

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Der Einsatz von
Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten**

**bei akuten Koronarsyndromen. Teil
1: Behandlung der instabilen Angina
(UA) und des**

Nicht-ST-Hebungsinfarktes (NSTEMI)

Huber K, Geppert A, Hief C

Jarai R, Jordanova N, Wenzel C

Wojta J

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2003; 10

(12), 554-560

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Der Einsatz von Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten bei akuten Koronarsyndromen

Teil 1: Behandlung der instabilen Angina (UA) und des Nicht-ST-Hebungsinfarktes (NSTEMI)

K. Huber¹, C. Wenzel¹, R. Jarai¹, N. Jordanova¹, C. Hief¹, A. Geppert¹, J. Wojta²

Kurzfassung: Die vorliegende Arbeit beschreibt die pharmakologischen Unterschiede der drei kommerziell erhältlichen GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban sowie die Nützlichkeit dieser Substanzen bei Patienten mit instabiler Angina/Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt anhand der wichtigsten klinischen Studien der letzten Jahre. GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Blocker sollten nur bei Mittel- und Hochrisikopatienten zum Einsatz kommen, wenn eine rasche Koronarintervention vorgesehen ist. Bei rein konservativer Therapie sind sie von nur geringem Wert. Bei diesen Patienten sind für den „Upstream“-Gebrauch Eptifibatid oder Tirofiban bestens etabliert und als Klasse-I-Indikation in den neuesten internationalen Richtlinien dokumentiert. Wenn die Verwendung von GP-IIb/IIIa-Blockern aber erst im Katheterlabor erfolgt, scheint Abciximab das Mittel der Wahl zu sein. In der einzigen interventionellen Vergleichsstudie war Abciximab Tirofiban bei Hoch-

risikopatienten bis zu 6 Monaten signifikant überlegen. Bei instabilen Diabetikern scheint hingegen die Anwendung jedes der genannten GP-IIb/IIIa-Blocker von Vorteil zu sein und dazu beizutragen, zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren, wenn eine interventionelle Vorgangsweise nicht möglich ist.

Glycoprotein IIb/IIIa Receptor-Antagonists in Acute Coronary Syndroms: Part I: Treatment of Unstable Angina (UA) and Non ST-Elevation Myocardial Infarction. Abstract: The paper describes the pharmacologic differences of the three commercially available GP IIb/IIIa-receptor antagonists abciximab, eptifibatide, and tirofiban as well as the usefulness of these substances based on the most important clinical trials in patients with unstable angina/non ST elevation myocardial infarction published during the last years. GP IIb/IIIa-receptor antagonists

should only be used in medium- and high-risk patients in whom percutaneous coronary intervention techniques are planned within short time from onset of symptoms. In a strict conservative approach these substances are of less value. In these patients the „upstream“-use of tirofiban or eptifibatide is established and documented as class I indication in recent international guidelines. When the use of GP IIb/IIIa-receptor antagonists is restricted to the cath lab, abciximab has been tested to be the agent of choice. The only head-to-head interventional comparison trial exhibited a significant benefit of abciximab versus tirofiban in high-risk patients up to 6 months. In unstable diabetic patients who are not eligible for interventional therapy the use of any GP IIb/IIIa-receptor antagonist in addition to aspirin, LMW-heparin, clopidogrel and antanginous treatment might be of benefit and help to reduce adverse events. **J Kardiologie 2003; 10: 554–60.**

■ Einleitung

In der Frühphase der Thrombusbildung nach Plaqueruptur kommt aktivierten Thrombozyten eine besondere Bedeutung zu [1, 2]. Aspirin und andere Plättchenfunktionshemmer können die Thrombozytenaktivierung, die durch verschiedene Stimuli getriggert wird (z. B. ADP, Thrombin, Kollagen, Thromboxan etc.), aber nur teilweise blockieren. Die Glykoprotein (GP)-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten hemmen hingegen die gemeinsame Endstrecke der Thrombozytenaktivierung (die Expression und Aktivierung von GP-IIb/IIIa-Rezeptoren an der Oberfläche der Thrombozyten) und stellen somit ein neues, hocheffektives Wirkprinzip dar (Abb. 1).

