinn 1999]. Wenn Patienten erst am Tag der Intervention Ticlopidin erhalten, ist das Risiko für die Bildung von Stentthrombosen insbesondere während der ersten zwei postinterventionellen Tage erhöht [Schühlen 1998, Steinhubl 1998] (siehe Abbildung 1). Folglich ist es notwendig, Patienten schon im Voraus mit Thienopyridinen zu versorgen.

**Abbildung 1: Auftreten von Stentthrombosen im zeitlichen Verlauf**



*Zeitlicher Verlauf des Auftretens von Stentthrombosen [Schühlen 1998]*

## 1.4 Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor-Blocker

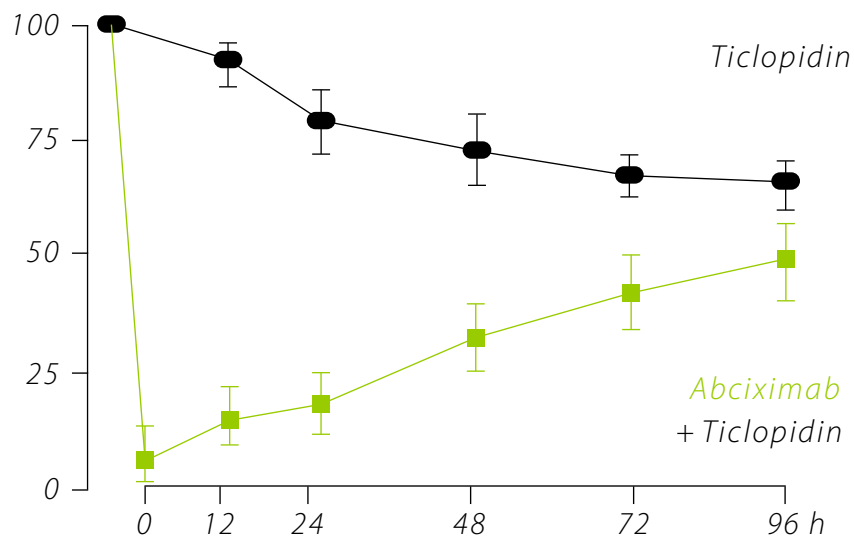
Ein weiterer wirkungsstarker antithrombozytärer Wirkstoff ist der monoklonale Antikörper Abciximab. Durch direkte Blockade des thrombozytären Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptors ist im Gegensatz zu Ticlopidin eine Thrombozytenaggregationshemmung in kürzester Zeit möglich. Die Substanzgruppe der Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Blocker entfaltet ihre Wirkung durch Antagonisierung des Fibrinogenrezeptors. Hier wären das zyklische Polypeptid Eptifibatide und der monoklonale Antikörper Abciximab zu nennen [Gawaz 1999].

Die effektive Thrombozytenaggregationshemmung ist von der Dosis abhängig [Faulds 1994, Tcheng 1994]. Ein Bolus mit 0,25 mg/kg KG Abciximab führt bei den meisten Personen zur maximalen Plättchenhemmung und blockiert mehr als 80% der Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptoren [Faulds 1994, Tcheng 1994, Kleiman 1995, Mascelli 1998].

Im Vergleich zu Thienopyridinen hat Abciximab den Vorteil, sehr schnell nach der Gabe seine maximale Wirkung zu entfalten. Schon eine halbe Stunde nach der intravenösen Gabe von 0,25 mg/kg KG wird der Rezeptor maximal blockiert. Nach Beendigung der Abciximabgabe verringert sich diese Wirkung kontinuierlich und erreicht nach 12 Stunden eine Blockade von noch circa 70% der Rezeptoren. Erst nach mehreren Tagen ist die Thrombozytenfunktion wieder komplett hergestellt [Faulds 1994, Tcheng 1994, Kleiman 1995, Jordan 1997, Wagner 1997]. Abbildung 2 zeigt, dass Abciximab in Verbindung mit Ticlopidin vor allem während der ersten 48 Stunden die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation viel stärker hemmt als Ticlopidin allein [Gawaz 1998].

**Abbildung 2: Thrombozytenaggregation nach Gabe von Abciximab**

ADP (20 $\mu$ M) induzierte  
Thrombozytenaggregation



*ADP-induzierte Thrombozytenaggregation nach Gabe von Ticlopidin allein und nach Gabe von Ticlopidin und Abciximab [Gawaz 1998]*

Durch den Einsatz von Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblockern konnte das Risiko ungünstiger Ereignisse bei perkutaner Koronarintervention (PCI) kurz- und langfristig gesenkt werden [Lincoff 2000, Anderson 2001, Bhatt 2003]. Im Rahmen der Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting (EPISTENT)-Studie führte die Gabe von Abciximab nach einem Jahr bei Patienten mit koronarer Stentimplantation zu einer signifikanten Verringerung ischämischer Komplikationen [Topol 2000].

Ebenso konnte in der Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy (ESPRIT)-Studie gezeigt werden, dass die Gabe des Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptorblockers Eptifibatide bei Patienten mit niedrigem Risiko ein Jahr nach elektiver PCI die Rate ischämischer Ereignisse senkt und somit langfristig zu einem klinisch messbaren Vorteil führt [O'Shea 2002].

Allerdings ist die Gabe von Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten insbesondere in Kombination mit weiteren antithrombozytär wirkenden Substanzen

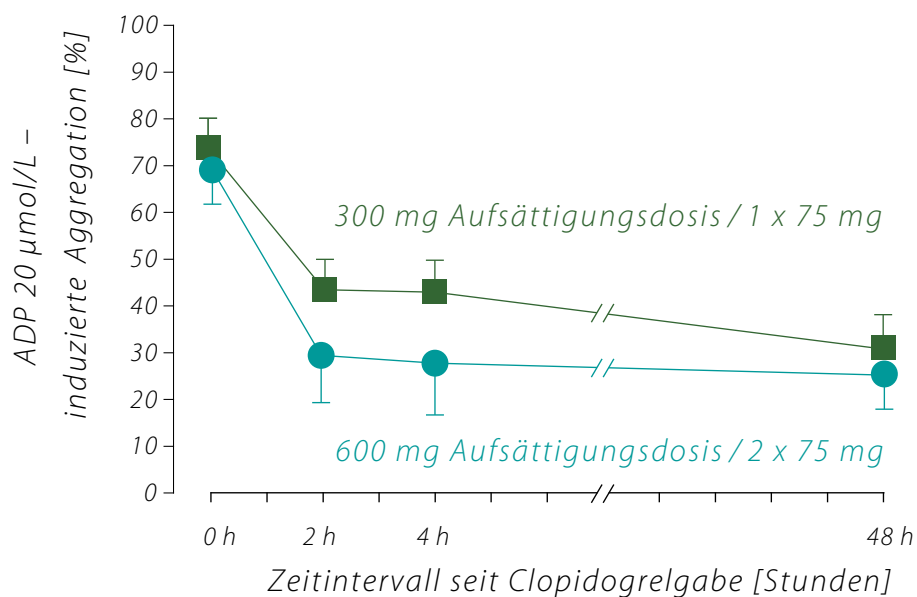


mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden. Des Weiteren können Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblocker zu einer Thrombozytopenie führen [Gawaz 1999].

### **1.5 Clopidogrel – ein besonderes Thienopyridin**

Clopidogrel besitzt ein günstigeres Nebenwirkungsprofil und führt schneller zu einer maximalen Thrombozytenaggregationshemmung als Ticlopidin [CAPRIE Steering Committee 1996, Thebault 1999, Denninger 1999, Gawaz 2001, Bertrand 2000]. Bei einer noch weit verbreiteten Aufsättigungsdosis von 300mg Clopidogrel ist es jedoch nötig, die Substanz mindestens 6 Stunden vor dem Eingriff zu geben [Darius 1999, Moussa 1999, Savcic 1999, Thebault 1999, Helft 2000, Gawaz 2001, Gurbel 2003]. In einer Vielzahl von Studien konnte mittlerweile gezeigt werden, dass die einmalige Gabe einer Loading Dose von 600mg Clopidogrel bereits nach 2 Stunden eine maximale Thrombozytenaggregationshemmung hervorrufen kann [Thebault 1999, Gawaz 2001, Müller 2001] (siehe Abbildung 3).

