

# Technische Universität München

1. Medizinische Klinik und Poliklinik,  
Klinikum rechts der Isar

## Abciximab bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt nach Vorbehandlung mit einer hohen Sättigungsdosis Clopidogrel: Ein-Jahres-Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie (BRAVE - 3)

Eleonora Serafimova-Jordan

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. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. J. Mehilli

2. Univ.-Prof. Dr. S. Massberg

Die Dissertation wurde am 11.01.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 18.04.2012 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1	Epidemiologie	6
1.2	Pathophysiologie des akuten Myokardinfarktes	6
1.3	Therapiestrategien	8
1.3.1	<i>Fibrinolyse</i>	8
1.3.2	<i>Mechanische Reperfusion</i>	9
1.3.3	<i>Antithrombotische Therapie</i>	10
1.3.3.1	Die Thienopyridine	10
1.3.3.2	Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten	13
<b>2</b>	<b>Zielsetzung der Arbeit</b>	<b>18</b>
<b>3</b>	<b>Methodik</b>	<b>19</b>
3.1	Studienpopulation	19
3.1.1	<i>Einschlusskriterien</i>	20
3.1.2	<i>Ausschlusskriterien</i>	20
3.1.3	<i>Voruntersuchungen</i>	21
3.2	Studiendesign	21
3.3	Therapie	22
3.3.1	<i>Das Gesamtkollektiv</i>	22
3.3.2	<i>Abciximab-Gruppe</i>	22
3.3.3	<i>Placebo-Gruppe</i>	23
3.4	Studienendpunkte	23
3.5	Definitionen	23
3.6	Patientennachsorge	26
3.7	Statistische Analyse	27
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>29</b>
4.1	Patienten-Charakteristika	29
4.2	Klinische Ergebnisse ein Jahr nach Randomisierung	31
4.3	Untergruppenanalyse	37
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>39</b>
<b>6</b>	<b>Schlussfolgerung</b>	<b>42</b>
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>43</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>44</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung</b>	<b>53</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Stufen der Atherogenese .....	7
Abbildung 2: Wirkmechanismus von Clopidogrel .....	11
Abbildung 3: Effekt der Aufsättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel .....	13
Abbildung 4: Wirkmechanismus von Abciximab.....	14
Abbildung 5: Studienprofil .....	19
Abbildung 6: 12 Monate Follow-up: Kombinierte Inzidenz des primären Endpunktes...	32
Abbildung 7: 12 Monate Follow-up: Kombinierte Inzidenz des sekundären Endpunktes	34
Abbildung 8: Infarktgefäß- und Zielläsionrevaskularisationsrate .....	36
Abbildung 9: Subgruppenanalyse .....	38

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Baseline Charakteristika .....	30
---	----

Tabelle 1: Baseline Charakteristika	30
-------------------------------------	----

## Abkürzungen

ACC	American College of Cardiology
ADP	Adenosindiphosphat
AHA	American Heart Association
AMI	Akuter Myokardinfarkt
AP	Angina pectoris
aPTT	Aktivierete partielle Thromboplastinzeit
BRAVE-3	Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation
CI	Konfidenzintervall
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase MB Isoenzym
CPR	Cardiopulmonary resuscitation
GP IIb/IIIa	Glykoprotein IIb/IIIa
INR	International normalized ratio
IQR	Interquartilenrange
IRA	Infarct-related artery
ISAResearch	Intracoronary Stenting and Antithrombosis Research
kg	Kilogramm
MACE	Major adverse cardiovascular events
MACCE	Major adverse cardiovascular and cerebrovascular events
MI	Myokardinfarkt
NSTEMI	Nicht ST-Streckenhebungsinfarkt
PCI	Perkutane Koronarintervention
PPCI	Primäre perkutane Koronarintervention

PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
RR	relatives Risiko
SD	Standard deviation, dt. Standardabweichung
STEMI	ST-Streckenhebungsinfarkt
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
t-PA	Tissue Plasminogenaktivator
TXA 2	Thromboxan-A <sub>2</sub>
U	Unit

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Laut Angaben des Statistischen Bundesamtes sind Erkrankungen des Herz- und Kreislaufsystems die häufigste Todesursache in Deutschland. Im Jahre 2007 lag bei über 42% aller Verstorbenen eine solche Erkrankung vor. Die koronare Herzkrankheit bildet dabei die zahlenmäßig größte Gruppe. Als schwerwiegende Komplikation dieser spielt der akute Myokardinfarkt eine vorrangige Rolle. Jedes Jahr erleiden ca. 400 000 Menschen einen Myokardinfarkt. Ein Drittel der Fälle verläuft tödlich, 50% der Patienten versterben noch bevor sie ärztliche Hilfe bekommen konnten. Die Infarktsterblichkeit während des Krankenhausaufenthaltes beträgt ca. 10% (van de Loo et al., 2004). Damit bekommt die Therapie des Myokardinfarktes eine erhebliche gesundheitspolitische und sozioökonomische Relevanz und stellt trotz neuer maßgeblicher Behandlungsfortschritte immer noch eine bedeutende Herausforderung dar.

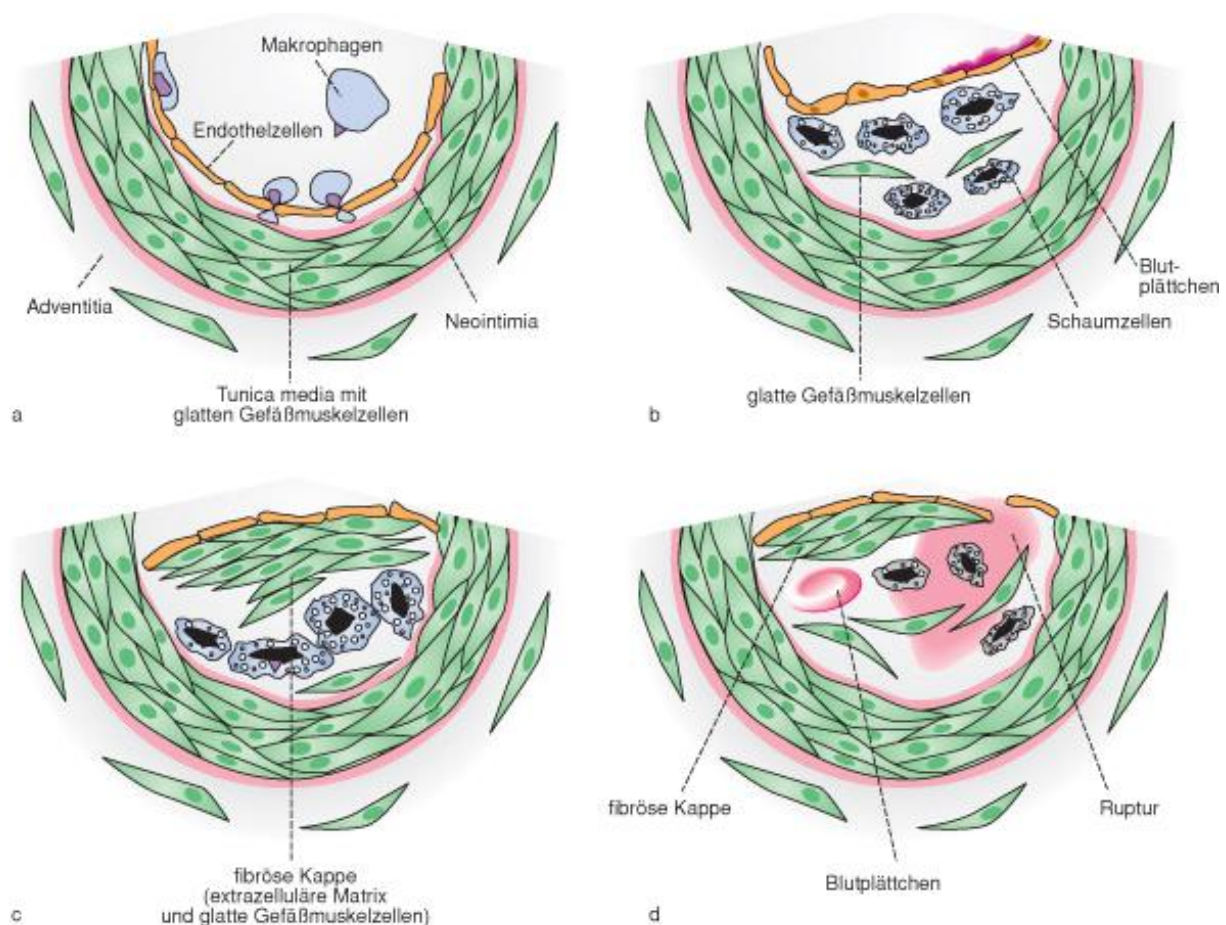
## 1.2 Pathophysiologie des akuten Myokardinfarktes

Dem akuten Myokardinfarkt liegt in mehr als 90% der Fälle ein akuter thrombotischer Gefäßverschluss in atherosklerotisch veränderte Koronararterien zugrunde. Die Atherosklerose ist ein chronischer Entzündungsprozess, der in mehreren Stufen abläuft. Am Anfang steht die endotheliale Dysfunktion, die über Einlagerungen von Lipiden, Einwanderung von Makrophagen und T-Lymphozyten sowie Proliferation glatter Muskelzellen in die Gefäßwand zur Entwicklung von Plaques führt (Gawaz, 1999; Davies, 2000). Eine gesteigerte Produktion extrazellulärer Matrixmoleküle findet statt, welche für die fortschreitende Gefäßlumen-Einschränkung mitverantwortlich ist.

Die Plaques werden von fibrösen Kappen bedeckt, die sich unter dem Einfluss von Entzündungsprozessen und mechanischer Belastung verdünnen und jeder Zeit rupturieren können. Einer Ruptur folgt die Freilegung subendothelialer Gefäßkomponenten sowie die Adhäsion von Thrombozyten, die aggregatorische und vasokonstriktorische Substanzen sezernieren und die Gerinnungskaskade in Gang setzen. Da gleichzeitig bei bestehender Endotheldysfunktion die plättchenhemmende

Wirkung von NO entfällt, wird die Thrombusbildung stark begünstigt (Falk et al., 1995; Weidinger and Frick, 2000). Dadurch kommt es zu einem partiellen oder vollständigen Verschluss des Gefäßlumens und je nach Grad der Okklusion zu einer der entsprechenden klinischen Manifestationen: instabile Angina pectoris, akuter Myokardinfarkt oder plötzlicher Herztod.

Abbildung 1: Stufen der Atherogenese



Classen et al.: Innere Medizin, 5.A. © Elsevier GmbH. www.studentconsult.de

Stufen der Atherogenese (nach Classen et al., 2004):

- a) Stadium der endothelialen Dysfunktion
- b) „Fatty-streak“-Läsionen: Disposition von Lipiden und Einwandern von Makrophagen und glatten Muskelzellen
- c) Plaquebildung
- d) Plaqueruptur

Die durch die Thrombusbildung verursachte Beeinträchtigung des Blutflusses im betroffenen Gefäß führt zur Ischämie des Myokards und daraus resultierender Entstehung von Nekrosen. Dabei breitet sich die Nekrosezone wie eine „Wellenfront“ vom Subendokard zum Subepikard aus. Ihre endgültige Größe wird durch die Lokalisation des Verschlusses, den Restfluss, das Vorbestehen von Kollateralen sowie durch die Zeitdauer der Ischämie bestimmt (Reimer and Jennings, 1979).

Eine rasche, komplette und dauerhafte Wiederherstellung des anterograden Blutflusses in der betroffenen Koronararterie hat daher die höchste Priorität bei der Therapie des akuten Myokardinfarktes, um gefährdetes Myokard vor der Nekrose zu bewahren und die Pumpfunktion des Herzens zu erhalten.

### **1.3 Therapiestrategien**

#### **1.3.1 Fibrinolyse**

Die Fibrinolyse ist eine enzymatisch gesteuerte, proteolytische Reaktion, die das unlösliche Fibrin in gut lösliche Spaltprodukte überführt. Die fibrinolytischen Eigenschaften der Streptokinase wurden schon in den 30-er Jahren des letzten Jahrhunderts entdeckt, was zu den ersten Versuchen ihrer therapeutischen Anwendung bei thrombolytischen Maßnahmen führte. Im Jahr 1986 wurde in der groß angelegten GISSI-I-Studie eine signifikante Reduktion der Mortalität bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt durch die intravenöse Verabreichung von Streptokinase nachgewiesen (GISSI Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinase nell'Infarto Miocardico, 1986).