Der studienüberprüfte Einsatz von GP-IIb/IIIa-Blockern erfolgte mittlerweile an über 50.000 Patienten mit akuten Koronarsyndromen unterschiedlicher Ausprägung. Entsprechend haben sich die ursprünglichen Erwartungen an diese Medikamentengruppe und die dazugehörigen Substanzen teilweise gefestigt, sie wurden in internationale Behandlungsrichtlinien aufgenommen. Teilweise wurden die Erwartungen an die Substanzgruppe aber nicht erfüllt. Auch wenn bisher nicht alle offenen Fragen restlos geklärt werden konnten, ist es Zeit für eine Bestandsaufnahme.

■ Charakteristika von GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten

Die Wirkung der GP-IIb/IIIa-Antagonisten beruht auf einer Hemmung der GP-IIb/IIIa-Rezeptoren, die bei aktivierten

Thrombozyten an der Zelloberfläche exprimiert werden (40.000–80.000 pro aktiviertem Thrombozyt) und für die Vermittlung der Thrombozytenaggregation, unter der Mitwirkung von bivalenten Fibrinogen-Molekülen als Liganden, zuständig sind [3]. Sie sind somit in der Lage, eine annähernd komplette Hemmung der Thrombozytenaktivierung und -aggregation hervorzurufen.

Man kann zwischen GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antikörpern (z. B. c7E3 Fab = Abciximab; Reopro®), synthetischen Peptiden (Eptifibatid; Integrilin®) und „non-peptide“-Mimetika (= Peptidomimetika; z.B. Tirofiban; Aggrastat®) mit antagonistischer Wirkung gegenüber dem GP-IIb/IIIa-Rezeptor unterscheiden. Beim Antikörper handelt es sich um ein chimerisches Fab-Fragment mit nur geringer immunogener Wirkung, welches aus einer konstanten humanen Region und einem variablen murinen Anteil zusammengesetzt ist und eine komplette (allerdings nicht vollständig irreversible) Hemmung der

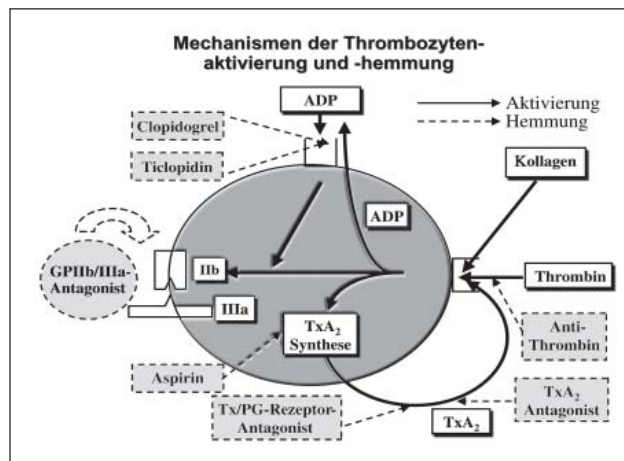


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Wirkung von Inhibitoren der Thrombozytenfunktionsaktivierung und der Thrombozytenaggregation

Von der ¹3. Medizinischen Abteilung (Kardiologie), Wilhelminenspital und der ²Universitätsklinik für Innere Medizin II (Kardiologie), Wien

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Kurt Huber, 3. Medizinische Abteilung (Kardiologie), Wilhelminenspital, Montleartstraße 37, A-1171 Wien; E-Mail: kurt.huber@univie.ac.at

Thrombozyten hervorruft. Dadurch bedingt, hält die thrombozytenhemmende Wirkung nach Abciximab-Gabe in abgeschwächter Form über zwei bis drei weitere Tage nach Absetzen der Infusion an. Als zusätzlicher Vorteil von Abciximab im Sinne einer günstigen Beeinflussung antiatherosklerotischer Mechanismen wird dessen Einfluß auf den MAC-1-Rezeptor und auf den Vitronektin-Rezeptor gesehen [4, 5]. Demgegenüber beruht die Wirkung der synthetischen Peptide und Peptidomimetika auf einer Homologie zur Arg-Gly-Asp-Sequenz des Fibrinogen-Moleküles, die für die Bindung an den GP-IIb/IIIa-Rezeptor verantwortlich ist, und damit auf einer hochselektiven Wirkung auf den GP-IIb/IIIa-Rezeptor. Synthetische Peptide und Peptidomimetika hemmen Thrombozyten kompetitiv und werden relativ rasch aus der Zirkulation eliminiert, wodurch ihre rezeptorblockierende Wirkung nur temporär ist (Wirkverlust nach Absetzen der Substanz schon nach wenigen Stunden). Die pharmakologischen Eigenschaften der unterschiedlichen GP-IIb/IIIa-Blocker sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