**Abbildung 3: Aggregation nach Gabe von Clopidogrel**



*ADP-induzierte Aggregation in Abhängigkeit vom Zeitintervall nach Verabreichung von 300 mg oder 600 mg Clopidogrel als Aufsättigungsdosis und anschließender täglicher Gabe von einmal oder zweimal 75 mg Clopidogrel [Müller 2001]*

Nachdem die Gabe von Clopidogrel bei Patienten nach koronarer Stentimplantation, insbesondere bei einer Aufsättigungsdosis von 600mg, bereits eine maximale Thrombozytenaggregationshemmung erbrachte, wurde untersucht, ob eine zusätzliche Gabe eines Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorblockers wie Abciximab einen weiteren klinischen Vorteil bringt und wie groß dabei die Verbesserung wäre. In einer bereits durchgeführten Studie konnte innerhalb der ersten 30 Tage kein klinisch messbarer Vorteil festgestellt werden [Kastrati 2004].

Im Gegensatz dazu zeigte das Ein-Jahres-Ergebnis der EPISTENT-Studie eine erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit durch die Gabe von Abciximab auf [Topol 1999].

Aufgrund dieser unterschiedlichen Ergebnisse gilt es nun zu prüfen, ob Patienten, die im Rahmen der ISAR-REACT-Studie Abciximab erhalten hatten, innerhalb eines Jahres davon profitieren würden.

## **2. ZIELSETZUNG DER STUDIE**

In dieser Studie soll überprüft werden, ob die zusätzliche Gabe von Abciximab bei Patienten mit niedrig bis mittlerem Risikoprofil bei koronarer Stentimplantation nach Vorbehandlung mit einer Aufsättigungsdosis von 600mg Clopidogrel langfristig einen klinischen Vorteil mit sich bringt.

### **3. METHODIK**

#### **3.1 Studiendesign**

In der multizentrischen, prospektiven, im Auswahlverfahren randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie wurde nach Gabe einer hohen Clopidogreldosis bei Patienten mit niedrigem oder mittleren Komplikationsrisiko und intrakoronarer Stentimplantation die Wirkung von Abciximab gegen Heparin verglichen.

#### **3.2 Patienten**

In dem Zeitraum zwischen Mai 2000 und Februar 2003 wurden insgesamt 2159 Patienten mit symptomatischer koronarer Herzerkrankung eingeschlossen, die sich einer elektiven perkutanen Koronarintervention (PCI) wegen stabiler oder instabiler Angina ohne ST-Strecken Veränderung oder kardialer Notfälle in nativen Koronargefäßen nach Vorbehandlung mit einer Loading Dose von 600mg Clopidogrel mindestens zwei Stunden vor dem Eingriff unterzogen. An der Studie beteiligten sich das Deutsche Herzzentrum, München, die 1. Medizinische Klinik des Klinikums rechts der Isar, München, und die Medizinische Klinik I, Garmisch-Partenkirchen, das St. Antonius Ziekenhuis Hospital, Nieuwegein, Niederlande, das Herz-Zentrum, Bad Krozingen, und das Duke University Medical Center und Duke Clinical Research Institute, Durham, USA.

Nach doppel verblindeter Randomisierung erhielten 1079 Patienten Abciximab, die weiteren 1080 Patienten wurden der Placebogruppe zugeteilt. Nach

einem Jahr wurde bei allen Patienten eine Nachsorgeuntersuchung durchgeführt.

Alle Patienten erhielten eine schriftliche Aufklärung und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie sowie am 1-Jahres-Follow-Up. Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommissionen der teilnehmenden Zentren genehmigt und an die Helsinki-Deklaration hinzugefügt.

Die Ausschlusskriterien sind in Tabelle 1 aufgelistet.

### *Tabelle 1: Ausschlusskriterien der Studie*

- Myokardinfarkt innerhalb von 14 Tagen vor Koronarintervention
- Instabile Angina pectoris mit ST-Streckenveränderungen von  $> 0,1$  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 verschlossenes Gefäß (mehr als drei Monate vor Intervention)
- Angiographisch sichtbarer Thrombus in der Zielläsion
- Schwer eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (Ejektionsfraktion  $< 30\%$ )
- Hämodynamische Instabilität
- Insulin-abhängiger Diabetes mellitus (IDDM)
- 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 systolischen Blutdruck von mehr als 180 mmHg
- Klinisch relevante hämatologische Abweichungen (Hämoglobin  $< 100$  g/l oder Hämatokrit  $< 34\%$ , Thrombozytenzahl  $< 100.000/\mu\text{l}$  oder  $> 600.000/\mu\text{l}$ )
- Bekannte allergische Reaktion gegen die Studienmedikation
- Vermutete oder bestehende Schwangerschaft

### **3.3 Stenting-Technik**

Durch Legen eines koronaren Stents wurden die Patienten im Rahmen einer perkutanen Koronarintervention versorgt. In dieser Studie wurde bei jeweils 91% der Patienten sowohl in der Abciximab- als auch in der Placebogruppe eine PCI inklusive einer Stentimplantation durchgeführt. Bei den restlichen 9% der Patienten wurde der Eingriff ohne Einbringung eines Stents abgeschlossen. Standardmäßig wurde die Femoralarterie anhand der Punktionstechnik nach Seldinger punktiert. Ebenso wurden die nachfolgende Herzkatheteruntersuchung, Ballonangioplastie sowie Stentimplantation nach Standardverfahren durchgeführt. Nach ein- oder mehrmalige Vordehnung mittels eines Ballons wurde der Stent eingesetzt. Die Wahl des jeweiligen Stents wurde dem Interventionisten überlassen. Zur Kontrolle der korrekten Stentposition wurden Ballonkatheter mit radiologisch sichtbaren Enden bevorzugt. Letztlich wurde das Endresultat durch den Interventionisten ausschließlich visuell mit Hilfe des Angiogrammes bewertet. Eine intravaskuläre sonographische Untersuchung wurde nicht angewendet. Die Arterienverschleuse wurde entfernt, sobald die partielle Thromboplastinzeit unter 60 Sekunden fiel. Die manuelle Kompression der punktierten Leiste wurde so lange wie nötig mit dem Ziel der lokalen Blutstillung durchgeführt. Danach wurde ein Kompressionsverbandes für mindestens 6 – 12 Stunden angelegt [Schömig 1994].

### **3.4 Studienmedikation**

Alle eingeschlossenen Patienten erhielten 600 mg Clopidogrel mindestens zwei Stunden vor der perkutanen Intervention sowie 325 bis 500 mg Aspirin. Kurz vor der Intervention erhielten die Patienten der Abciximabgruppe einen Bolus von 0,25mg/kg KG Abciximab gefolgt von einer Infusion mit 0,125 µg/kg pro Minute (mit einem Maximum von 10µg/Minute) für eine Dauer von 12 Stunden. Zusätzlich

erhielten diese Patienten einen Bolus von 70 U Heparin/kg. Patienten der Placebogruppe erhielten einen Placebobolus, gefolgt von einer Infusion für 12 Stunden und einem Bolus von 140 U Heparin/kg [The EPISTENT Investigators 1998].

Während der PCI wurde die partielle Thromboplastinzeit nicht bestimmt. Nach der Intervention erhielten alle Patienten Aspirin (100 bis 325 mg pro Tag auf Lebenszeit) und Clopidogrel (75mg zweimal täglich bis zur Entlassung aus dem Zentrum, aber nicht länger als drei Tage, gefolgt von einer täglichen Dosis von 75mg für mindestens einen Monat nach Indikation), sowie andere Herzmedikamente nach ärztlicher Verordnung [Kastrati 2004].

### **3.5 Definitionen**

Die Einteilung der zu behandelnden Gefäßläsionen erfolgte entsprechend der Klassifikationen des American College of Cardiology und der American Heart Association [Ellis 1990, Kastrati 1999]. Hierdurch wurden die Läsionen anhand ihrer besonderen Eigenschaften wie Länge, Torquierung, Biegung, Kalzifizierung, Beteiligung von großen Seitenästen, Thrombosen oder einer kompletten Stenosierung in vier Typen in Läsionen vom A, B1, B2 und C Typ. Davon wurden die B2- und C-Läsionen als komplex eingestuft. Der Interventionist führte die Entscheidung durch, welchem dieser Typen eine Läsion zuzuordnen war. Jede dieser Gefäßläsionen wurden mit Hilfe der standardisierten Aufnahmetechnik in mehreren Projektionen dargestellt.