Um die unerwünschte systemische Wirkung der Streptokinase zu vermindern, wurden die Fibrinolytika der zweiten Generation (z. B. t-PA) entwickelt. Sie aktivieren an erster Stelle an Fibrin gebundenes Plasminogen und bewirken dadurch eine lokale Thrombolyse ohne systemische Plasminogenaktivierung (Forth et al., 2001). Die GUSTO-Studie zeigte, dass vor allem Patienten mit akutem Vorderwandinfarkt von der t-PA-Gabe profitierten, wobei signifikant weniger Blutungskomplikationen als unter Streptokinase auftraten (The GUSTO-Investigators, 1992). Die neuen Substanzen erwiesen sich hinsichtlich rascher Revaskularisation des Infarktgefäßes deutlich potenter als diejenigen der ersten Generation.

Trotz messbarer Erfolge der Fibrinolysetherapie ist diese mit nicht unerheblichen Problemen verbunden. Bei der Gabe von Fibrinolytika müssen verschiedene Kontraindikationen berücksichtigt werden (Leitlinien der ESC). Zu den absoluten



Kontraindikationen gehören: frühere Hirnblutung, akute Blutung oder Gerinnungsstörung, ischämischer Schlaganfall in den letzten 6 Monaten, Trauma, Operation, Kopfverletzung in den letzten 3 Wochen, Magen-Darm-Blutung innerhalb des letzten Monats, etc.

Die zeitlich begrenzte Einsetzbarkeit der Fibrinolytika wurde in mehreren Studien hervorgehoben. Laut Ergebnisse der RAPID II Investigators ist der Nutzen der Fibrinolyse gemessen am TIMI 3 Fluss sowie hinsichtlich der klinischen Ereignissen auf die ersten 12 Stunden nach Beginn der Beschwerden beschränkt (Bode et al., 1996). Jenseits eines Therapiebeginns von 12 Stunden ist ebenso mit keiner signifikanten Rettung von Myokard ("myocardial salvage") zu rechnen (Schömig et al., 2000; Kastrati et al., 2002).

Obwohl Verbesserungen der Fibrinolysetherapie durch den adjuvanten Einsatz antithrombozytärer Mittel erreicht werden konnten, haben die oben aufgeführten Einschränkungen ihre Gültigkeit nicht verloren und legen die Erkenntnis nahe, dass nur ein begrenztes Patientenkollektiv davon profitieren kann.

### **1.3.2 Mechanische Reperfusion**

Entsprechend den Ergebnissen zahlreicher Studien bietet die koronare Revaskularisation auf der Basis der Ballonangioplastie (PTCA) oder der Stentimplantation die prognostisch wirksamste Strategie in der Behandlung des akuten Myokardinfarkts.

So wies die PRAGUE-Studie darauf hin, dass die Prognose von Infarktpatienten, die in Krankenhäusern ohne Herzkatheterlabor vorstellig sind, erheblich verbessert werden kann, wenn solche Patienten schnellst möglich in ein erfahrenes Zentrum zur Koronarintervention weiter verlegt werden (Widimsky et al., 2000).

In einer 23 randomisierte, kontrollierte Studien mit 7 739 Patienten umfassenden Metaanalyse wurde 2003 die eindeutige Überlegenheit der Primärdilatation gegenüber der Thrombolyse bestätigt. Es wurde von einer relativen Mortalitätsreduktion von ca. 30% berichtet, sowie von signifikanter Reduktion nichttödlichen Reinfarkte, einer Halbierung der Schlaganfallrate und erheblicher Verminderung von Hirnblutungen (Keeley et al., 2003).

Von besonderer Bedeutung ist, dass diese Vorteile der primären perkutanen Koronarintervention (PPCI) auch im weiteren Verlauf über einen längeren Zeitraum erhalten bleiben (Nunn et al., 1999; Zijlstra et al., 1999) sowie, dass sie auch bei

Patienten mit Symptombeginn länger als 12 Stunden nachzuweisen sind (Schömig et al., 2005; Boersma, 2006).

Diese Fakten erklären die Tatsache, dass die primäre PPCI gegenwärtig als Therapie der Wahl in den Leitlinien der kardiologischen Fachgesellschaften empfohlen wird.

### **1.3.3 Antithrombotische Therapie**

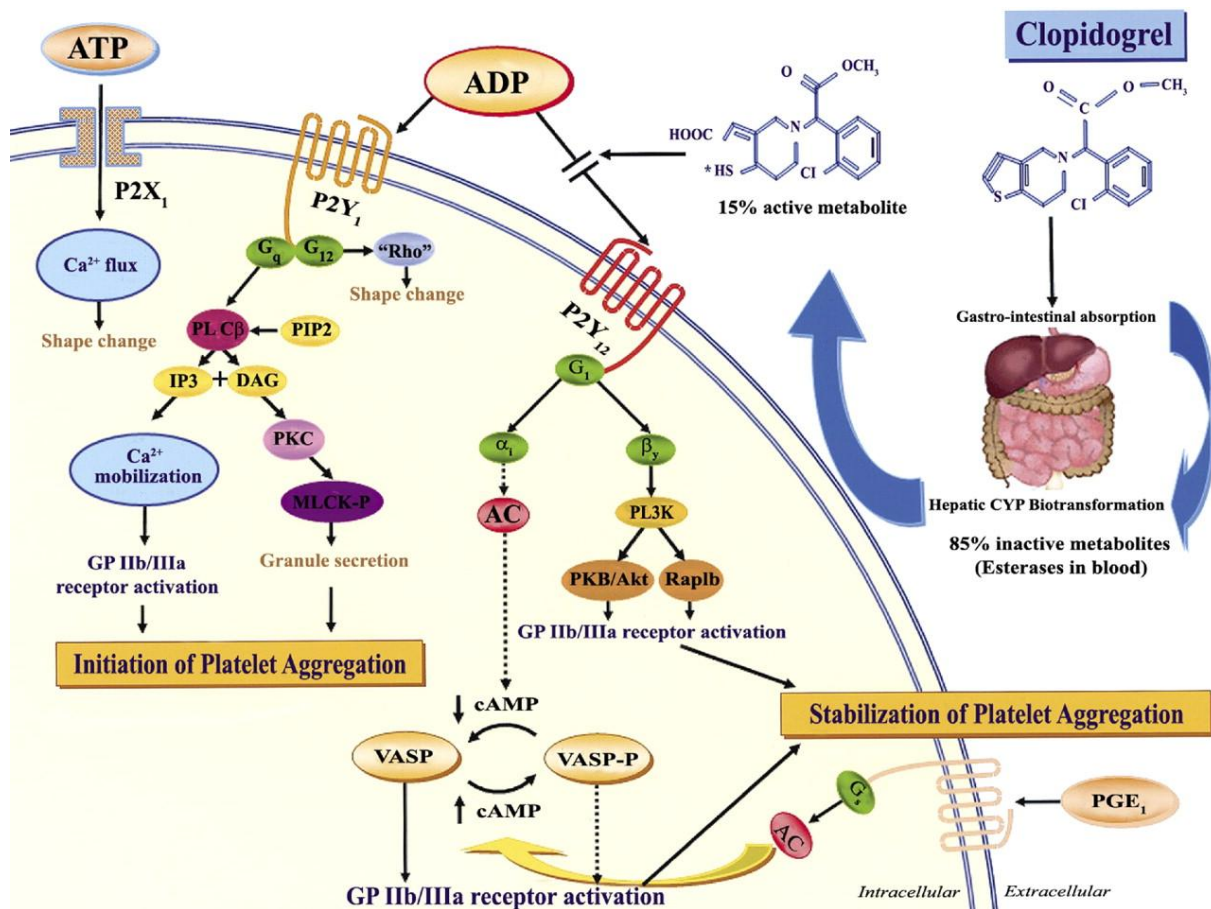
Die unumstrittene Effektivitätssteigerung in der Behandlung des akuten Myokardinfarktes, die durch die PPCI erreicht werden konnte, wurde erst durch eine adäquate begleitende antithrombozytäre Therapie möglich. Durch letztere können peri- und postinterventionelle Komplikationen, wie Thrombosenbildung und Stentokklusionen, aber auch Blutungen im Vergleich zu einer reinen Hemmung der plasmatischen Gerinnung deutlich vermindert werden. Dabei spielen die Thienopyridine eine maßgebliche Rolle.

#### **1.3.3.1 Die Thienopyridine**

Der klinische Effekt der Thienopyridine beruht auf der Hemmung der ADP-vermittelten Plättchenaktivierung. Adenosindiphosphat (ADP) wirkt autokrin und parakrin auf die Thrombozyten und stimuliert ihrer Aktivierung, Sekretion und Aggregation. ADP beeinflusst mehrere Rezeptoren auf der Membranoberfläche, wobei der wichtigste darunter der P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor ist (Conley and Delaney, 2003).

Nach hepatischer Biotransformation zu ihren aktiven Metaboliten binden die Thienopyridine kovalent und somit irreversibel an die P2Y<sub>12</sub>-ADP-Rezeptoren der Thrombozyten und entfalten so ihre antithrombozytäre Wirkung, die letztlich auf die Hemmung der ADP induzierten GP IIb/IIIa-Aktivierung basiert (Geisler and Gawaz, 2007).

Abbildung 2: Wirkmechanismus von Clopidogrel



P2-Rezeptoren und Wirkmechanismus von Clopidogrel (Angiolillo et al., 2007)

Ein randomisierter, prospektiver Vergleich zwischen einer Behandlungsstrategie mit Ticlopidin (die erste entwickelte Substanz dieser Gruppe) plus Aspirin und der bis dahin üblichen Therapie mit Heparin, Phenprocoumon und Aspirin nach erfolgreicher Stentimplantation, war mit einer Reduktion der Okklusionen im Stentgefäß von 5,4% auf 0,8% und der Blutungskomplikationen von 6,5% auf 0% verbunden (Schömig et al., 1996). Dank dieser verbesserten antithrombozytären Begleittherapie konnte die Stentimplantation auch bei akutem Myokardinfarkt sicher durchgeführt werden. Bis dahin galt das Einbringen von Stents in ein akut verschlossenes Gefäß aufgrund der hohen Verschlussrate als kontraindiziert.

Der Einsatz von Ticlopidin ist durch unerwünschte Nebenwirkungen, wie Neutropenien, Thrombozytopenien und thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, sowie einen verzögerten Wirkungseintritt limitiert. Ticlopidin wurde von der