■ Primär medikamentöser (konservativer) Einsatz von GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Blockern bei instabiler Angina/NSTEMI

In der PURSUIT-Studie wurde die Wirkung des zyklischen KGD-Hepapeptides Eptifibatid an 10.948 Patienten mit instabiler Angina pectoris unter Verwendung zweier Dosisschemata gegenüber Placebo untersucht [6]. Mit dem Dosisschema 180 g/kg Bolus gefolgt von 2 g/kg/min wurde eine signifikante Senkung der Inzidenz des kombinierten Endpunktes Tod oder Myokardinfarkt nach 30 Tagen gegenüber Placebo erreicht (Placebo: 15,7 %, Eptifibatid: 14,2 %). Dies entspricht einer Verhinderung von 15 Ereignissen (Tod oder Myokardinfarkt) je 1000 behandelter Patienten. 15 % der Patienten wurden innerhalb von 72 Stunden ab Therapiebeginn einer koronaren Intervention unterzogen.

Die primären Endpunkte der PRISM-Studie (3232 Patienten) waren die kombinierten Endpunkte Tod, Myokardinfarkt sowie therapierefraktäre Angina nach 2 und 30 Tagen [7]. Die Patienten erhielten entweder Aspirin plus eine 48stündige Infusion mit Heparin (Placebo) oder Tirofiban. Der Vorteil von Tirofiban gegenüber Placebo (Aspirin plus Heparin) war nur in der Frühphase der Studie signifikant (Placebo: 5,6 %; Tirofiban: 3,8 %) und nach 30 Tagen (zusätzlicher Endpunkt: neuerliche Zuweisung wegen instabiler Angina) nur mehr tendenziell erkennbar (Placebo: 17,1 %; Tirofiban: 15,9 %).

Bei der PRISM-PLUS-Studie [8] (1915 Patienten) wurden auch Katheter-Revaskularisationsmaßnahmen in die Studie einbezogen (in 30 % der Fälle). Der kombinierte Endpunkt der Studie bestand aus Tod, Myokardinfarkt und therapierefraktärer Angina nach 7 Tagen. Drei Studienarme wurden untersucht: Tirofiban als Monotherapie (wurde frühzeitig abgebrochen wegen erhöhter Todesfälle), Heparin als Monotherapie oder Tirofiban + Heparin in Kombination. Nach 48stündiger Infusion wurde in 90 % der Fälle eine diagnostische Koronarangiographie durchgeführt. Die Tirofiban + Heparin-Gruppe zeigte nach 7 Tagen (12,9 % vs. 17,9 %; $p = 0,004$), nach 30 Tagen (18,5 % vs. 22,3 %; $p = 0,03$) sowie nach 6 Monaten (27,7 % vs. 32,1 %; $p = 0,02$) einen sig-

nifikanten Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe (Heparin alleine).

In der kanadischen Lamifiban-Studie wurde der GP-IIb/IIIa-Blocker Lamifiban untersucht [9]. Insgesamt wurden 365 Patienten randomisiert und erhielten entweder Placebo oder 4 verschiedene Dosierungen von Lamifiban (1, 2, 4, oder 5 g/min als Infusion) über 72–120 Stunden. Aspirin-Basistherapie war Standard, Heparin konnte individuell gegeben und dosiert werden. Primärer Endpunkt war eine Kombination von Tod, Myokardinfarkt und akuter Revaskularisierung nach 30 Tagen. Die Auswertung der kombinierten Daten der Lamifiban-Gruppen zeigte gegenüber Placebo eine deutliche Risikoreduktion nach 30 Tagen (Placebo: 8,1 %; Lamifiban: 3,3 %).