Ein arterieller Bluthochdruck war bei einem Blutdruck von mindestens 140/90 mmHg oder bei zu dem Zeitpunkt aktueller Einnahme von antihypertensiven Medikamenten gegeben [Wolf-Maier 2003]. Die Hypercholesterinämie wurde durch einen dokumentierten Cholesterinwert im Plasma von mindestens 240 mg/dl definiert. Als Raucher wurden die Patienten definiert, die in den letzten sechs Monaten vor dem Eingriff geraucht haben. Zur Feststellung eines Diabetes mellitus des Patienten wurden Angaben von Hausärzten oder aus der Medikation



zum Zeitpunkt der Aufnahme (Insulin oder orale Antidiabetika) herangezogen. Auch bei einer erhöhten Blutzuckerkonzentration von mehr als 140 mg/dl in Nüchternzustand (keine Nahrungsaufnahme in den letzten acht Stunden vor der Blutabnahme), die durch mindestens eine Wiederholungsuntersuchung bestätigt worden war, lag definitionsgemäß ein Diabetes mellitus vor. Der Schweregrad der belastungsabhängigen Angina pectoris richtete sich nach der Canadian Cardiovascular Society – Klassifikation [Rutherford 1988, Smith 2002].

Als weiteres Kriterium wurden die unerwünschten Ereignisse definiert. Diese setzen sich zusammen aus Tod jeglicher Ursache, akuter Myokardinfarkt und Zielgefäßrevaskularisierung (target vessel revascularisation, TVR). Die Diagnose eines akuten „Q-wave“ Myokardinfarktes wurde aufgrund der Entwicklung einer neuen pathologischen Q-Welle in zwei oder mehr kontinuierlichen elektrokardiographischen Ableitungen gestellt. Als ausgedehnter Myokardinfarkt wurden ein „Q-wave“ Infarkt oder ein Myokardinfarkt mit einem Anstieg der Creatin-Kinase und ihres MB Isoenzymens mindestens um das Dreifache der oberen Normgrenze des Referenzbereichs in mindestens zwei Blutproben definiert. Die Zielgefäßrevaskularisierung bezieht sich auf alle perkutanen koronaren Interventionen und Bypassoperationen, die aufgrund einer angiographisch diagnostizierten Restenose und Symptomen oder Zeichen einer myokardialen Ischämie an der Zielläsion durchgeführt wurden.

Die leichten und schweren Blutungsereignisse wurden in Anlehnung an die TIMI-Kriterien klassifiziert [The TIMI Study Group 1985]. Ein leichte Blutungskomplikation lag vor bei klinisch offensichtlichen Blutungszeichen mit einer Abnahme des Hämoglobins um mindestens 30 und weniger als 50 g/l. Dabei wurden auch Blutungen berücksichtigt, die durch bildgebende Verfahren dokumentiert wurden. Falls der Hämoglobinwert nicht vorlag, wurde ein absoluter Hämatokritabfall von mehr als 9 %, aber weniger als 15% als leichte Blutung definiert. Im Gegensatz dazu lagen schwere Blutungskomplikationen bei intrakranieller Lokalisation vor oder bei offensichtlichen klinischen Anzeichen mit einer Abnahme des Hämoglobinwertes von mehr als 50 g/l. Wurde der Hämoglobinwert nicht gemessen, so galt ein absoluter Abfall des Hämatokrits von mehr als 15% als Kriterium für eine

schwere Blutung. Erreichte die Thrombozytenanzahl in mindestens zwei Messungen weniger als  $20 \times 10^9/l$ , so lag eine schwere Thrombozytopenie vor.

Sämtliche unerwünschten Ereignisse des primären Endpunktes sowie Blutungskomplikationen wurden nur von Personen beurteilt, die nicht über die Randomisierung der Patienten in die beiden Therapiegruppen informiert worden waren.

### **3.6 Studienendpunkte**

Das kumulative Auftreten von Tod jeglicher Ursache, Herzinfarkt oder einer Ziel-läsionrevaskularisierung (koronare Bypassoperation oder Recoronarintervention) durch eine myokardiale Ischämie innerhalb eines Jahres nach Randomisierung bildete den primären Endpunkt der Studie. Anhand der 1-Jahres-Inzidenz von leichten oder schweren Blutungen, schweren Thrombozytopenien oder der Indikation zu einer Bluttransfusion wurde die Sicherheit der in der Studie verwendeten Medikation beurteilt.

## **3.7 Patientennachsorge**

### **3.7.1 Klinische Laborwerte**

In Anlehnung an das Studienprotokoll wurden vor der Intervention sowie 8, 16 und 24 Stunden danach Blutproben abgenommen, um die kardialen Marker (CK, das Isoenzym CK-MB und Troponin T) und das Blutbild (Hämoglobin und Thrombozytenzahl) zu bestimmen. Diese Laboruntersuchungen wurden ab dem zweiten Tag nach dem Eingriff bis zur Entlassung täglich durchgeführt. Mindestens zweimal wurden die kardialen Enzyme bei 99% aller Patienten gemessen, bei 82% aller Patienten wurden die Messungen mindestens drei mal durchgeführt.

### **3.7.2 Klinische Überwachung**

Ein Elektrokardiogramm wurde vor, direkt nach Intervention und 24 Stunden danach durchgeführt. Die femorale Punktionsstelle wurde regelmäßig beobachtet, um lokale Gefäßkomplikationen zu erkennen. Ein Tag nach der Intervention wurde nach Entfernen des Kompressionsverbandes eine Duplex-Ultrasonographie durchgeführt. Nach der Entlassung beinhaltete das Nachsorgeprotokoll eine telefonische Befragung 30 Tage, 6 Monate und ein Jahr nach Randomisierung. Insbesondere waren der aktuelle Gesundheitszustand, instabile Angina Pectoris- und Dyspnoe-Beschwerden und die Medikamenteneinnahme von Interesse. Für alle Patienten, die während der telefonischen Befragung ein kardiales Symptom angaben, wurde mindestens eine klinische Untersuchung mit Blutabnahme und Messung der Herzenzymmarker (CK, CK-MB und Troponin T) sowie eine Elektrokardiographie durch die Ambulanz oder den behandelnden Arzt durchgeführt. Während der gesamten Überwachungsphase wurden sämtliche Informationen aus Patientenakten von der jeweiligen Ambulanz oder vom behandelnden Arzt in die Computerdatenbank eingegeben. Bei einer Krankenhauseinweisung des Patienten in eine andere Klinik

innerhalb eines Jahres nach der Intervention wurden die dort erhobenen Befunde ebenfalls in die Datenbank eingegeben.

### **3.8 Statistische Analyse**

Geplant war ein Stichprobenumfang von 550 Patienten in beiden Gruppen bei einer erwarteten Ereignisrate in der Placebogruppe von 8%. Dadurch wäre es möglich gewesen, mit einer Teststärke von 80% und einem Alpha-Wert von 0,05 eine Risikoreduktion um die Hälfte durch Abciximab nachzuweisen. Allerdings wurde bei den ersten 678 der eingeschlossenen Patienten eine geringere Ereignisrate durch den Daten- und Sicherheitskontrollausschuss festgestellt. Daher wurde die Stichprobengröße erneut bestimmt und dann verdoppelt. Schließlich wäre es anhand einer Studie mit 1050 Patienten pro Gruppe mit einem Alpha-Wert von 0,05 und einer Power von 80% möglich, unter Annahme einer Inzidenzrate für den primären Endpunkt von 7% in der Placebogruppe eine Verminderung des Risikos von 40% durch Abciximab zu erkennen. Die durchgeführten Analysen fanden unter verblindeten Studienbedingungen statt. Erst nach Beendigung der statistischen Analyse wurden die Verblindung der Studiengruppen aufgehoben. Es war nicht nötig, eine klinisch notwendige Entblindung vorzunehmen. Auch fand kein Wechsel von der Placebo- in die Abciximabgruppe statt. Die Daten werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, Median mit 25. und 75. Perzentile, absolute Zahlen oder Prozentzahlen dargestellt. Zur Untersuchung der Unterschiede zwischen den Gruppen wurden der zweiseitige  $\chi^2$ -Test verwendet. Die Analyse der Überlebenszeit wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Die Unterschiede zwischen den Überlebenszeiten wurden unter Anwendung des log-rank-Tests herausgearbeitet. Die Hauptanalyse wurde durch Errechnung des relativen Risikos des primären Endpunktes (mit dem Konfidenzintervall CI von 95%) in Zusammenhang gebracht mit dem Vergleich der Gabe von Abciximab mit der von Placebo. In der sekundären Analyse wurde anhand derselben Methode die Wirkung von Abciximab in

Subgruppen untersucht. In dieser Subgruppenanalyse wurden folgende Kriterien beurteilt: höheres Alter (älter als 70 Jahre), Geschlecht, Diabetes mellitus Typ II, Angina pectoris Grad III-IV (Einteilung der Canadian Cardiovascular Society), ein vorhergegangener Myokardinfarkt oder eine komplexe Läsion (Typ B2 oder C, geänderte Läsionsmorphologie, Einteilung des American College of Cardiology und der American Heart Association [Campeau 1976, Ellis 1990]). Die Einteilung der Subgruppen wurde mit der Protokollerstellung bestimmt. Zum Vergleich der Inzidenzen des primären Endpunktes in den jeweiligen Gruppen wurde die odds ratio (mit dem Konfidenzintervall CI von 95%) errechnet. Alle durchgeführten statistischen Tests waren zweiseitig. Bei einem p-Wert  $< 0,05$  wurde angenommen, dass statistische Signifikanz vorliegt.