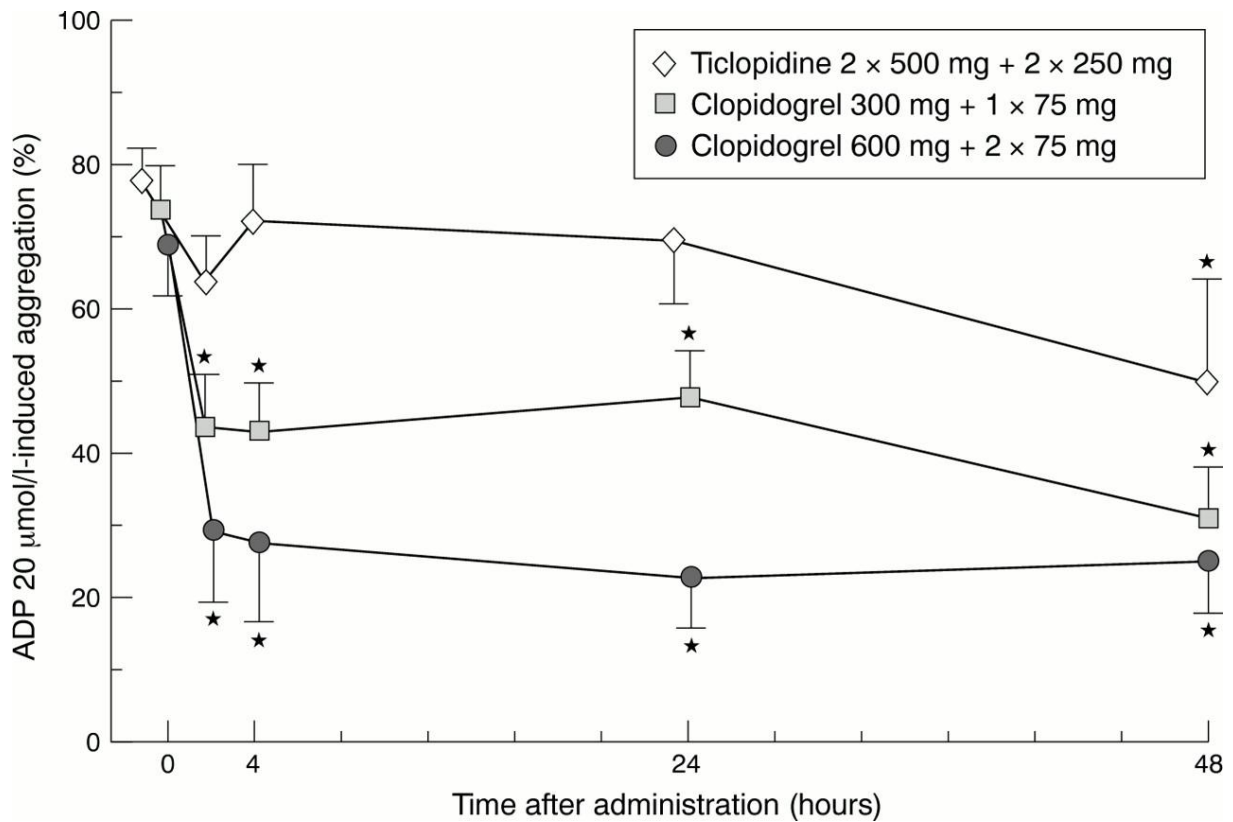
Nachfolgersubstanz Clopidogrel abgelöst, welche einen schnelleren Wirkungseintritt und eine stärkere Thrombozytenaggregationshemmung erreicht. Seine häufigsten Nebenwirkungen sind Durchfälle, Hautausschläge und leichte Blutungen, bedrohliche Komplikationen wurden jedoch nicht oder sehr selten beobachtet (1996). Die Überlegenheit von Clopidogrel gegenüber Ticlopidin wurde 1998 in der CLASSICS-Studie gezeigt (Bertrand et al., 2000) und in einer Metaanalyse mehrerer Vergleichsstudien bestätigt (Bhatt et al., 2002).

Die Halbwertszeit von Clopidogrel beträgt ca. 8 Stunden, aufgrund der kovalenten Bindung jedoch dauert es ca. eine Woche bis zur Normalisierung der Thrombozytenfunktion (Mega et al., 2009).

Die Plättchenaggregationshemmung durch Clopidogrel ist konzentrationsabhängig, wobei sich der Wirkungseintritt durch eine Dosiserhöhung beschleunigen lässt (Muller et al., 2001). Die ISAR-CHOICE-Studie wies nach, dass Gaben von über 600 mg mit keiner weiteren Hemmung der Thrombozytenaggregation verbunden sind (von Beckerath et al., 2005). Der maximale Effekt einer Aufsättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel tritt ca. zwei Stunden nach Verabreichung und damit viel schneller als nach Anwendung von Ticlopidin auf (Sharis et al., 1998; Gawaz et al., 2001). Pache et al. zeigten, dass die Hochdosis-Gabe von 600 mg Clopidogrel bei einer unselektierten Zahl von Patienten, die sich einer primären Koronarintervention mit oder ohne zusätzlicher Gabe von Abciximab unterzogen hatten, sicher ist (Pache et al., 2002).

Die klinische Effektivität einer hohen Sättigungsdosis Clopidogrel von 600 mg gegenüber einer 300 mg Sättigungsdosis ist kürzlich in der großen randomisierten CURRENT OASIS 7 Studie, gepowert für klinische Endpunkte, bestätigt worden (Mehta et al., 2010).

Abbildung 3: Effekt der Aufsättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel



ADP induzierte Thrombozytenaggregation in Abhängigkeit vom Zeitintervall und Dosis (Quelle: Müller et al., 2001)

Aus diesen Ausführungen wird deutlich, dass ein gewisses Zeitfenster bis zum vollen Wirkungseinsatz der antithrombozytären Therapie im Rahmen der Vorbereitung der Patienten für eine perkutane Koronarintervention nach wie vor überbrückt werden muss.

### 1.3.3.2 Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten

Der erste kommerziell verfügbare Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonist Abciximab ist ein genetisch hergestelltes Fab-Fragment eines monoklonalen Antikörpers, der gegen den Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor auf der Oberfläche von humanen Plättchen gerichtet ist. Die hohe Affinität der Bindung von Abciximab an diesen Rezeptor



Fähigkeit, sich von einem Plättchen auf einen anderen „fortzubewegen“. Diese Eigenschaft ermöglicht ihm die Beeinträchtigung der Funktion auch neu ins Blut eintretender Thrombozyten (Coller, 1997). Weitere wichtige Nebeneffekte von Abciximab sind die Hemmung der Granula-Entleerung aktivierter Blutplättchen und die Inhibition der Konversion des Faktor X zu Faktor Xa.

Abciximab blockiert nicht nur den GP IIb/IIIa-Rezeptor, sondern auch den Vitronektin-Rezeptor  $\alpha_V\beta_3$ , der eine entscheidende Rolle bei der Proliferation glatter Muskelzellen und bei der Neointimabildung nach Gefäßverletzung spielt. Daher geht man von einem zusätzlichen antiproliferativen Effekt und klinischen Vorteil von Abciximab aus. Hinzu kommt seine Interaktion mit einer Bindungsregion des MAC-1-Rezeptors, wodurch die Adhäsion von Monozyten an geschädigte Gefäßwände verhindert wird und eine antiinflammatorische Wirkung entsteht (Gawaz, 1999).

Angesichts dieser Vielseitigkeit von Abciximab erwartete man sich von seinem Einsatz eine signifikante Reduktion thromboseassoziiierter Ereignisse wie Tod, Myokardinfarkt, Infarktgefäßrevaskularisation. Mehrere Studien befassten sich mit dem Effekt seiner Anwendung. Im folgenden wird jedoch nur auf solche Studien näher eingegangen, die den Einsatz von GP IIb/IIIa-Inhibitor bei primärer PCI von Patienten mit akutem Myokardinfarkt überprüften.

Die EPISTENT-Studie (The EPISTENT Investigators, 1998) ergab, dass eine zusätzliche Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblockade durch Abciximab während Koronarintervention die Rate an frühen ischämischen Komplikationen (Tod, Myokardinfarkt, Revaskularisierung) signifikant senkt. Darauf hin empfahlen die amerikanischen Fachgesellschaften ACC/AHA in ihren Behandlungsrichtlinien (Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction) die Verabreichung von Abciximab bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die eine Koronarintervention erhalten sollten (Antman et al., 2004).

Die STOPAMI-Studie konnte zeigen, dass die primäre Stentimplantation zusammen mit der Verabreichung von Abciximab auch zu einer effektiven Reduktion der Infarktgröße führt und den klinischen Verlauf der Patienten wesentlich verbessert (Kastrati et al., 2002).

Die Autoren der ISAR-2-Studie wiesen einen Vorteil der Abciximab-Gruppe im Vergleich zum Behandlungsarm mit Aspirin und Heparin hinsichtlich des kombinierten Endpunktes aus Tod, Reinfarkt und Zielgefäßrevaskularisation innerhalb der ersten 30 Tage nach. Es zeigte sich jedoch kein Vorteil bezüglich der Restenoseentwicklung (angiographisch und klinisch) im Langzeitverlauf (Neumann et al., 2000).

Für eine signifikante Reduktion der Häufigkeit akuter Zielgefäßrevaskularisation sprachen die Daten der ADMIRAL-Studie (Montalescot et al., 2001). Die klinische Endpunkte Tod und Reinfarkt ließen jedoch einen nicht signifikanten Trend zugunsten von Abciximab erkennen. Sechszehn Komma acht Prozent der mit Abciximab vorbehandelten Patienten hatten zum Zeitpunkt der ersten angiographischen Darstellung des Infarktgefäßes (vor PCI) einen TIMI-Grad-3-Fluss gegenüber 5,4% der Kontroll-Gruppe. Dieses Ergebnis, das für eine frühe Abciximab-Verabreichung spricht, war auch nach der Intervention sowie 6 Monate später nachweisbar. Dabei wurde eine enge Korrelation zwischen der TIMI-Flussrate unmittelbar nach PCI und der 6-Monats-Mortalitätsrate festgestellt. Aufgrund eines frühzeitig hergestellten Infarktarterienflusses wiesen die Patienten der Abciximab-Gruppe eine höhere linksventrikuläre Auswurfraction auf. Eine weitere Erkenntnis der Studie war die Verbesserung des Gesamtergebnisses der Patienten durch eine frühe Abciximab-Gabe, wohingegen Patienten, die Abciximab erst bei der Aufnahme oder am Kathetertisch erhielten, nur einen geringen Vorteil genossen.

In der BRAVE-2-Studie wurde gezeigt, dass auch bei Patienten, die sich nach mehr als 12 Stunden nach Schmerzbeginn vorstellten, eine invasive Therapie mit Stentimplantation und dem Glykoprotein IIb/IIIa-Hemmer Abciximab im Vergleich zu einer konservativen Therapie zu einer signifikanten Verkleinerung der Infarktgröße des linken Ventrikels führt (Schömig et al., 2005).

In einer Metaanalyse von de Luca (De Luca et al., 2005) wurde gezeigt, dass bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die sich einer primären Koronarangioplastie unterziehen, die zusätzliche Abciximab-Verabreichung mit einer signifikanten Reduktion der 30-Tage- sowie der langfristigen Mortalität assoziiert ist. Für einen solchen positiven Effekt einer Vorbehandlung mit Abciximab hinsichtlich des klinischen Gesamtergebnisses der Patienten sprechen auch die Erkenntnisse der Metaanalyse von Montalescot (Montalescot et al., 2007).

Angesichts der nachgewiesenen Effektivität und Sicherheit von hoch dosiertem Clopidogrel ergibt sich die Notwendigkeit, die Bedeutung der Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren als Zusatztherapie zur perkutanen Koronarintervention nach Clopidogrelvorbehandlung zu reevaluieren.

In der Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation-3-Studie (BRAVE-3) führte die zusätzliche Gabe von Abciximab vor einer primären perkutanen Koronarangioplastie nach verabreichter Loading-Dose Clopidogrel zu keiner signifikanten Reduktion der Infarktgröße im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Mehilli et al., 2009). Ebenso unterschied sich die kombinierte Inzidenz von Tod, Reinfarkt, Schlaganfall oder dringender Infarktgefäß-Revaskularisation der Patienten der Abciximab-Gruppe



(5,0%) nicht signifikant von denen, die Placebo bekommen hatten (3,8%).

Von einem späten Vorteil der Abciximab-Gabe zusätzlich zu einer 600 mg Loading-Dosis von Clopidogrel vor allem hinsichtlich der Reduktion Restenosen-bedingter Zielgefäßrevaskularisation wurde bei Patienten mit stabiler und instabiler Angina pectoris berichtet (Iijima et al., 2008; Ndrepepa et al., 2008b). Besonders profitieren Patienten mit Diabetes mellitus (Mehilli et al., 2004).

Hinsichtlich der langfristigen Ergebnisse einer zusätzlichen Verabreichung von Abciximab nach Clopidogrel Loading-Dosis von 600 mg bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und akuter Koronarintervention sind keine Daten vorhanden. In der vorliegenden Studie werden daher die Ein-Jahres-Ergebnisse der in die BRAVE-3 Studie eingeschlossenen Patienten analysiert.

## **2 Zielsetzung der Arbeit**

Die vorliegende Studie soll die Hypothese überprüfen, ob die zusätzliche Gabe von Abciximab bei Patienten mit akutem ST-Hebungs-Myokardinfarkt, die sich einer primären perkutanen Koronarangiographie unterziehen und mit einer hohen Aufsättigungsdosis Clopidogrel vorbehandelt werden, das klinische Ergebnis ein Jahr nach Randomisierung verbessert.

### 3 Methodik

#### 3.1 Studienpopulation

Insgesamt 1285 Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt stellten sich zwischen Juni 2003 und Januar 2008 in den an der Studie teilnehmenden Zentren vor. Beteiligt waren das Deutsche Herzzentrum München, die 1. Medizinische Klinik des Klinikum rechts der Isar, das Klinikum Traunstein, das Klinikum Garmisch-Partenkirchen und die 3. Medizinische Klinik des Wilhelminenspitals Wien. Entsprechend der unten aufgeführten Kriterien wurden aus dem Patientenkollektiv 800 Patienten randomisiert.