In der PARAGON-A-Studie wurden insgesamt 2282 Patienten mit instabiler Angina oder Nicht-Q-Myokardinfarkt in eine Kontrollgruppe (Aspirin und Heparin) und in Lamifiban-Gruppen (1 g/min oder 5 g/min) mit oder ohne Heparin randomisiert [10]. Lamifiban zeigte gegenüber der Kontrollgruppe nach 30 Tagen keinen signifikanten Vorteil ($p = 0,668$). Eine Ausnahme bildete jene Gruppe von Patienten, die frühzeitig einer koronaren Intervention unterzogen wurden ($n = 306$). Bei diesen Patienten waren die primären Studienendpunkte (Tod, Myokardinfarkt) in der Niedrig-Dosis-Lamifibangruppe geringer (6,8 %) als in der Kontrollgruppe (15,8 %). Nach 6 Monaten konnte nur für die Niedrig-Dosis-Lamifibangruppe ein Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe gezeigt werden (13,7 % vs. 17,9 %; $p = 0,027$). Die Blutungsraten waren vergleichbar.

PARAGON-B untersuchte in der Folge, ob eine Titration der Lamifiban-Konzentration bis zum optimalen Ziel-Plasmaspiegel den Behandlungseffekt maximieren würde [11]. Es wurden 5225 Patienten randomisiert und mit einer Bolusgabe plus einer 72-Stunden-Lamifiban-Infusion vs. Placebo behandelt. Die Lamifiban-Dosis wurde an die Nierenfunktion angepaßt (wegen der überwiegenden renalen Ausscheidung dieser Substanz). Aspirin und Heparin waren die Begleitsubstanzen. Trotz optimaler Dosisadjustierung konnten für Lamifiban keine signifikanten Effekte auf die 30-Tages-Mortalität nachgewiesen werden: Der kombinierte Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt, wiederkehrende Ischämie) wurde im Lamifiban-Arm in 11,8 % und im Placebo-Arm in 12,8 % nachgewiesen [12]. Es wird angenommen, daß 30 % der Patienten trotz entsprechender Dosisadjustierung mit ihrer Lamifiban-Konzentration

Tabelle 1: Eigenschaften intravenöser GP-IIb/IIIa-Blocker

	Abciximab	Eptifibatid	Lamifiban	Tirofiban
Chemische Natur	Antikörper	Peptid	Peptidomimetikum	Peptidomimetikum
Größe	Groß (ca. 48k Da)	Klein (<1 kDa)	Klein (< 1 kDa)	Klein (< 1 kDa)
Beginn der Plättchenhemmung	Schnell	Schnell	Schnell	Schnell
Reversibilität der Plättchenhemmung	Langsam	Schnell	Schnell	Schnell
Bindung an Integrine	Ja	Nein	Nein	Nein
Antikörperproduktion	Ja	Nein	Nein	Nein

nicht auf Dauer (72 Stunden) im therapeutischen Zielbereich lagen und daß eine bessere Überprüfung der individuellen Plasmakonzentration und entsprechende Nachadjustierung der Dosis zu einem besseren Ergebnis geführt hätten [13].

In der GUSTO IV-ACS-Studie wurde erstmals Abciximab in der primär medikamentös-konservativen Behandlungsstrategie getestet. Anders als in den Studien mit den niedermolekularen Substanzen, wurden in GUSTO IV-ACS keine frühzeitigen Interventionen durchgeführt [14]. In die Studie wurden 7800 Patienten eingeschlossen. Zwar galten entweder positives Troponin und/oder Ischämiezeichen im EKG als Einschlussgrund, dafür wurde bereits nach nur kurzer Schmerzdauer (5 Minuten) eingeschlossen. Patienten, bei denen eine rasche Katheterintervention aus klinischen Gründen absehbar war, durften nicht eingeschlossen werden. Es wurde in drei Studienarme, Placebo oder 24 oder 48 Stunden Abciximab, randomisiert. Für die Abciximab-Gruppen gab es nach 30 Tagen keinen Vorteil gegenüber Placebo (Tod oder Myokardinfarkt; Placebo: 8,0 %, 24 Std. Abciximab: 8,2 %, 48 Std. Abciximab: 9,1 %). Mögliche Erklärungen für diese Negativstudie (im Hinblick auf den primären Endpunkt) sind unter anderen die geringe Ereignisrate unter Placebo (diese lag in den meisten Studien mit ACS-Patienten bei 11–12 %), wodurch ein Effekt unter Abciximab weniger deutlich zur Darstellung kommen mußte, ferner die Selektion einer inhomogenen Patientengruppe mit teilweise geringem Risiko, keine optimale Plättcheninhibition (< 80 %) unter der Dauertherapie mit Abciximab sowie möglicherweise auch eine höhere Komplikationsrate unter längerdauernder Therapie mit Abciximab. Trotz des insgesamt fehlenden Effektes schien die Subgruppe der Diabetiker hochsignifikant von der Therapie mit Abciximab zu profitieren [15].