## **4. ERGEBNISSE**

### **4.1 Klinische Charakteristika und Läsionscharakteristika**

In Tabelle 2 sind die klinischen Charakteristika, in Tabelle 3 die Läsionscharakteristika sowie die Art der Eingriffe aufgelistet. Das Durchschnittsalter der 2159 in die Studie eingeschlossenen Patienten lag bei 66 Jahren; Angina-Pectoris-Beschwerden Grad III oder IV wurden bei 40% der Patienten festgestellt; eine Mehrgefäßerkrankung lag bei 74% der Patienten vor; 33% der Patienten hatten schon einen oder mehrere Myokardinfarkte durchgemacht. Es wurden des weiteren 20% Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ II eingeschlossen; bei 65% der Zielläsionen handelte es sich um komplexe Läsionen vom Typ B2 oder C.

In jeder der beiden Studiengruppen konnten bei 91% der Patienten die perkutanen Koronarinterventionen mit erfolgreicher Legung des Koronarstents beendet werden ( $p = 0,89$ ). Bei 30% der Patienten in der Abciximabgruppe und bei 31% Patienten der Placebogruppe erfolgte der Eingriff an mehreren Läsionen ( $p = 0,72$ ). Im Rahmen eines Follow-Up wurden bei allen 2159 Patienten innerhalb des ersten Jahres nach Intervention Informationen über den Verlauf gesammelt und in die Datenbank eingegeben. Dieses Follow-Up konnte bei allen mit Ausnahme von 54 Patienten (2,5%) vollständig durchgeführt werden, das heißt bei 23 Patienten der Abciximab- und 31 Patienten der Placebogruppe konnte kein komplettes Einjahres-Follow-Up erfolgen. Die mittlere Dauer der Nachsorge bei Patienten mit inkompletter 1 Jahres-Nachsorge betrug 234 Tage (25., 75. Perzentile: 186, 286 Tage). Der Studienablauf ist als Flussdiagramm in Abbildung 4 dargestellt.

**Tabelle 2: Klinische Charakteristika der Patienten**

	Abciximab	Placebo	p-Wert
	(n = 1079)	(n = 1080)	
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 <sup>2</sup> )	27,2 ± 3,7	27,2 ± 3,8	0,98
Arterielle Hypertonie, (%)	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
Vorausgegangene Bypass-Operation, n (%)	111 (10)	96 (9)	0,27
Angina pectoris CCS Grad III oder IV, n (%)	436 (40)	433 (40)	0,88
Mehrfäßerkrankung, n (%)	805 (75)	797 (74)	0,67
Linksventrikuläre Auswurffraktion, n (%)	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, n (%)			
ASS	817 (76)	817 (76)	0,97
ACE-Hemmer	594 (55)	613 (57)	0,42
Betablocker	729 (68)	742 (69)	0,57
Calciumantagonisten	161 (15)	153 (14)	0,62
Nitrate	272 (25)	286 (26)	0,50
Statine	605 (56)	622 (58)	0,48

*Sämtliche Daten sind als absolute Zahlen (%), Mittelwert ± Standardabweichung oder Median [25.; 75. Perzentile] dargestellt. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen.*

*ACE = Angiotensin Converting Enzyme*

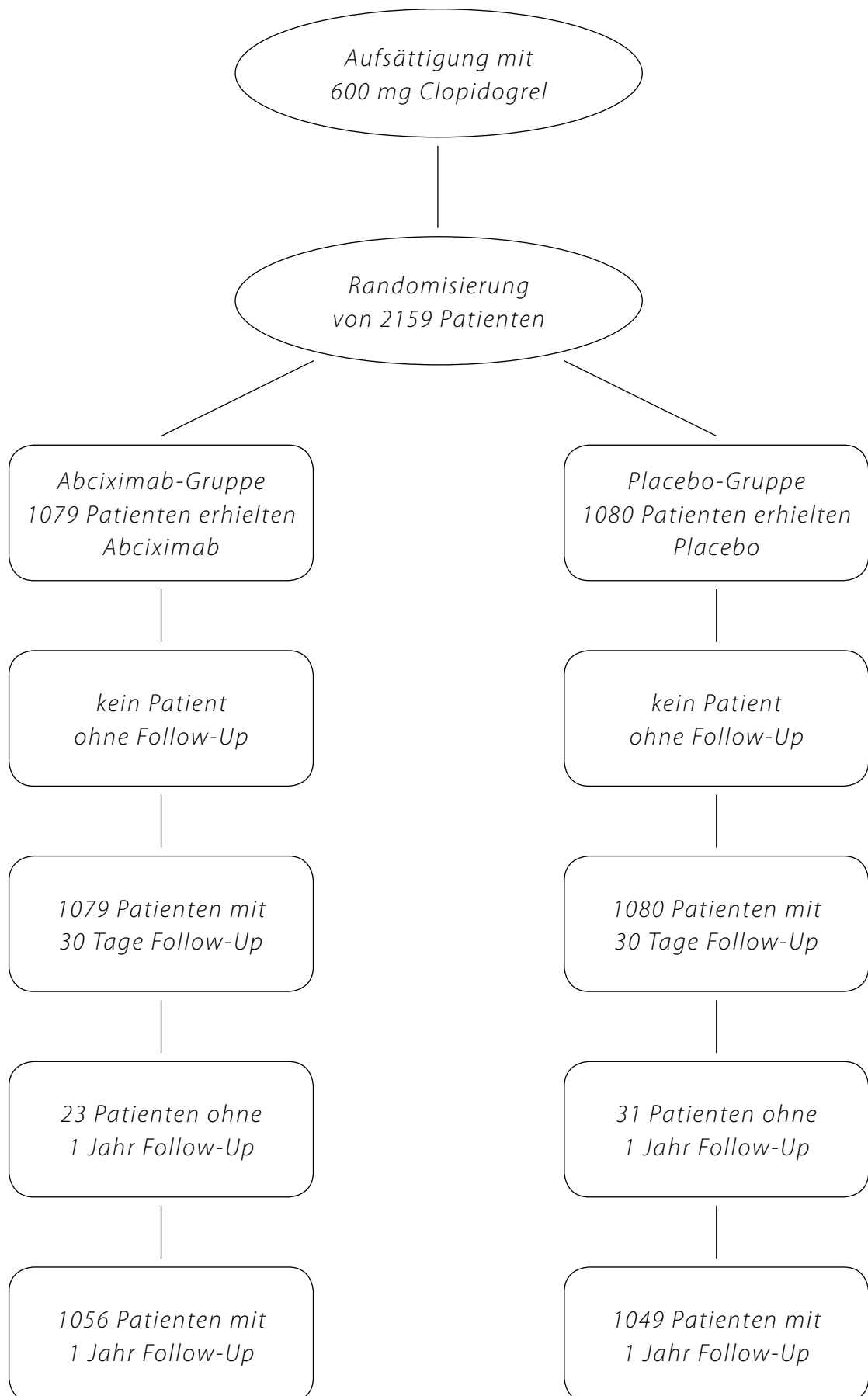
*Tabelle 3: Läsionscharakteristika und Art der Interventionen*