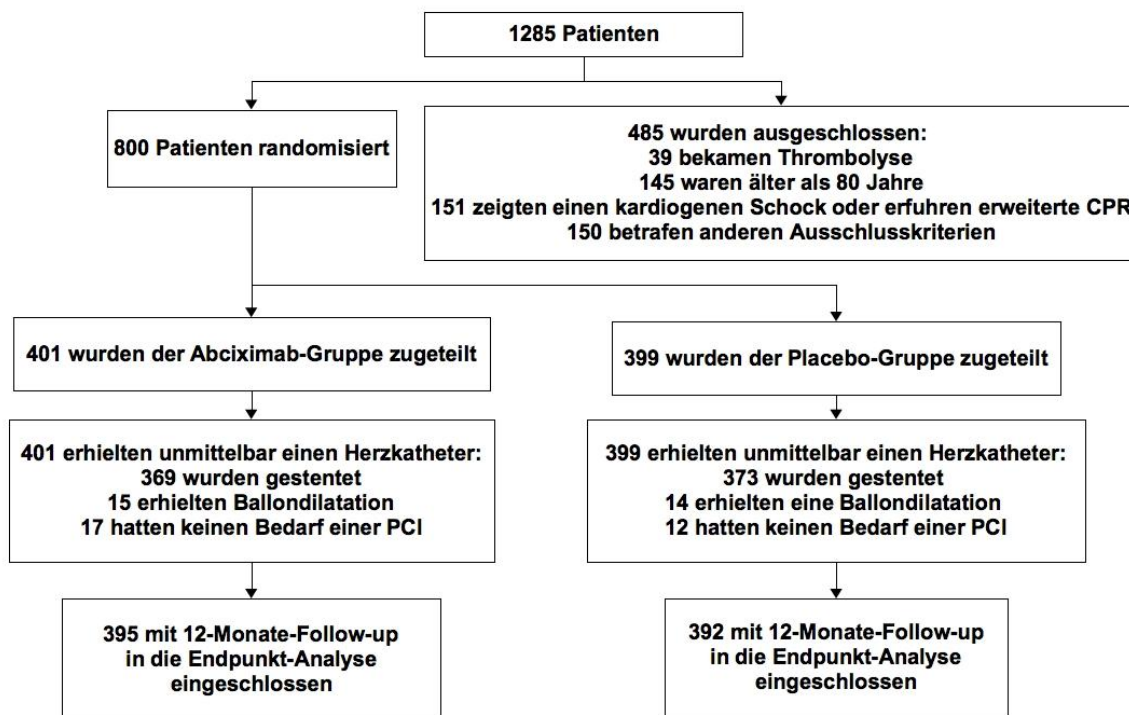


Abbildung 5: Studienprofil

### 3.1.1 Einschlusskriterien

Um als geeignet für die Studie bezeichnet zu werden, mussten die Patienten folgende Kriterien erfüllen:

- Akuter Myokardinfarkt < 24 Stunden seit Beginn der Beschwerdesymptomatik
- Thorakale Beschwerden mit einer Dauer von mindestens 20 Minuten
- Typische EKG-Veränderungen: ST-Hebungen von  $\geq 0,1$  mV in mindestens zwei Extremitätenableitungen oder ST-Hebungen von  $\geq 0,2$  mV in mindestens zwei aufeinander folgenden Brustwandableitungen oder ein neu aufgetretener kompletter Linksschenkelblock.

### 3.1.2 Ausschlusskriterien

Folgende Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen:

- Alter des Patienten < 18 Jahre oder > 80 Jahre
- 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
- Großer chirurgischer Eingriff innerhalb des letzten Monats oder kürzlich erlittenes Trauma
- Vermutete Aortendissektion
- Unkontrollierbare, therapieresistente arterielle Hypertonie mit einem systolischen Blutdruck von mindestens 180 mm Hg
- Klinisch relevante hämatologische Abweichungen (Hämoglobin < 100 g/L oder Hämatokrit < 34%, Thrombozytenzahl <  $100 \times 10^9/L$  oder >  $600 \times 10^9/L$ )
- Maligne Erkrankungen
- Erweiterte kardio-pulmonale Reanimation oder kardiogener Schock

- Vermutete oder bestehende Schwangerschaft
- Bekannte allergische Reaktion gegen die Studienmedikation

Das Studienprotokoll wurde von den Ethikkommissionen aller beteiligten Studien-Zentren bewilligt. Alle Patienten, die die oben aufgeführten Einschlusskriterien erfüllten, wurden über den Ablauf der Studie aufgeklärt und gaben schriftlich ihr Einverständnis, an der Randomisierung teilzunehmen. Nach dem Zufallsprinzip und mittels eines geschlossenen Umschlags wurden sie einer der beiden Behandlungsgruppen zugeordnet.

### **3.1.3 Voruntersuchungen**

Entsprechend dem klinischen Routinevorgehen wurden vor dem Studieneinschluss folgende Untersuchungen durchgeführt:

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

## **3.2 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde und placebokontrollierte Studie, welche die Ein-Jahres-Ergebnisse der Behandlung mit Abciximab bei Patienten mit akutem ST-Hebungs- Myokardinfarkt und primärer Koronarintervention nach Vorbehandlung mit einer hohen Loading-Dosis Clopidogrel analysiert.

Eine computergestützte Randomisierungssequenz wurde jedem beteiligten

Studienzentrum in verschlossenen Umschlägen zur Verfügung gestellt. Durch die Verwendung identischer Behälter für die Abciximab- und für die Placebo-Medikation konnte für die Patienten und das medizinische Personal eine gleiche Behandlung bei doppelter Verblindung erreicht werden.

### **3.3 Therapie**

#### **3.3.1 Das Gesamtkollektiv**

In der Notaufnahme oder auf der Intensivstation des Aufnahme-Krankenhauses wurde jedem Patient die nach aktueller Studienlage bevorzugte Loading-Dosis von 600 mg Clopidogrel oral verabreicht. Es folgte eine zusätzliche einmalige intravenöse Injektion von 500 mg Aspirin und eine gewichtsadaptierte Heparindosis von 60 U/kg Körpergewicht (bis zu einer Maximaldosis von 5000 U). Die weiteren Medikamente bekamen die Patienten gemäß Randomisierung.

Die Entscheidung für eine perkutane Koronarintervention und eventuell für Stenting wurde von den jeweiligen behandelnden Kardiologen getroffen.

Nach der Reperfusionstherapie wurde allen Patienten Clopidogrel 75 mg zweimal täglich für drei Tage verabreicht, anschließend eine tägliche Dosis von 75 mg für mindestens 30 Tage, sowie Aspirin 100 mg zweimal täglich auf Dauer verordnet.

Andere Medikamente wie ACE-Hemmer, Beta-Blocker, Diuretika oder Statine bekamen die Patienten je nach klinischer Indikation und Entscheidung des behandelnden Arztes.

#### **3.3.2 Abciximab-Gruppe**

Die Patienten der Abciximab-Gruppe 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 von 0,125 µg/kg Körpergewicht pro Minute (bis zu einer Maximaldosis 10 µg/min) über 12 Stunden.

### **3.3.3 Placebo-Gruppe**

Diese Gruppe bekam anstelle eines Glykoprotein IIb/IIIa-Hemmers eine zusätzliche Heparin-Bolusgabe von 70 U/kg Körpergewicht. Der doppelten Verblindung dienend wurde eine 12-stündige Placebo-Infusion in identischer Behälterform verabreicht.

### **3.4 Studienendpunkte**

Primärer Endpunkt der aktuellen Analyse war die kombinierte Inzidenz von schweren unerwünschten kardiovaskulären und zerebrovaskulären Ereignissen, definiert als Tod jeglicher Ursache, Reinfarkt, Revaskularisation des Infarktgefäßes oder Schlaganfall (MACCE), ein Jahr nach Randomisierung.

Sekundäre Endpunkte waren die Ein-Jahres-Mortalität, die Kombination aus Tod jeglicher Ursache, Reinfarkt oder zerebralem Insult sowie die Inzidenz der Infarktgefäßrevaskularisationen innerhalb eines Jahres.

### **3.5 Definitionen**

- Tod:

Die Information über die Todesursachen wurde mithilfe von Krankenhausakten, Todesbescheinigungen oder telefonischem Kontakt mit Familienangehörigen oder behandelnden Ärzten der Verstorbenen erhalten und dokumentiert.

- Reinfarkt:

Stiegen die kardialen Enzymmarker des primären Myokardinfarktes weiter an oder wurde der Maximalwert noch nicht erreicht, ging man von einem erneuten Infarktgeschehen aus, falls

- nicht nur neue, mit einem Myokardinfarkt zu vereinbarende EKG-

Veränderungen (neue oder erneute ST–Hebungen in  $\geq 2$  aufeinander folgenden Brustwandableitungen von  $\geq 0,2$  mV, in  $\geq 2$  Extremitätenableitungen ST–Hebungen von  $\geq 0,1$  mV oder neue pathologische Q–Wellen, nicht vereinbar mit dem primären Myokardinfarkt) auftraten,

- sondern auch erneute Ischämie-bedingte Ruheschmerzen von mehr als 20 Minuten oder Ischämie bedingte hämodynamische Instabilität vorhanden waren.

Bei bereits gesunkenen, jedoch immer noch über den Normalwert liegenden kardialen Enzymmarkern des primären Myokardinfarktes, musste für die Definition eines Reinfarktes mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- ein Anstieg der Creatinkinase–MB auf mehr als 50% über den niedrigsten zuvor gemessenen Wert
- oder neue infarkttypische EKG–Veränderungen (wie oben beschrieben)

Falls sich die klinischen Laborparameter nach dem primären Infarkt inzwischen normalisiert hatten, hatte sich ein Reinfarkt ereignet, wenn die Creatinkinase–MB mindestens um das Dreifache des oberen Grenzwertes anstieg.

- Schlaganfall:

Ein Schlaganfall wurde diagnostiziert, wenn plötzliche neurologische Defizite, wie Bewusstlosigkeit, Lähmungen, sensomotorische Störungen, Aphasien oder Krampfanfälle auftraten, mindestens 24 Stunden anhielten und für die es keine andere Erklärung gab. Eine Bestätigung der Diagnose erfolgte mittels einer kranialen Computertomographie (CCT) oder einer Magnetresonanztomographie des Schädels.

- Infarktgefäßrevaskularisation (IRA-Revaskularisation):

Diese umfasste jede Bypass-Operation oder perkutane Koronarintervention, die das Infarktgefäß betraf und aufgrund einer angiographisch sichtbaren Restenose oder Symptome und Anzeichen einer myokardialen Ischämie durchgeführt werden musste.



- Zeitintervalle:

Folgende Zeitintervalle wurden festgesetzt:

- Zeit vom Einsetzen der Symptome bis zur Aufnahme im jeweiligen Krankenhaus
- Zeit zwischen Aufnahme und PPCI
- Zeit von der Bolus-Injektion der Studienmedikation bis zur Ballondilatation im Herzkatheterlabor
- Zeit zwischen Gabe der Clopidogrel Loading-Dosis und der ersten Ballondilatation

- Studienpopulation:

- Raucher: Nach den WHO-Kriterien gilt als Nichtraucher, wer seit mindestens zehn Jahren nicht (mehr) regelmäßig Zigaretten geraucht hatte. Als Ex-Raucher wurden Patienten bezeichnet, die mindestens sechs Monate vor Randomisierung aufgehört hatte zu rauchen, und als Raucher solche, die innerhalb der letzten Monate noch Zigaretten rauchten.
- Hypercholesterinämie: Eine Hypercholesterinämie wurde dokumentiert, wenn der Patient bei Aufnahme einen Gesamtcholesterinwert von über 240 mg/dl (6,2 mmol/L) aufwies oder bereits mit Lipidsenkern behandelt wurde.
- Hypertonie: Als Hypertoniker wurden Patienten eingestuft, bei denen zu 2 verschiedenen Zeitpunkten ein systolischer Blutdruck von mindestens 140 mm Hg und/oder ein diastolischer Wert von 90 mm Hg gemessen wurde.