	Abciximab	Placebo	p-Wert
	(n = 1401)	(n = 1410)	
Läsionslokalisation, n (%)			0,46
LCA	31 (2)	29 (2)	
LAD	590 (42)	550 (39)	
LCx	361 (26)	393 (28)	
RCA	411 (29)	432 (30)	
Venenbypass	8 (1)	6 (1)	
Komplexe Läsionen (Typ B2 oder 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 (%)*



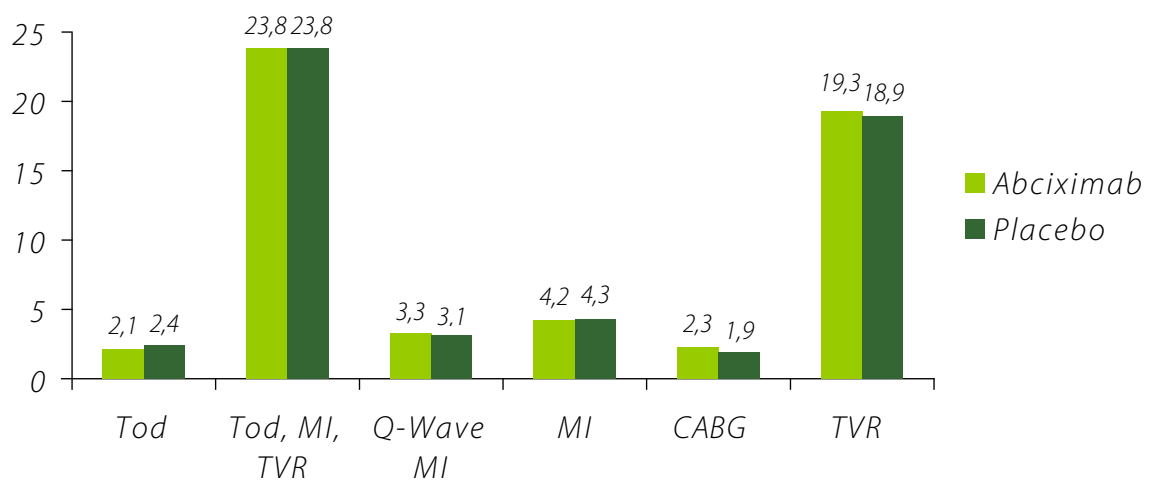
Abbildung 4. Studienablaufdiagramm



## 4.2 Effektivitätsanalyse

In dem Diagramm in Abbildung 5 wird die Häufigkeit des Auftretens der postinterventionellen unerwünschten Ereignisse innerhalb des ersten Jahres aufgezeigt. Bei 6,0% der Patienten, die der Abciximabgruppe, und 6,4% der Patienten, die der Placebogruppe zugeteilt wurden, trat das Ereignis Myokardinfarkt zusammen mit dem Ereignis Tod auf ( $p = 0,73$ ; RR 0,94; 95% CI 0,67-1,32). Die 1-Jahres-Mortalität der Abciximabgruppe lag bei 2,1% und die der Placebogruppe bei 2,4%. ( $p = 0,66$ ; RR 0,88; 95% CI 0,50-1,54). In diesem Zeitraum kam es bei 4,2% der Patienten der Abciximabgruppe und bei 4,3% der Placebogruppe zu einem Myokardinfarkt ( $p = 0,92$ ). 3,3% der Patienten der Abciximabgruppe und 3,1% der Patienten der Placebogruppe erlitten einen Q-Wave-Myokardinfarkt ( $p = 0,80$ ). In der Abciximabgruppe mussten sich 19,3% der Patienten einer Revaskularisierung der Zielläsion (TVR) mittels PCI oder koronararterieller Bypass (CABG) unterziehen, in der Placebogruppe musste bei 18,9% Patienten eine Reintervention durchgeführt werden ( $p = 0,82$ ). Bei 2,3% der Patienten der Abciximabgruppe und bei 1,9% der Patienten der Placebogruppe war ein koronararterieller Bypass nötig ( $p = 0,55$ ). Es konnte keine Signifikanz in sämtlichen Vergleichen aufgezeigt werden.

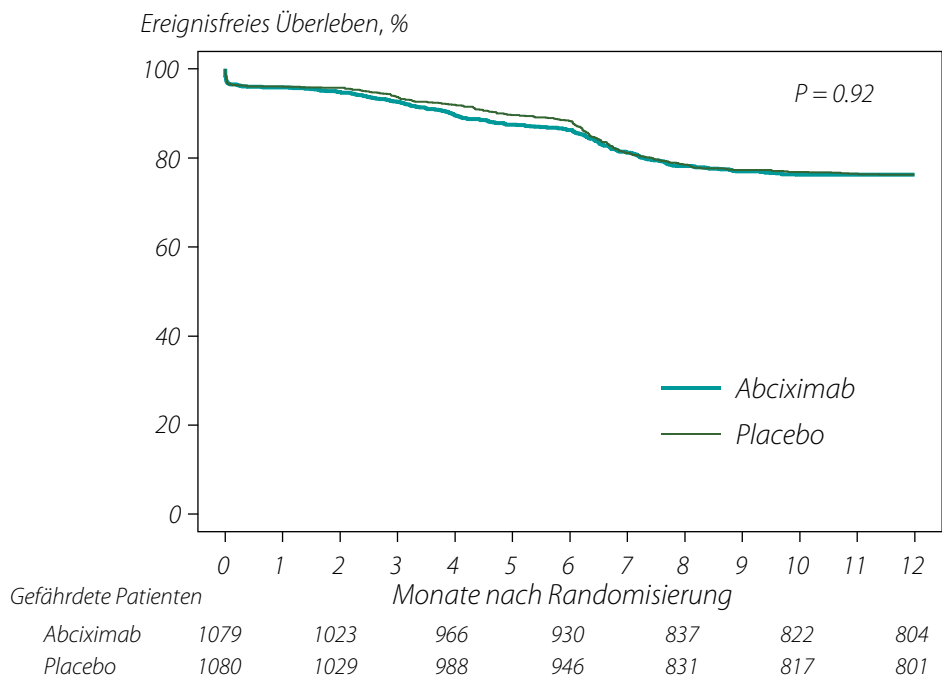
Abbildung 5. Inzidenz unerwünschter Ereignisse



Inzidenz der unerwünschten Ereignisse nach 1 Jahr in der Abciximab- und Placebogruppe. MI = Myokardinfarkt; TVR = Target Vessel Revascularisation

In der folgenden Abbildung 6 sind die ereignisfreien Überlebenskurven dargestellt. Es wurde der primäre Endpunkt berücksichtigt, bestehend aus der kumulativen Inzidenz von Tod, Myokardinfarkt oder Zielläsionsrevaskularisation während des ersten Jahres. Die Überlebenskurven werden in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Ereignisse gezeigt. Hier kann man den ähnlichen Verlauf der beiden ereignisfreien Überlebenskurven erkennen. Nach einem Jahr ist der primäre Endpunkt sowohl in der Abciximabgruppe als auch in der Placebogruppe bei 23,8% der Patienten aufgetreten und war somit in beiden Gruppen identisch. Das mit Abciximab verbundene relative Risiko beträgt 1,01 (95% CI 0,85-1,20;  $p = 0,92$ ).

**Abbildung 6. Ereignisfreie Überlebenskurve nach 1 Jahr**

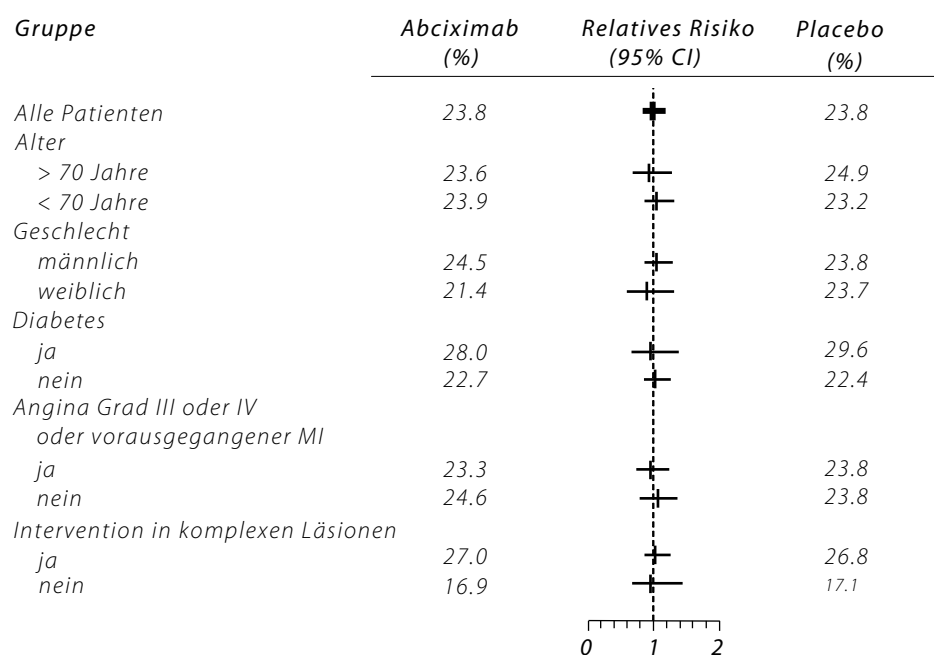


**Kumulative Überlebensrate nach 1 Jahr in der Abciximab- und in der Placebogruppe**

### 4.3 Untergruppenanalyse

Die Ergebnisse der Analysen der verschiedenen Untergruppen der Studienpopulation wird in Abbildung 7 dargestellt. Hier wird die Ein-Jahres-Inzidenz des primären Endpunktes in den verschiedenen Patientensubgruppen gezeigt. In der Subgruppenanalyse konnte kein signifikanter klinischer Vorteil von Abciximab nach einem Jahr festgestellt werden.

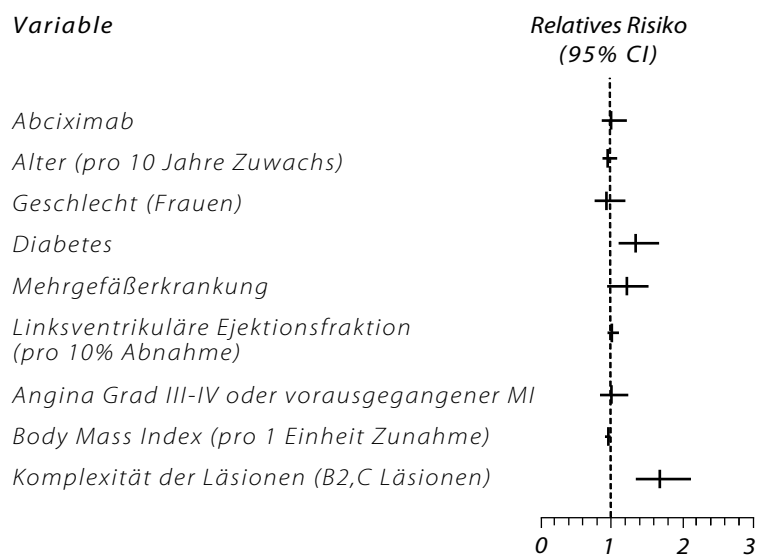
Abbildung 7. Odds ratio in den Untergruppenanalysen



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

Die Abciximabtherapie wurde in ein Multivarianz-Coxregressionsmodell zusammen mit anderen Baselinecharakteristika eingegeben. Zu diesen Charakteristika zählen Alter, Geschlecht, BMI, Mehrgefäßerkrankung, Angina Pectoris Grad III oder IV, vorhergegangenen Myokardinfarkt, LVEF und Läsionkomplexität. Das Modell basiert auf der Zusammensetzung aus Tod, Myokardinfarkt und Reintervention als abhängige Variable nach einem Jahr. Die Zuteilung zur Abciximabtherapiegruppe war verbunden mit einem relativen Risiko von 1,01 [95% Konfidenzintervall, 0,85-1,21],  $p = 0.90$ . Abbildung 8 zeigt die Ergebnisse der Multivarianzanalyse: das relative Risiko, das mit jeder der Variablen in diesem Modell assoziiert ist.

Abbildung 8. Relatives Risiko



Relatives Risiko nach 1 Jahr für den kumulativen Endpunkt nach Abciximabgabe; wichtigste basale Charakteristika

## 5. DISKUSSION

Es wurde in der vorliegenden Studie geprüft, ob die Gabe des Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblockers Abciximab bei Patienten nach Vorbehandlung mit einer Loading Dose von 600mg Clopidogrel eine Reduktion ischämischer Komplikationen bewirkt bei Patienten nach elektiver perkutaner koronarer Intervention (PCI). Die Ein-Jahres-Ergebnisse der Studie zeigen, dass nach Vorbehandlung mit Clopidogrel die Gabe von Abciximab bei Patienten mit niedrig bis mittleren Risiko keinen zusätzlichen Vorteil bringt. Ein Jahr nach Studienbeginn konnte in der Abciximabgruppe keine klinische Verbesserung festgestellt werden in Bezug auf Tod, akuter Myokardinfarkt oder Zielläsionrevaskularisierung.

In einigen Studien konnte jedoch ein Vorteil herausgearbeitet werden bei zusätzlicher Abciximabgabe, speziell im Hinblick auf eine verringerte Langzeitmortalitätsrate bei Patienten mit PCI [Topol 2002]. Keine dieser Studien setzte eine Vorbehandlung mit Thienopyridinen voraus. Eine vorausgegangene Metaanalyse von 8 randomisierten Studien zur Bewertung von Abciximab bei Patienten mit PCI brachte eine absolute Reduktion der Mortalität um 0,94% innerhalb eines Jahres hervor [Anderson 2001]. Sollte dies tatsächlich zutreffen, könnte dies auf einen Vorteil durch Abciximab hinweisen, unabhängig von der Prävention eines Myokardinfarktes im weiteren Verlauf. Sowohl in der Evaluation of 7E3 for the Prevention of Ischemic Complications (EPIC)-, als auch in der EPISTENT-Studie, war die Abciximabgabe nach 6 Monaten mit einer geringeren Revaskularisierungsrate gegenüber Placebo verbunden [Topol 1994, Lincoff 1999]. Auch ergab die ESPRIT-Studie eine erhebliche Reduktion ischämischer Ereignisse durch den Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptorblocker Eptifibatide. Das in dieser Studie eingesetzte Thienopyridin bewirkte keine maximale Thrombozytenaggregationshemmung [The ESPRIT Investigators 2000].

Die Erklärung für den klinischen Benefit von Abciximab bei der Prävention eines Myokardinfarktes im weiteren Verlauf liegt in der Passivierung des rupturierten/verletzten Plaque nach PCI [Monroe 2003]. Zusätzliche antithrom-

bozytäre Therapie mit Thienopyridinderivaten, wie Ticlopidin und Clopidogrel, stehen ebenfalls in Zusammenhang mit verbessertem Ergebnis bei Patienten mit PCI. Die Vorbehandlung sowohl mit Ticlopidin als auch mit Clopidogrel ist assoziiert mit einer Abnahme der unerwünschten Ereignisse bei Patienten mit maximaler Thrombozytenaggregationshemmung [Steinhubl 2002, Assali 2001, Mehta 2001].

In der vorliegenden Studie sind ischämiebedingte Komplikationen seltener aufgetreten als in der EPISTENT- und der ESPRIT-Studie [The EPISTENT Investigators 1998, The ESPRIT Investigators 2000]. Die niedrigere Rate unerwünschter Ereignisse in der vorliegenden Studie kann durch die unterschiedlichen Patientencharakteristika bedingt sein. Auch die Erfahrung der Interventionisten an den teilnehmenden Zentren kann einen Einfluss auf die Inzidenz unerwünschter Ereignisse haben. Am wahrscheinlichsten jedoch könnte der antithrombozytäre Effekt durch die Loading Dose von 600mg Clopidogrel dafür verantwortlich sein. So lassen die Daten der vorliegenden Studie darauf schließen, dass die verminderte Inzidenz von ischämiebedingten Komplikationen auf die maximale antithrombozytäre Wirkung durch Clopidogrel zurückzuführen ist bei Patienten nach elektiver PCI. Im Gegensatz dazu kann kein zusätzlicher Vorteil durch den Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptorblocker Abciximab festgestellt werden.

In einigen Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine hohe Aufsättigungsdosis von 600mg Clopidogrel innerhalb von 2 Stunden eine maximale Aggregationshemmung bewirkt und zudem einer Medikamentenresistenz entgegenwirken kann [Quinn 1999, Gurbel 2003, Müller 2003]. Dies ist ein weiterer Punkt, der die Wirkung durch Abciximab in Frage stellt.