- Diabetes mellitus: Diabetiker waren solche unter Insulintherapie oder Therapie mit oralen Antidiabetika. Zu dieser Gruppe gehörten auch Patienten, deren Nüchtern-Blutzuckerwerte mindestens zweimal während des stationären Aufenthaltes über 140 mg/dl erhöht waren oder solche mit einem pathologischen oralen Glucosetoleranztest.
- KILLIP – Klassifikation:

Alle Patienten wurden bei Aufnahme in die Klinik körperlich untersucht und entsprechend dem Befund der Herzinsuffizienz dem jeweiligen Stadium zugeteilt:

- Stadium I: Keine pulmonale Stauung, kein dritter Herzton
- Stadium II: Rasselgeräusche in weniger als 50% der Lungenabschnitte, dritter Herzton, erhöhter zentraler Venendruck
- Stadium III: Lungenödem, Rasselgeräusche in mehr als 50% der Lungenabschnitte
- Stadium IV: kardiogener Schock

### **3.6 Patientennachsorge**

Erstmalig nach 30 Tagen, dann nach 6 und 12 Monaten wurde der Gesundheitszustand der Patienten telefonisch erfragt oder während eines direkten Patientenkontaktes (ambulant oder stationär) ermittelt. Folgende Informationen wurden erhoben:

- Postinterventioneller klinischer Verlauf, Allgemeinbefinden und Beschwerden,

im Besonderen neue oder wiederholt auftretende Angina pectoris Symptomatik, Dyspnoe in Ruhe oder bei Belastung

- Medikamente: Therapieabbruch, regelmäßige und korrekte Einnahme, Regimeänderungen, Dosis, neu verschriebene Medikamente sowie beobachtete Nebenwirkungen
- Aufgetretene Komplikationen kardialer und nicht-kardialer Genese
- Anschlussbehandlung, erneute Krankenhausaufenthalte

Patienten, die kardiale Beschwerden äußerten, wurden in die Ambulanz einbestellt und einer kompletten klinischen, laborchemischen und elektrokardiographischen Untersuchung unterzogen.

Wenn ein Patient ein unerwünschtes Ereignis in einem anderen Krankenhaus erlitt, wurden die entsprechenden Quelldokumente (inklusive Entlassbriefe, Laborwerte, EKG, Angiogramme) angefordert und im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse adjudiziert.

Falls notwendig, wurden Hausärzte, behandelnde Kardiologen oder Verwandte kontaktiert und um zusätzliche Auskunft gebeten. Alle Daten wurden von Mitarbeitern des ISAResearch Centers gesammelt und in eine zentrale Datenbank eingegeben. Alle Ereignisse wurden von einem unabhängigen und geblindeten Komitee beurteilt und klassifiziert.

### **3.7 Statistische Analyse**

Alle Analysen wurden auf der Basis des „Intention to treat“-Prinzips durchgeführt, wobei die Daten aller randomisierten Patienten auch ausgewertet wurden. Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert plus minus Standardabweichung präsentiert und mittels zweiseitigem Student's T-Test verglichen. Kategorische Daten wurden als Zahlen oder Verhältnisse in Prozent angegeben. Die Ergebnisse für ereignisfreies Überleben wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Analyse erhoben. Die Unterschiede hinsichtlich der Überlebensparameter wurden auf ihre Signifikanz geprüft und die relative Risiken assoziiert mit der Gabe von Abciximab mittels des Log-Rank Tests berechnet.

Die Heterogenität möglicher Behandlungsunterschiede in verschiedenen Untergruppen wurde untersucht, indem die Interaktion zwischen Behandlung und der

Subgruppe definierenden Variable bezüglich des primären Endpunktes analysiert wurde.

Subgruppen wurden nach folgenden Variablen definiert: medianes Alter, Geschlecht, Infarktlokalisierung, Myokardinfarkt in der Krankengeschichte, Zeitintervall zwischen Beschwerdebeginn und Krankenhausaufnahme, zwischen Studienmedikation und PPCI sowie Clopidogrel und PPCI.

Für die statistische Analyse wurde die Software S-Plus (Version 4.5, Insightful Corp, Seattle, Wash) verwendet.

Ein doppelseitiger p-Wert kleiner 0.05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patienten-Charakteristika

In die BRAVE-3-Studie wurden 800 mit einer Loading-Dosis Clopidogrel vorbehandelte Patienten eingeschlossen und entweder der Abciximab-Gruppe oder der Placebo-Gruppe zugeordnet.

Die Baseline-Charakteristika des Studienkollektivs sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Wie daraus ersichtlich, unterschieden sich beide Behandlungsgruppen dank Randomisierung nicht signifikant voneinander. So waren Alter, Frauenanteil, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Infarktlokalisierung, Killip-Klasse, Blutdruck und Herzfrequenz in beiden Populationen vergleichbar. Des Weiteren belief sich die Zeit von Schmerzbeginn bis zur Krankenhausaufnahme in der Abciximab-Gruppe auf einen Mittelwert von 210 Minuten und war somit gut vergleichbar mit dem Mittelwert der Placebo-Gruppe von 216 Minuten, was einem p-Wert von 0,68 entspricht. Ähnlich verhielten sich die Zeiten der beiden Kollektiven hinsichtlich des Intervalls zwischen Aufnahme in der Klinik und PPCI: Die Abciximab-Gruppe wies einen Mittelwert von 78 Minuten auf und die Placebo-Gruppe einen Mittelwert von 80 Minuten,  $p = 0,77$ .

Tabelle 1: Baseline Charakteristika

	<b>Abciximab (N = 401)</b>	<b>Placebo (N = 399)</b>	<b>P</b>
Alter, Jahre $\pm$ SD	62,4 $\pm$ 11,7	61,8 $\pm$ 12,2	,50
Frauen, n (%)	98 (24)	109 (27)	,35
Diabetes mellitus, n (%)	76(19)	65(16)	,32
Insulin-behandelt, n (%)	16 (4)	11 (3)	,33
Aktive Raucher, n (%)	168 (42)	162 (41)	,71
Bluthochdruck, n (%)	280 (70)	282 (71)	,79
Hypercholesterinämie, n (%)	167 (42)	177 (44)	,44
Body mass index, kg/m <sup>2</sup> $\pm$ SD	27,1 $\pm$ 3,8	27,0 $\pm$ 4,1	,74
Zeitspanne zwischen Beschwerdebeginn und Krankenhausaufnahme, min [Median (IQR)]	210 (110-420)	216 (110-468)	,68
Vorheriger Myokardinfarkt, n (%)	38 (10)	43(11)	,54
Vorausgegangene Bypassoperation, n (%)	15 (4)	8 (2)	,14
<b>Infarkt Charakteristika</b>			
<b>Infarktlokalisation, n (%)</b>			,81
Anterior	168 (42)	174 (44)	
Inferior	174 (43)	172 (43)	
Lateral	59 (15)	53 (13)	
<b>Killip Klasse, n (%)</b>			,89
I	304 (76)	307 (77)	
II	75 (19)	74 (19)	
III	15 (4)	11 (3)	
IV	7 (2)	7 (2)	
<b>Intervention, n (%)</b>			,80
Bare metal stent	193 (48)	199 (50)	
Drug eluting stent	176 (44)	174 (44)	
Ballonangioplastie	15 (4)	14 (3)	
Medikamentöse Therapie	17 (4)	12 (3)	
<b>Endgültiger TIMI-Fluss nach PPCI, n (%)</b>			,49
0	11 (3)	6 (1)	
1	4(1)	7 (2)	
2	16 (4)	18 (5)	
3	370 (92)	368 (92)	

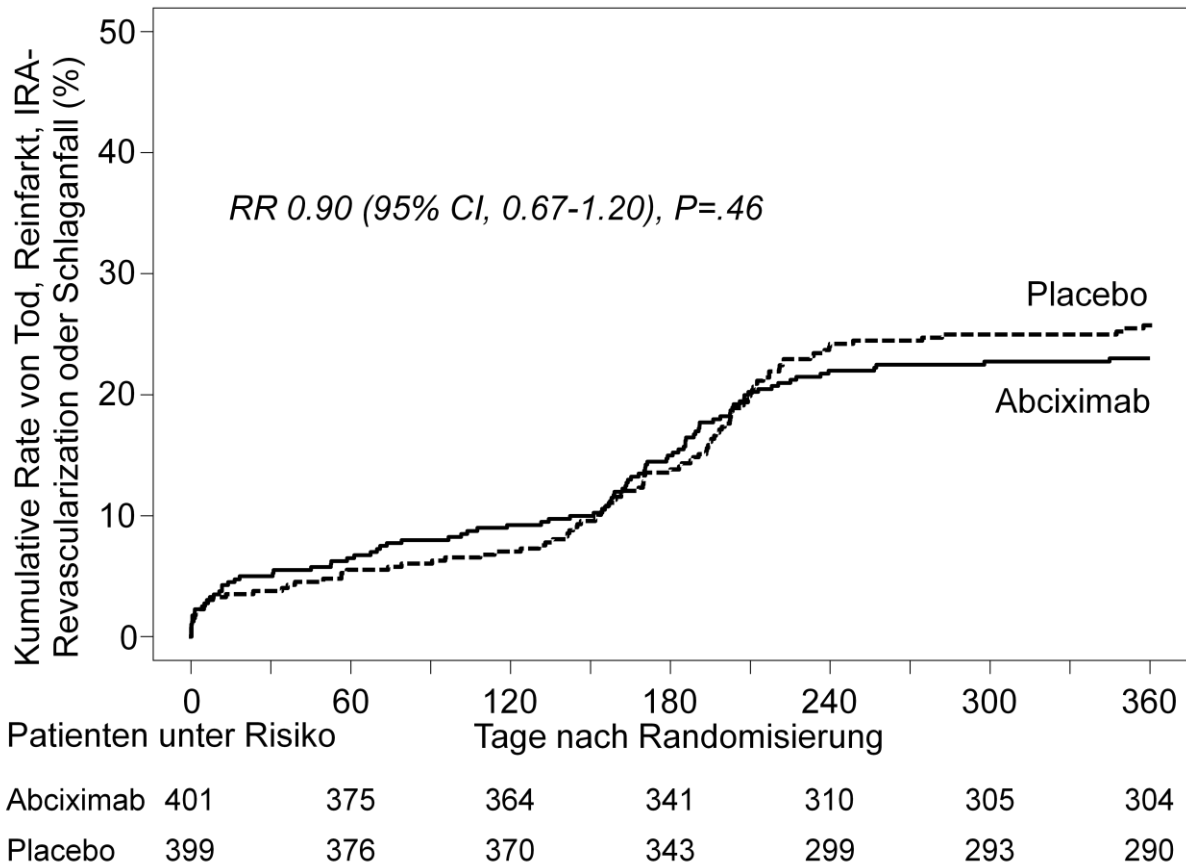
## **4.2 Klinische Ergebnisse ein Jahr nach Randomisierung**

Bei 1,6% der Studienpopulation (13 Patienten insgesamt, 6 in der Abciximab- und 7 in der Placebo-Gruppe) betrug die Follow-up Zeit weniger als die vorgesehenen 12 Monate. Diese Patienten verzeichneten einen Mittelwert des Follow-up Intervalls von 7 Monaten (Zeitraum von 6,6 bis 9,0 Monaten).

Eine Stent-Thrombose trat bei 4 Patienten (1.0%) in der Abciximab-Gruppe und bei 8 Patienten (2.0%) in der Placebo-Gruppe auf ( $p = 0,24$ ). Davon wurden 3 Stent-Thrombosen in der Abciximab-Gruppe und 5 in der Placebo-Gruppe in der Zeit zwischen 30 Tagen und 1 Jahr nach Randomisierung festgestellt.

Dreiundzwanzig Prozent ( $n = 92$ ) der Patienten der Abciximab-Gruppe und 25.7% ( $n = 102$ ) der Patienten der Placebo-Gruppe erreichten nach einem Jahr den kombinierten primären Endpunkt aus Tod jeglicher Ursache, Reinfarkt, Schlaganfall oder Infarktgefäß-Revaskularisation (Relatives Risiko [RR] 0.90, 95% Konfidenzintervall [CI] 0,67 bis 1,20,  $p = 0,46$ ). Abbildung 6 zeigt die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven in beiden Gruppen.