Die vorliegende Studie kann nicht beweisen, dass die hohe Aufsättigungsdosis Clopidogrel einen Vorteil bringt, da alle Patienten 600mg davon erhielten. Allerdings haben Daten gezeigt, dass durch die Steigerung großer Aufsättigungsdosen von 300mg auf bis zu 600mg Clopidogrel eine schnellere und effektivere Thrombozytenaggregationshemmung erreicht wird, sodass von einem positiven Effekt durch die Vorbehandlung ausgegangen werden kann [Thebault 1999, Gawaz 2001, Müller 2001, Gurbel 2005].



Die Thrombozytenaggregationshemmung durch Ticlopidin und Clopidogrel ist nicht nur von deren Konzentration abhängig, sondern auch von der Therapiedauer [Sharis 1998].

Basierend auf in-vitro Daten über Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel und Abciximab, könnte man annehmen, dass der antithrombotische Schutz, der durch die Kombination von Clopidogrel mit Abciximab erreicht wird, effektiver sei als durch Clopidogrel alleine [Gawaz 2001, Batchelor 2002]. Allerdings zeigen die Ergebnisse der ISAR-REACT Studie sowohl nach 30 Tagen als auch nach einem Jahr, dass der erwartete Unterschied in der in-vitro Plättchenaggregationshemmung sich nicht als Unterschied in den klinischen Ergebnissen zwischen Patienten, die mit einem Mittel, und Patienten, die mit beiden Mitteln behandelt wurden, bemerkbar machte. Die Diskrepanz zwischen ex-vivo antithrombozytären Effekten und dem klinischen Ergebnis entspricht der Beobachtung von Aspirin [Rupprecht 1998].

Andererseits ist bekannt, dass Abciximab seine größte Wirkung zeigt bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, insbesondere bei jenen mit abnormen Troponin-Werten und Diabetes mellitus [Quinn 2002]. Da diese Umstände eine gesteigerte Plättchenaktivierung und -aggregation bedingen, kann eine hochgradige Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptorblockade, wie sie durch Abciximab gegeben ist, notwendig sein [Osende 2001, Shechter 2000]. So führte die Gabe von Abciximab in der C7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE)-Studie bei Patienten mit erhöhtem Troponinwert zu einer signifikanten Reduktion des relativen Risikos von Tod und nichttödlichem Myokardinfarkt. Allerdings gab es keinen Therapievorteil bei Patienten ohne erhöhtem Troponinwert [Hamm 1999]. Zusätzlich ist die Abciximabgabe verbunden mit einer Abnahme der Mortalität bei Diabetikern. Dies ging aus einer vorausgegangenen Metaanalyse hervor [Bhatt 2000].

Keiner dieser Kernpunkte konnte in dieser Studie angesprochen werden, da Hochrisikountergruppen, wie beispielsweise Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit ausgeprägten ST-Strecken Hebungen oder positiven Biomarkern und insulinabhängigem Diabetes mellitus ausgeschlossen wurden.

Als weiteres hat bei Patienten nach PCI die Entzündung eine Auswirkung auf das Ergebnis. Zusätzlich zur deutlichen Reduktion der Thrombozytenaggregation, führt Abciximab zu einer Abnahme sowohl des CD40-Liganden Wertes (einem zentralen Entzündungsmediator) als auch des CRP Wertes (einem bedeutenden Entzündungsmarker mit pro-inflammatorischen und pro-thrombotischen Eigenschaften). Somit kann Abciximab auch eine entzündungshemmende Eigenschaft zugesprochen werden [Lincoff 2001, Nannizzi-Alaimo 2003]. Erhöhte CD40-Liganden- und CRP-Werte wurden in Zusammenhang gebracht mit einem erhöhten Langzeitrisiko für unerwünschte Ereignisse nach koronarer Stentimplantation [Schönbeck 2001, Ridker 2000, Dibra 2003]. Allerdings wurden ähnliche anti-inflammatorische Eigenschaften bei Clopidogrel festgestellt. Auch Clopidogrel senkt den Wert des CD40-Liganden und reduziert den CRP-Wert bei Patienten mit PCI [Hermann 2001, Chew 2001, Vivekananthan 2004, Quinn 2004]. Und im Gegensatz zu Abciximab, das die Expression von P-Selectin steigern könnte, senkt Clopidogrel die Expression von P-Selectin und reduziert die Thrombozyten-Leukozyteninteraktion [Klinkhardt 2002]. Hohe P-Selectin-Werte wurden mit einem erhöhten Risiko für künftige kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert [Ridker 2001].

Neben der Tatsache, dass Clopidogrel die Transformation des Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptors in die aktive Form, die Fibrinogen bindet, hemmt, verhindert Clopidogrel auch die Thrombozytendegranulation und die Ausschüttung mehrerer prothrombotischer und inflammatorischer Mediatoren [Mehta 2003]. Thrombozytenaktivierung wird jedoch nicht durch Glykoprotein IIb/IIIa Hemmer verhindert [Byrne 1997]. Dieses Spektrum antithrombotischer und anti-inflammatorischer Effekte könnte Clopidogrel in Zusammenarbeit mit Aspirin eine Rolle in der pharmakologischen Plaquepassivierung spielen lassen [Monroe 2003].

Dies könnte erklären, warum in der vorliegenden Studie zwischen den beiden Patientengruppen ein Jahr nach PCI kein Unterschied bezüglich der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse beobachtet wurde und somit Abciximab bei den Patienten nach elektiver PCI keinen zusätzlichen Vorteil erbrachte. Nun muss man bei diesem Studienergebnis beachten, dass Hochrisikopatienten von der vorliegenden Studie ausgeschlossen wurden. Daher könnte man annehmen, dass Abciximab keinen zusätzlichen Vorteil erbrachte, weil die Patienten ein niedriges

bis intermediäres Komplikationsrisiko im Vergleich zu vorausgegangenen Studien besaßen. Allerdings führte Abciximab auch in den Hochrisikountergruppen zu keiner Reduktion unerwünschter Ereignisse [The EPISTENT Investigators 1998, The ESPRIT Investigators 2000].

Auch wenn in der vorliegenden Studie kein zusätzlicher Vorteil durch Abciximab nach der Gabe einer hohen Aufsättigungsdosis mit Clopidogrel festgestellt werden konnte, sollte dies nicht auf Patienten mit hohem Risikoprofil übertragen werden. Es bleibt abzuwarten, ob aktuelle Studien einen zusätzlichen Benefit durch Abciximab nach Vorbehandlung mit einer hohen Loading Dose Clopidogrel feststellen können.

## **6. SCHLUSSFOLGERUNG**

In der vorliegenden Studie wurde gezeigt, dass die zusätzliche Gabe des Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblockers Abciximab bei Patienten mit einem niedrig bis mittleren Risikoprofil, die mindestens zwei Stunden vor einer elektiven perkutanen Koronarintervention eine Aufsättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel erhalten haben, innerhalb des ersten Jahres zu keinem verbesserten klinischen Ergebnis führt.

## **7. ZUSAMMENFASSUNG**

### **Hintergrund:**

Im Rahmen der Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) Studie ist die Gabe von Abciximab bei elektiver perkutaner Koronarintervention nach Vorbehandlung mit 600 mg Clopidogrel mit keinem klinisch messbaren Vorteil innerhalb der ersten 30 Tagen verbunden. Bisher ist unbekannt, ob Abciximab innerhalb des ersten Jahres das Ergebnis bei Patienten verbessert, die sich einer elektiven perkutanen Koronarintervention unterziehen.

### **Methodik:**

Insgesamt wurden 2159 Patienten mit niedrigem oder mittlerem Komplikationsrisiko eingeschlossen, die sich einer perkutanen Koronarintervention unterzogen. Nach Vorbehandlung mit einer Aufsättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel mindestens zwei Stunden vor Intervention, wurden in dieser Doppel-Blind-Studie 1079 Patienten der Abciximab-Gruppe und 1080 Patienten der Placebo-Gruppe mittels Randomisierung zugeteilt. Das Auftreten des primären Studienendpunktes bestehend aus der Kombination aus Tod, Myokardinfarkt und dringlicher Zielgefäßrevascularisierung wurde ein Jahr nach Randomisierung bewertet.

### **Ergebnisse:**

Die Ergebnisse der Abciximab- und der Placebogruppe unterschieden sich nicht. Nach einem Jahr betrug die Inzidenz des kombinierten Endpunktes in beiden Gruppen 23,8% [relative Risiko 1,01 (95% Konfidenzintervall (CI), 0,85-1,20;  $p = 0,92$ )]. Die kombinierte Inzidenz von Tod und Myokardinfarkt betrug in der Abciximabgruppe 6,0% und 6,4% in der Placebogruppe [RR 0,94; 95% CI 0,67-1,32;  $p = 0,73$ ]. Die Mortalitätsrate lag in der Abciximabgruppe bei 2,1% und in der Placebogruppe bei 2,4% [RR 0,88; 95% CI 0,50-1,54;  $p=0,67$ ]. Nach einem Jahr konnte in der Subgruppenanalyse kein klinischer Vorteil durch Abciximab beobachtet werden.

### **Schlussfolgerung:**

Die Gabe von Abciximab bei Patienten mit niedrigem bis mittlerem Risikoprofil, die sich einer elektiven perkutanen Koronarintervention unterziehen, führt nach Vorbehandlung mit einer hohen Aufsättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel mindestens zwei Stunden vor dem Eingriff zu keinem zusätzlichen klinisch messbaren Vorteil nach einem Jahr.

## 8. LITERATURVERZEICHNIS

Anderson KM, Califf RM, Stone GW, Neumann FJ, Montalescot G, Miller DP, Weisman HF, Topol EJ. Long-term mortality benefit with abciximab in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:2059-65

Assali AR, Salloum J, Sdringola S, Moustapha A, Ghani M, Hale S, Schroth G, Fujise K, Anderson HV, Smalling RW, Rosales OR. Effects of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (abciximab or tirofiban). *Am J Cardiol* 2001;**88**:884-6, A6

Batchelor WB, Tolleson TR, Huang Y, Larsen RL, Mantell RM, Dillard P, Davidian M, Zhang D, Cantor WJ, Sketch MH, Ohman EM, Zidar JP, Gretler D, DiBattiste PM, Tchong JE, Califf RM, Harrington RA. Randomised comparison of platelet inhibitors with abciximab, tirofiban and eptifibatide during PCI in acute coronary syndrome: the COMPARE trial. Comparison Of Measurements of Platelet aggregation with Aggrastat, Reopro, and Eptifibatide. *Circulation* 2002;**106**:1470-6

Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, Investigators f. 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, Marso SP, Lincoff AM, Wolski KE, Ellis SG, Topol EJ. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**:922-8

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

Byrne A, Moran N, Maher M, Walsh N, Crean P, Fitzgerald DJ. Continued thromboxane A2 formation despite administration of a platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist in patients undergoing coronary angioplasty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;**17**:3224-9

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

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

Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, Mukherjee D, Roffi M, Schneider JP, Topol EJ, Ellis SG. Effects of clopidogrel added to aspirin before percutaneous coronary intervention on the risk associated with CRP. *Am J Cardiol* 2001;**88**:672-4

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

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

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

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie: 20. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. Z Kardiol 2005;**94**:212-5

Dibra A, Mehilli J, Schwaiger M, Schühlen H, Bollwein H, Braun S, Neverve J, Schömig A, Kastrati A. Predictive value of basal CRP levels for myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction is dependent on the type of reperfusion treatment. Eur Heart J 2003;**24**:1128-33

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. Implication for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. Circulation 1990;**82**:1193-202

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

Gawaz MP. Das Blutplättchen: Physiologie, Pathophysiologie, Membranrezeptoren, antithrombozytäre Wirkstoffe und antithrombozytäre Therapie bei koronarer Herzkrankung. 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

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

Gurbel PA, Bliden KP, Zaman KA, Yoho JA, Hayes KM, Tantry US. Clopidogrel Loading With Eptifibatide to Arrest the Reactivity of Platelets. Results of the Clopidogrel Loading With Eptifibatide to Arrest the Reactivity of Platelets (CLEAR PLATELETS) Study. Circulation. 2005;**111**:1153-1159



Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Macaya Miguel C, Rutsch W, Berger J, Kootstra J, Simoons ML. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum Troponin T levels. CAPTURE. *N Engl J Med* 1999;**340**:1623-9

Helft G, Osende JI, 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

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

Hermann A, Rauch BH, Braun M, Schror K, Weber AA. Platelet CD40L-subcellular localization, regulation of expression, and inhibition by clopidogrel. *Platelets* 2001 Mar;**12**(2):74-82

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

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; **93** (Suppl.): I-721

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

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**:232-8

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

Klinkhardt U, Graff J, Harder S. Clopidogrel, but not abciximab, reduces platelet leucocyte conjugates and P-selectin expression in a human ex vivo in vitro model. *Clin Pharmacol Ther* 2002;**71**:176-85

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, 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 IIb/IIIa receptors. Evaluation of platelet IIb/IIIa inhibition in stenting investigators. *N Engl J Med* 1999;**341**:319-27

Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**:1103-15

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

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

Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;**358**:527-33

Mehta SR, Yusuf S. Short- and long-term oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:795-885

Monroe VS, Kerensky RA, Rivera E, Smith KM, Pepine CJ. Pharmacologic plaque passivation for the reduction of recurrent cardiac events in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:235-305

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 I, Seyfarth M, Rüdiger S, et al. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Heart* 2001;**85**:92-3

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

Nannizzi-Alaimo L, Alves VL, Phillips DR. Inhibitory effects of glycoprotein IIb/IIIa antagonists and aspirin on the release of soluble CD40 ligand during platelet stimulation. *Circulation* 2003;**107**:1123-8

Osende JI, Badimon JJ, Fuster V, Herson P, Rabito P, Vidhun R, Zaman A, Rodriguez OJ, Lev EI, Rauch U, Helft G, Fallon JT, Crandall JP. Blood thrombogenicity in type 2 diabetes mellitus patients in association with glycoemic control. *J Am Coll Cardiol* 2001;**38**:1307-12

Patrino 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

Quinn MJ, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: recognition of a two-edged sword? *Circulation* 2002;**106**:379-85

Quinn MJ, Bhatt DL, Zidar F, Vivekananthan D, Chew DP, Ellis SG, Plow E, Topol EJ. Effect of Clopidogrel Pretreatment on Inflammatory Marker Expression in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2004;**93**:679-84

Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. CRP and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;**342**: 836-43

Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2001;**103**:491-5

Rupprecht HJ, Darius H, Borkowski U, Voigtländer T, Nowak B, Genth S, Meyer J. Comparison of antiplatelet effects of aspirin, ticlopidine, or their combination after stent implantation. *Circulation* 1998;**97**:1046-52

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

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 disclosure. 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

Schönbeck U, Varo N, Libby P, Buring J, Ridker PM. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. Circulation 2001;**104**:2266-8

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

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

Serruys PW, de Jaegere P, Kiemenij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. BENESTENT study group. N Engl J Med 1994 Aug 25;**331(8)**:489-95

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

Shechter M, Merz CN, Paul-Labrador MJ, Kaul S. Blood glucose and platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**:300-7

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

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

Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;**288**:2411-20

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

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

The EPISTENT Investigators. Randomized placebo-controlled and balloon-angioplasty controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet GP IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998;**352**:87-92

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

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

Topol EJ, Califf RM, Weisman HF, Ellis SG, Tcheng JE, Worley S, Ivanhoe R, George BS, Fintel D, Weston M, Sigmon K, Anderson KA, Lee KL, Willerson JT. Randomised trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis; results at 6 months, The EPIC investigators. *Lancet* 1994;**343**:881-6

Topol EJ, Mark DB, Lincoff AM, Cohen E, Burton J, Kleiman N, Talley D, Sapp S, Booth J, Cabot CF, Anderson KM, Califf RM. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1999;**354(9195)**:2019-24.

Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2000;**101**:570-80

Topol EJ, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Kleiman NS, Cohen EA, Ferguson JJ, Tcheng JE, Sapp S, Califf RM. Multi-year follow-up of abciximab therapy in three randomised, placebo-controlled trials of percutaneous coronary revascularization. *Am J Med* 2002;**113**:1-6

Vivekananthan DP, Bhatt DL, Chew DP, Zidar FJ, Chan AW, Moliterno DJ, Ellis SG, Topol EJ. Effect of Clopidogrel Pretreatment on Periprocedural Rise in C-Reactive Protein After Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2004;**94**:358-360

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-275

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 EU countries, CAN and USA. *JAMA* 2003;**289**:2363-9