Abbildung 6: 12 Monate Follow-up: Kombinierte Inzidenz des primären Endpunktes



Kaplan-Meier-Kurve der kombinierten Inzidenz von Tod, Reinfarkt, Infarktgefäß-Revaskularisation oder Schlaganfall in der Abciximab- und in der Placebo-Gruppe innerhalb eines Jahres nach Randomisierung



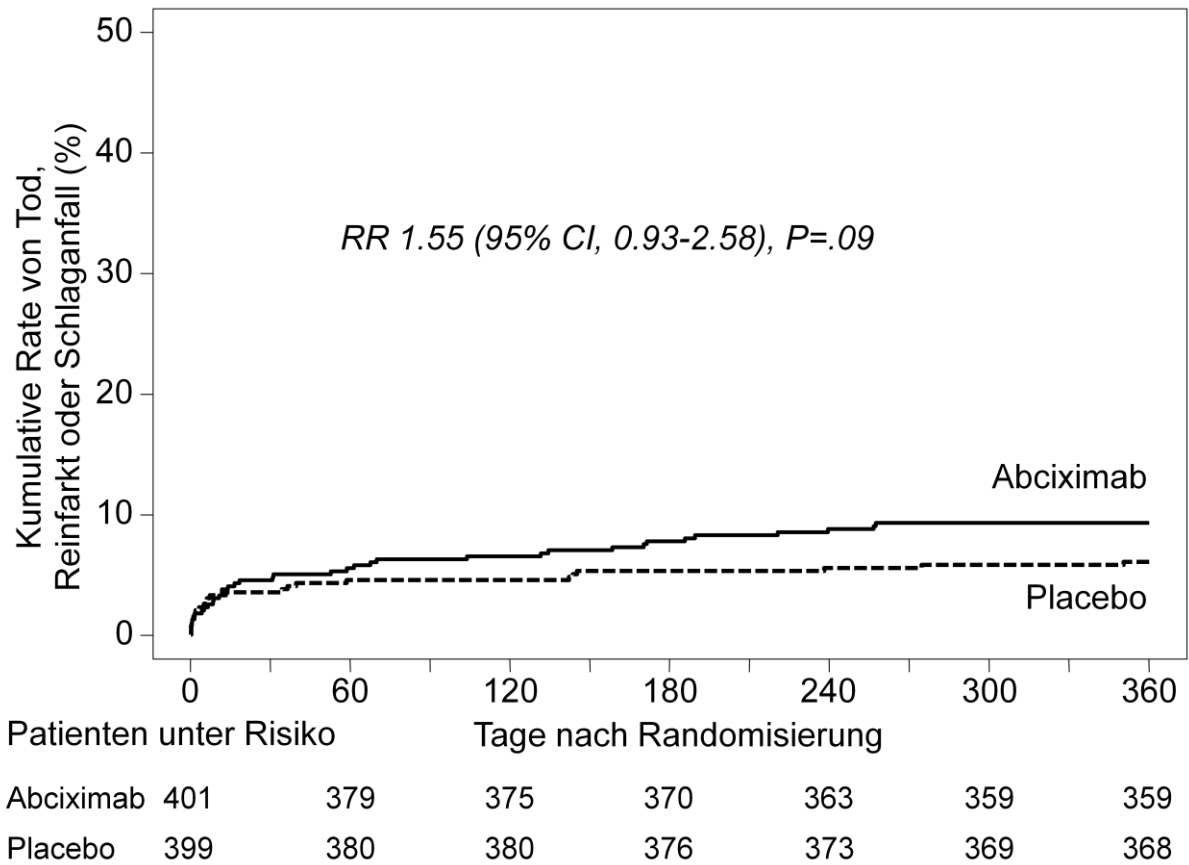
Siebenundzwanzig Patienten (6,8%) der Abciximab-Gruppe und 16 Patienten (4,0%) der Placebo-Gruppe verstarben innerhalb des ersten Jahres nach dem Studieneinschluss. Das entspricht einem relativem Risiko von 1,69 (95% CI 0,92 bis 3,12,  $p = 0,09$ ). Tod nicht-kardialer Ursache erlitten 6 mit Abciximab behandelte Patienten (1,5%) und 4 Patienten (1,0%) der Placebo-Gruppe ( $p = 0,75$ ). An einem plötzlichen Tod starben 3 Patienten (0,8%) der Abciximab-Gruppe und vier Patienten (1,0%) der Gruppe, die Placebo erhalten hatte ( $p = 0,99$ ).

Ein Schlaganfall wurde bei 3 Patienten (0,8 %), die zur Abciximab-Gruppe gehörten und bei einem Patienten (0,3%) der Placebo-Gruppe diagnostiziert (RR 3,00, 95% CI 0,35 bis 25,88,  $p = 0,32$ ).

Während des analysierten Zeitraums betrug die Häufigkeit der Reinfarkte 3,1% ( $n = 12$ ) in der Abciximab-Gruppe und 2,8% ( $n = 11$ ) in der Placebo-Gruppe, was einem relativen Risiko von 1,09 (95% CI 0,48 bis 2,48,  $p = 0,83$ ) entspricht.

Wie Abbildung 7 verdeutlicht, gab es eine Tendenz für eine erhöhte Inzidenz des kombinierten klinischen Endpunktes aus Tod, Reinfarkt oder Schlaganfall in der Abciximab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe: 9,3% ( $n = 37$ ) versus 6,0% ( $n = 24$ ), RR 1,55, 95% CI 0,93 bis 2,58,  $p = 0,09$ .

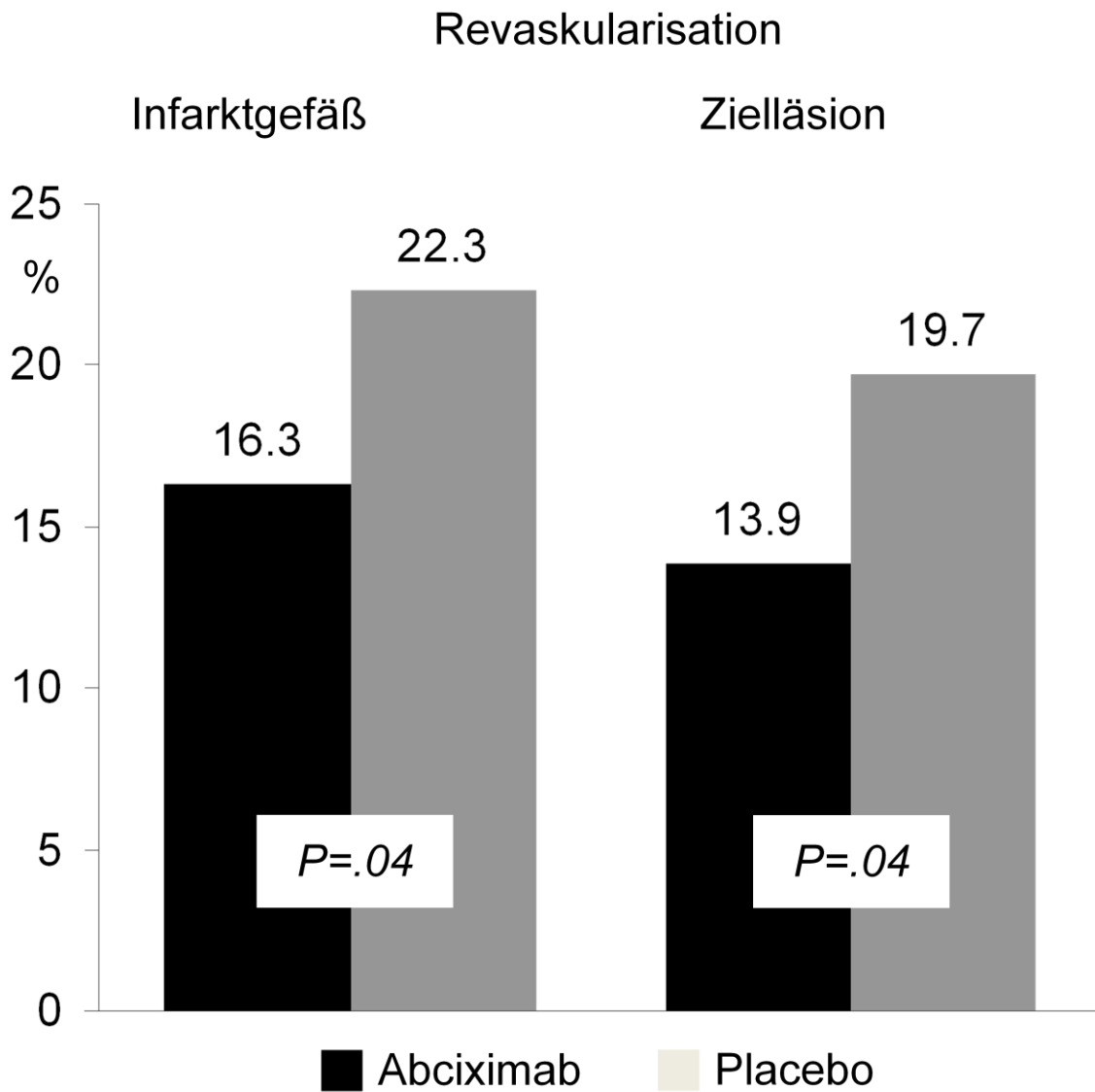
Abbildung 7: 12 Monate Follow-up: Kombinierte Inzidenz des sekundären Endpunktes



Kaplan-Meier-Kurve der kombinierten Inzidenz von Tod, Reinfarkt und Schlaganfall in der Abciximab- und in der Placebo-Gruppe

Eine Infarktgefäß-Revaskularisierung benötigten 62 der Patienten (16,3%), die Abciximab bekamen und 86 der Patienten (22,3%), die Placebo erhielten (RR 0,71, 95% CI 0,52 bis 0,98,  $p = 0,04$ ). Dieser Unterschied ergab sich durch die geringere Häufigkeit erneuter Revaskularisationsmaßnahmen der Zielläsion in der Abciximab-Gruppe – 13,9% ( $n = 53$ ) – im Vergleich zu 19,7% ( $n = 76$ ) in der mit Placebo behandelten Gruppe, (RR 0,71, 95% CI 0,49 bis 0,98,  $p = 0,04$ ). Abbildung 8 gibt diesen Sachverhalt graphisch wieder.

Abbildung 8: Infarktgefäß- und Zielläsionrevaskularisationsrate

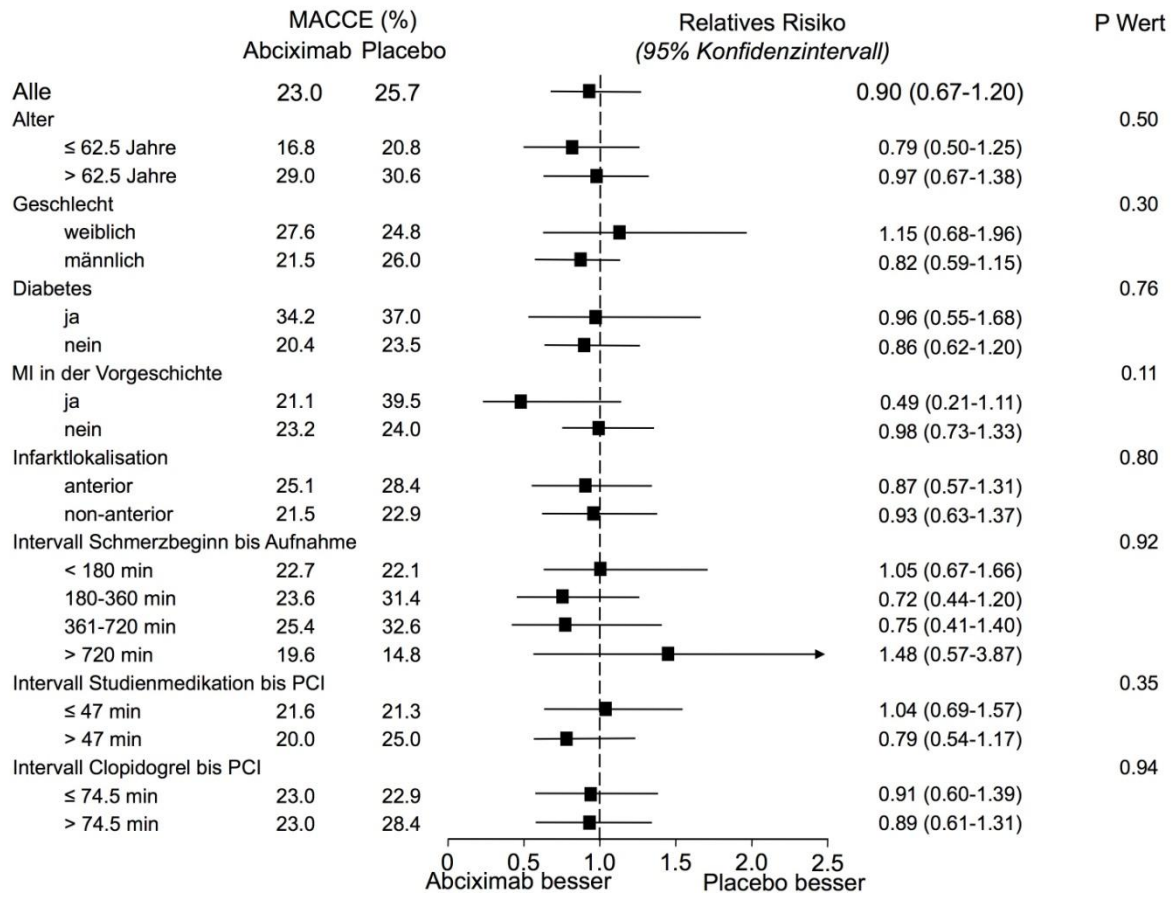


Ein-Jahres-Analyse der Infarktgefäß- und Zielläsionrevaskularisationsrate in den beiden Behandlungsgruppen

### **4.3 Untergruppenanalyse**

Das Auftreten des primären Endpunktes wurde auch in den verschiedenen Subgruppen (gebildet nach medianem Alter, Geschlecht, Infarktlokalisierung, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Zeitintervall zwischen Schmerzbeginn und Aufnahme, Studienmedikation und PPCI sowie zwischen Clopidogrel-Gabe und PPCI) analysiert. Abbildung 9 zeigt die Ein-Jahres-Inzidenz der schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären und zerebrovaskulären Ereignissen (MACCE) sowie das relative Risiko assoziiert mit der Zuteilung zur Abciximab- oder Placebo-Gruppe im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Untergruppen. In keiner der Subgruppen konnte ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der MACCE-Rate beobachtet werden. Des Weiteren zeigte sich keine signifikante Interaktion zwischen Abciximab und einer die Subgruppe definierenden Variable bezüglich des primären Endpunktes.

Abbildung 9: Subgruppenanalyse



Ein-Jahres-Inzidenz schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer oder zerebrovaskulärer Ereignisse (MACCE-major adverse cardiovascular and cerebrovascular events) und relatives Risiko in den verschiedenen Subgruppen

## 5 Diskussion

Die BRAVE-3-Studie untersuchte den Einfluss einer Abciximab-Therapie auf die szintigraphisch bestimmte Infarktgröße bei Patienten mit akutem ST-Hebungs-Myokardinfarkt und primärer Koronarintervention nach Clopidogrelvorbehandlung.

Die Studie stellte fest, dass die zusätzliche Gabe von Abciximab weder mit einer Reduktion der endgültigen Infarktgröße einhergeht, noch zu einer Verbesserung der klinischen Ergebnissen 30 Tage nach PCI führt (Mehilli et al., 2009).

Das Hauptergebnis der vorliegenden Studie ist, dass die vorausgehende Verabreichung von Abciximab als Zusatz zu einer Clopidogrel-Loading Dosis von 600 mg das Ein-Jahres-Ergebnis des Patientenkollektives nicht positiv beeinflusst. Obwohl keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsstrategien hinsichtlich thrombotischer Komplikationen (Tod, Reinfarkt, Schlaganfall) gefunden werden konnten, wurde in der Abciximab-Behandlungsgruppe ein Trend zu niedrigeren Infarktgefäß-Revaskularisationsraten beobachtet.

Einige Studien berichteten bereits über den Vorteil einer periinterventionellen Gabe von Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitoren (darunter insbesondere von Abciximab) hinsichtlich der klinischen Ergebnissen von Patienten mit ST-Hebungs-Myokardinfarkt, die sich einer primären PCI unterzogen (De Luca et al., 2005; Montalescot et al., 2007; Kammler et al., 2009; Ndrepepa et al., 2010). In einer Metaanalyse von allen randomisierten Studien, die in der Ticlopedin-Era den Effekt von Abciximab während PPCI bei STEMI untersuchten, zeigte sich eine signifikante Reduktion sowohl der 30-Tage- als auch der 6-12-Monate-Mortalität von 30% in dem mit Abciximab behandelten Patientenkollektiv (De Luca et al., 2005). Dabei wurde die Abciximab bedingte Mortalitätsreduktion vor allem durch eine erniedrigte Rate an Reinfarkten 30 Tage nach Studieneinschluss insbesondere bei Hochrisikopatienten getriggert (Neumann et al., 2000; Antoniucci et al., 2003). Allerdings sind die Vorteile der Abciximab-Verabreichung nicht konsistent in allen Studien nachweisbar (Tcheng et al., 2003; Mehran et al., 2009; Witkowski et al., 2009).

Die bisher größte Studie (2082 Patienten) zur Bewertung einer adjuvanten Therapie mit Abciximab bei der Akut-PCI des ST-Hebungs-Myokardinfarktes, die CADILLAC-Studie (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) fand ein Jahr nach der primären PCI keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Mortalitäts- und der Reinfarktinzidenz in den verschiedenen

Behandlungsgruppen (Tcheng et al., 2003).

Zweifel an den Vorteilen der Anwendung von Abciximab verstärkten sich durch die Ergebnisse der HORIZONS-AMI-Studie. Die adjuvante Therapie mit Abciximab bei mit einer Dosis von 300-600 mg Clopidogrel vorbehandelten Patienten führte nicht nur zu keiner Reduktion der Reinfarktrate, sondern war auch mit einer signifikant erhöhten Ein-Jahres-Mortalität assoziiert, verglichen mit der alternativen Behandlungsstrategie: der kombinierten Verabreichung von Bivalirudin und Clopidogrel (Mehran et al., 2009). Eine Erklärung für diese Ergebnisse ist wahrscheinlich in den niedrigeren Blutungskomplikationsraten nach Gabe von Bivalirudin zu finden (Stone et al., 2008).

Immer mehr Daten deuten darauf hin, dass der klinische Vorteil der Glykoprotein IIb/IIIa-Hemmer durch auftretende Blutungskomplikationen beeinträchtigt wird (Stone et al., 2008). Aktuelle Ergebnisse lassen vermuten, dass das relative Gewicht solcher Blutungskomplikationen bei der Festlegung der Mortalität nach PCI, selbst im Langzeitverlauf, die Bedeutung von Myokardinfarkten übersteigt (Ndrepepa et al., 2008a). Obwohl in unserer Studie die Verabreichung von Abciximab zusätzlich zur Clopidogrel-Loadingdosis zu keiner Inzidenzerhöhung schwerwiegender Blutungen (eingestuft entsprechend dem Thrombolysis in Myocardial infarction [TIMI] Graduierungssystem) führte, war die Häufigkeit, mit der leichtere Blutungen – zum Teil laut neueren Definitionen in aktuellen Studien (Steinhubl et al., 2007) als schwerwiegend betrachtet – auftraten, deutlich erhöht. Hinzu kommt, dass periinterventionelle Thrombozytopenien nur in der Abciximab-Behandlungsgruppe auftraten. Die Ergebnisse der CADILLAC-Studie wiesen darauf hin, dass periinterventionelle Thrombozytopenien mit einer zweieinhalbfach erhöhten Ein-Jahres-Mortalität verbunden sind (Nikolsky et al., 2005).

Obwohl bisherige Berichte nicht übereinstimmend waren (Tcheng et al., 2003; Ndrepepa et al., 2004; 2005; Iijima et al., 2008), zeigte die Metaanalyse von Kandzari et al. 2004, dass die Gabe von Abciximab als Zusatzmedikation während der primären PCI sowohl kurzfristig als auch im Langzeitverlauf die Notwendigkeit wiederholter Revaskularisationsmaßnahmen reduziert. Diese Reduktion war mit einem Rückgang der Ein-Jahres-Mortalität verbunden. Die Abnahme der Infarktgefäß-Revaskularisationsrate um 40 %, die in der BRAVE-3-Studie gefunden wurde, könnte möglicherweise die etwas erhöhte Ein-Jahres-Häufigkeit thrombotischer Ereignisse ausgeglichen haben. Die antirestenotische Wirkung von Abciximab wurde bereits von mehreren Studien bestätigt, insbesondere in Patientenkollektiven mit besonders hohem Restenoserisiko, wie z.B. Diabetikern (Marso et al., 1999; Mehilli et al., 2004; Lopez-Minguez et al., 2007). Die



eindruckvollste Evidenz für die Unterschiede zwischen dem kurz- und langfristigen Effekt der Therapie mit Abciximab lieferte die ISAR-REACT-2 (the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2) Studie (Kastrati et al., 2004; Ndrepepa et al., 2008b; Kammler et al., 2009). Die Verabreichung von Abciximab nach einer Vorbehandlung mit 600 mg Clopidogrel in der Untergruppe Biomarker positiver Patienten bewirkte eine signifikante Reduktion der 30-Tage-Rate schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (MACE). Dieser positive Effekt war vor allem auf eine Verringerung periinterventioneller Myokardinfarkte zurückzuführen, wohingegen sich die Vorteile der Abciximab-Gabe nach einem Jahr in der geringeren Häufigkeit neuerlicher Revaskularisationsmaßnahmen äußerten (Ndrepepa et al., 2008b). Möglicherweise spiegeln diese Ergebnisse die pleiotropen Wirkungen von Abciximab auf der Zellulärebene wider, sowie seine Interaktion nicht nur mit den Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptoren, sondern auch mit Vitronektin-Rezeptoren. Letztere befinden sich, wie oben bereits aufgeführt, auf Thrombozyten und glatten Muskelzellen. Da sie vermehrt an atheromatösen Plaques und Gefäßwandverletzungen vorkommen, wird ihre Blockade mit einer verminderten Intimahyperplasie assoziiert (Srivatsa et al., 1997; Tam et al., 1998).

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf. Sie war hinsichtlich der Evaluation von klinischen Ereignissen nicht von ausreichender Teststärke. Diese Limitation wird noch bedeutsamer bei der Interpretation von MACCE nach einem Jahr in den verschiedenen Subgruppen des Patientenkollektivs. Darüber hinaus wurden keine Hochrisikopatienten, wie z.B. solche mit einer hohen Killip-Klasse oder mit schweren Komorbiditäten, in die BRAVE-3-Studie eingeschlossen. Deshalb kann keine definitive Aussage über den zusätzlichen Effekt von Abciximab in dieser Patientengruppe getroffen werden. Schließlich sollte bei der Interpretation der BRAVE-3-Ergebnisse sowie der Evaluation ihrer möglichen Implikationen das Fehlen eines Behandlungsarms aus Bivalirudin oder Tirofiban in Betracht gezogen werden. Für beide Substanzen konnte (zusätzlich zu einer Clopidogrel-Loading-Dosis von 300-600 mg) eine Mortalitätsreduktion nachgewiesen werden (Hamm, 2009; Mehran et al., 2009).

## 6 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Studie wurde gezeigt, dass die zusätzliche Verabreichung des Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblockers Abciximab nach Vorbehandlung mit einer Aufsättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel bei Patienten mit akutem ST-Hebungs-Myokardinfarkt, die sich innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beschwerdebeginn vorstellen und einer primären perkutanen Koronarintervention unterziehen, zu keinem verbesserten klinischen Gesamtergebnis ein Jahr nach Randomisierung führt.

## 7 Zusammenfassung

### Hintergrund:

In der Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation (BRAVE)-3-Studie wurde gezeigt, dass bei Patienten mit einem akuten ST-Hebungs-Myokardinfarkt, die sich innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beschwerdebeginn vorstellen und einer primären perkutanen Koronarintervention unterziehen, die zusätzliche Gabe von Abciximab nach vorausgehender Behandlung mit 600 mg Clopidogrel nicht mit einer Reduktion der Infarktgröße assoziiert ist. Das Ziel der vorliegenden Studie war die Analyse der Ein-Jahres-Ergebnisse der BRAVE-3-Studie.

### Methoden:

Insgesamt wurden 800 Patienten mit akutem ST-Hebungs-Myokardinfarkt in diese randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie eingeschlossen. Nach Vorbehandlung mit einer Aufsättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel und vor geplanter Herzkatheteruntersuchung wurden 401 Patienten der Abciximab-Gruppe und 399 der Placebo-Gruppe zugeteilt.

### Ergebnisse:

Nach einem Jahr betrug die Inzidenz des primären Endpunktes, der Kombination aus Tod, erneutem Myokardinfarkt, Schlaganfall oder dringender Revaskularisation des Infarktgefäßes 23,0 % (92 Patienten) in der Abciximab-Gruppe versus 25,7 % (102 Patienten) in der Placebo-Gruppe, (relatives Risiko [RR] 0,90, 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,67 bis 1,20,  $p=0,46$ ). Die kombinierte Inzidenz von Tod, Reinfarkt oder Schlaganfall betrug 9,3 % in der Abciximab-Gruppe und 6,0 % in der Placebo-Gruppe (RR = 1,55, 95 % CI 0,93 bis 2,58;  $p = 0,09$ ). Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Infarktgefäß-Revaskularisationsrate bei den mit Abciximab behandelten Patienten: 16,3 % im Vergleich zu 22,3 % bei den Patienten, die Placebo bekamen (RR = 0,71, 95 % CI 0,52 bis 0,98;  $p = 0,04$ ).

### Schlussfolgerung:

Bei Patienten mit akutem ST-Hebungs-Myokardinfarkt, vorbehandelt mit 600 mg Clopidogrel, führte die zusätzliche Gabe von Abciximab zu keinen klinisch messbaren Vorteilen ein Jahr nach primärer perkutanen Koronarintervention.

## 8 Literaturverzeichnis

1996. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 348:1329-1339.

2005. Three-year duration of benefit from abciximab in patients receiving stents for acute myocardial infarction in the randomized double-blind ADMIRAL study. *Eur Heart J* 26:2520-2523.

Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Macaya C, Bass TA, Costa MA. 2007. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol* 49:1505-1516.

Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC, Jr., Alpert JS, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK. 2004. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 44:E1-E211.

Antoniucci D, Rodriguez A, Hempel A, Valenti R, Migliorini A, Vigo F, Parodi G, Fernandez-Pereira C, Moschi G, Bartorelli A, Santoro GM, Bolognese L, Colombo A. 2003. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 42:1879-1885.

Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH. 2000. 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* 102:624-629.

Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, L'Allier PL, Moussa I, Moses JW, Dangas G, Taniuchi M, Lasala JM, Holmes DR, Ellis SG, Topol EJ. 2002. Meta-analysis of

randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 39:9-14.

Bode C, Smalling RW, Berg G, Burnett C, Lorch G, Kalbfleisch JM, Chernoff R, Christie LG, Feldman RL, Seals AA, Weaver WD. 1996. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. The RAPID II Investigators. *Circulation* 94:891-898.

Boersma E. 2006. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 27:779-788.

Coller BS. 1997. GPIIb/IIIa antagonists: pathophysiologic and therapeutic insights from studies of c7E3 Fab. *Thromb Haemost* 78:730-735.

Conley PB, Delaney SM. 2003. Scientific and therapeutic insights into the role of the platelet P2Y<sub>12</sub> receptor in thrombosis. *Curr Opin Hematol* 10:333-338.

Davies MJ. 2000. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 83:361-366.

De Luca G, Navarese E, Marino P. 2009. Risk profile and benefits from Gp IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 30:2705-2713.

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

Falk E, Shah PK, Fuster V. 1995. Coronary plaque disruption. *Circulation* 92:657-671.

Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K. 2001. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 8. Auflage ed. München, Jena: Urban & Fischer .

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

Gawaz M, Seyfarth M, Muller I, Rudiger S, Pogatsa-Murray G, Wolf B, Schomig A. 2001. Comparison of effects of clopidogrel versus ticlopidine on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. Am J Cardiol 87:332-336, A339.

Geisler T, Gawaz M. 2007. Variable response to clopidogrel in patients with coronary artery disease. Semin Thromb Hemost 33:196-202.

Hamm C. 2009. Ongoing Tirofiban IN Myocardial Infarction Evaluation-2 trial. One-year results. (ACC/i2summit 2009).

Iijima R, Ndrepepa G, Mehilli J, Dirschinger J, Pache J, Seyfarth M, Schomig A, Kastrati A. 2008. Effect of abciximab on clinical and angiographic restenosis in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Am J Cardiol 101:1226-1231.

Kammler J, Kypta A, Hofmann R, Kerschner K, Grund M, Sihorsch K, Steinwender C, Lambert T, Helml W, Leisch F. 2009. TIMI 3 flow after primary angioplasty is an important predictor for outcome in patients with acute myocardial infarction. Clin Res Cardiol 98:165-170.

Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Schricke U, Neverve J, Pache J, Martinoff S, Neumann FJ, Nekolla S, Blasini R, Seyfarth M, Schwaiger M, Schomig A. 2002. Myocardial salvage after coronary stenting plus abciximab versus fibrinolysis plus abciximab in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. Lancet 359:920-925.

Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, Dirschinger J, Dotzer F, ten Berg JM, Neumann FJ, Bollwein H, Volmer C, Gawaz M, Berger PB, Schomig A. 2004. A clinical trial of

abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N Engl J Med* 350:232-238.

Keeley EC, Boura JA, Grines CL. 2003. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 361:13-20.

Lopez-Minguez JR, Nogales JM, Gonzalez R, Palanco C, Doncel J, Vaello A, Gimenez F, Morales A, Alonso R, Merchan A. 2007. Abciximab offers greater benefits to insulin-dependent diabetic patients undergoing coronary stent implantation. *Cardiovasc Revasc Med* 8:175-182.

Marso SP, Lincoff AM, Ellis SG, Bhatt DL, Tanguay JF, Kleiman NS, Hammoud T, Booth JE, Sapp SK, Topol EJ. 1999. Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus: results of the EPISTENT (Evaluation of platelet IIb/IIIa inhibitor for stenting trial) diabetic substudy. *Circulation* 100:2477-2484.

Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W, Braunwald E, Sabatine MS. 2009. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 360:354-362.

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

Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, Frungel S, Nekolla SG, Moshage W, Dotzer F, Huber K, Pache J, Dirschinger J, Seyfarth M, Martinoff S, Schwaiger M, Schomig A. 2009. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. *Circulation* 119:1933-1940.

Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Wong SC, Nikolsky E, Gambone

L, Vandertie L, Parise H, Dangas GD, Stone GW. 2009. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 374:1149-1159.

Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, Granger CB, Jolly S, Joyner CD, Rupprecht HJ, Widimsky P, Afzal R, Pogue J, Yusuf S. 2010. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 363:930-942.

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

Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, Boulenc JM, Morice MC, Maillard L, Pansieri M, Choussat R, Pinton P. 2001. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 344:1895-1903.

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

Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J, Seyfarth M, Neumann FJ, Schomig A, Kastrati A. 2008a. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *J Am Coll Cardiol* 51:690-697.

Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, ten Berg J, Bruskina O, Dotzer F, Seyfarth M, Pache J, Dirschinger J, Berger PB, Schomig A. 2008b. One-year clinical outcomes with abciximab vs. placebo in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after pre-treatment with clopidogrel: results of the ISAR-REACT 2 randomized trial. *Eur Heart J* 29:455-461.



Ndrepepa G, Kastrati A, Neumann FJ, Schmitt C, Mehilli J, Schomig A. 2004. Five-year outcome of patients with acute myocardial infarction enrolled in a randomised trial assessing the value of abciximab during coronary artery stenting. *Eur Heart J* 25:1635-1640.

Ndrepepa G, Keta D, Schulz S, Byrne RA, Mehilli J, Pache J, Seyfarth M, Schomig A, Kastrati A. 2010. Prognostic value of minimal blood flow restoration in patients with acute myocardial infarction after reperfusion therapy. *Clin Res Cardiol* 99:13-19.

Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C, Blasini R, Hadamitzky M, Mehilli J, Gawaz M, Schleaf M, Seyfarth M, Dirschinger J, Schomig A. 2000. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 35:915-921.

Nikolsky E, Sadeghi HM, Efron MB, Mehran R, Lansky AJ, Na Y, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Stuckey TD, Turco M, Carroll JD, Grines CL, Stone GW. 2005. Impact of in-hospital acquired thrombocytopenia in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 96:474-481.

Nunn CM, O'Neill WW, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, Overlie P, Donohue B, Grines L, Browne KF, Vlietstra RE, Catlin T, Grines CL. 1999. Long-term outcome after primary angioplasty: report from the primary angioplasty in myocardial infarction (PAMI-I) trial. *J Am Coll Cardiol* 33:640-646.

Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Gawaz M, Neumann FJ, Seyfarth M, Hall D, Braun S, Dirschinger J, Schomig A. 2002. Clopidogrel therapy in patients undergoing coronary stenting: value of a high-loading-dose regimen. *Catheter Cardiovasc Interv* 55:436-441.

Reimer K, Jennings R. 1979. The "wavefront phenomenon" 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* 40:633-644.

Schömig A, Kastrati A, Dirschinger J, Mehilli J, Schricke U, Pache J, Martinoff S, Neumann FJ, Schwaiger M. 2000. 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 *N Engl J Med* 343:385-391.

Schömig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, Nekolla SG, Schlotterbeck K, Schuhlen H, Pache J, Seyfarth M, Martinoff S, Benzer W, Schmitt C, Dirschinger J, Schwaiger M, Kastrati A. 2005. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA* 293:2865-2872.

Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. 1996. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 334:1084-1089.

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

Srivatsa SS, Fitzpatrick LA, Tsao PW, Reilly TM, Holmes DR, Jr., Schwartz RS, Mousa SA. 1997. Selective alpha v beta 3 integrin blockade potently limits neointimal hyperplasia and lumen stenosis following deep coronary arterial stent injury: evidence for the functional importance of integrin alpha v beta 3 and osteopontin expression during neointima formation. *Cardiovasc Res* 36:408-428.

Steinhubl SR, Kastrati A, Berger PB. 2007. Variation in the definitions of bleeding in clinical trials of patients with acute coronary syndromes and undergoing percutaneous coronary interventions and its impact on the apparent safety of antithrombotic drugs. *Am Heart J* 154:3-11.

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. 2008. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 358:2218-2230.

Tam SH, Sassoli PM, Jordan RE, Nakada MT. 1998. Abciximab (ReoPro, chimeric 7E3 Fab) demonstrates equivalent affinity and functional blockade of glycoprotein IIb/IIIa and alpha(v)beta3 integrins. *Circulation* 98:1085-1091.

Tcheng JE, Kandzari DE, Grines CL, Cox DA, Efron MB, Garcia E, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Fahy M, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW. 2003. Benefits and risks of abciximab use in primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *Circulation* 108:1316-1323.

van de Loo A, Bode Ch. Akute koronare Syndrome. In: *Innere Medizin*. Classen M, Diehl V, Kochsiek K (Hrsg.), Urban & Fischer, München, Jena, 2004, 5. Auflage, 242-252.

von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schoemig E, Kastrati A, Schoemig A. 2005. Absorption, Metabolization and Antiplatelet Effects of 300-, 600-, and 900-mg Loading Doses of Clopidogrel. Results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation*.

Weidinger F, Frick M. 2000. Mechanismen und Bedeutung der Endothelfunktion bei koronarer Herzkrankheit. *Journal für Kardiologie* 7 (1):2-8.

Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar F, Suryapranata H. 2000. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 21:823-831.

Witkowski A, Maciejewski P, Wasek W, Malek LA, Niewada M, Kaminski B, Drzewiecki J, Kosmider M, Kubica J, Ruzyllo W, Peruga JZ, Dudek D, Opolski G, Dobrzycki S, Gil RJ. 2009. Influence of different antiplatelet treatment regimens for primary percutaneous coronary intervention on all-cause mortality. *Eur Heart J* 30:1736-1743.

Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, van 't Hof AW, Suryapranata H. 1999. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 341:1413-1419.

## 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 herzlich bedanken.

Bei Frau Professor Dr. med. Julinda Mehilli und Frau Dr. med. Stefanie Schulz, möchte ich mich für die engagierte Betreuung und lehrreiche wissenschaftliche Begleitung sowie für die Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit ganz besonders und herzlich bedanken.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der ISAResearch-Teams danke ich für ihre freundliche und hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung dieser Studie.