Kürzlich wurden die 1-Jahres-Ergebnisse der GUSTO IV-ACS-Studie publiziert [16]. Die durchschnittliche Mortalität über alle Gruppen hinweg betrug 8,3 %. Sie betrug 7,8 % in der Placebogruppe, 8,2 % in der 24-Std.-Abciximab-Gruppe und 9,0 % in der 48-Std.-Abciximab-Gruppe und war somit statistisch nicht unterschiedlich. Patienten mit negativem Troponin oder mit erhöhten Spiegeln an C-reaktivem Protein hatten nach 48 Stunden Therapie mit Abciximab signifikant höhere Mortalitätswerte als mit Placebo: 8,5 % vs. 5,8 % bei Patienten mit negativem Troponin ($p < 0,02$) und 16,3 % vs. 12,1 % bei Patienten mit erhöhtem C-reaktivem Protein ($p < 0,04$).

Die Absicht all dieser Studien war es, durch den Einsatz der GP-IIb/IIIa-Blocker bei Patienten mit instabiler Angina/Enzyminfarkt (unstable angina/non ST elevation myocardial infarction; UA/NSTEMI) akute koronarthrombotische Ereignisse (Koronartod, Infarkt, wiederkehrende Ischämie bzw. akute Revaskularisationen) vor allem durch die medikamentöse Behandlung signifikant zu reduzieren. Die Patienten-Gruppen waren insgesamt sehr inhomogen und wiesen unterschiedliche Schweregrade der instabilen Angina mit unterschiedlich schwerem natürlichem Verlauf auf. Dementsprechend wurden in den beiden größeren Studien (PURSUIT, PRISM PLUS) 15 bzw. 30 % der Patienten frühzeitig (innerhalb von 72 Stunden) einer zusätzlichen Koronarintervention (PCI ± Stent) unterzogen. Die positiven Ergebnisse dieser beiden Studien scheinen daher stark von den großen Subgruppen mit zusätzlicher früher koronarer Intervention abzuhängen. In der Betrachtung der jeweiligen Subgruppen (mit und ohne frühe Intervention) kommt dies klar zur Darstellung (Abb. 2).

In einer Metaanalyse von 6 Studien (PRISM, PRISM PLUS, PURSUIT, PARAGON-A, PARAGON-B, GUSTO IV) [17] konnte im Gegensatz zu den Einzelstudien für die mit GP-IIb/IIIa-Blockern vornehmlich konservativ-medikamentös behandelten Patienten ein signifikanter Vorteil gegenüber Placebotherapie nachgewiesen werden. Das relative Risiko, die Endpunkte Tod oder Infarkt zu erleiden, wurde unter GP-IIb/IIIa-Blockade nach 5 Tagen um 16 % ($p = 0,0003$) und nach 30 Tagen um 9 % ($p = 0,015$) signifikant reduziert. Diese 9%ige relative Risikoreduktion entspricht einer absoluten Risikoreduktion von nur 1 %. Demgegenüber steht eine Steigerung des absoluten Risikos, eine schwere Blutungskomplikation zu erleiden, von ebenfalls 1 % (75 relativ %). GP-IIb/IIIa-Blocker sollten daher auch nach den Ergebnissen dieser Metaanalyse nicht bei Patienten zum Einsatz kommen, bei denen keine frühe Revaskularisation vorgesehen ist.

Die Metaanalyse von Boersma und Mitarbeitern erlaubt weitere interessante Einblicke: Während vor allem Männer von der Therapie mit GP-IIb/IIIa-Blockern profitierten, war das Ergebnis für Frauen mit/ohne GP-IIb/IIIa-Blockade nicht unterschiedlich. Das könnte darauf zurückzuführen sein, daß Frauen verhältnismäßig häufig in den Niedrigrisikogruppen anzutreffen sind, die weniger von einer GP-IIb/IIIa-Blocker-Therapie profitieren [18].

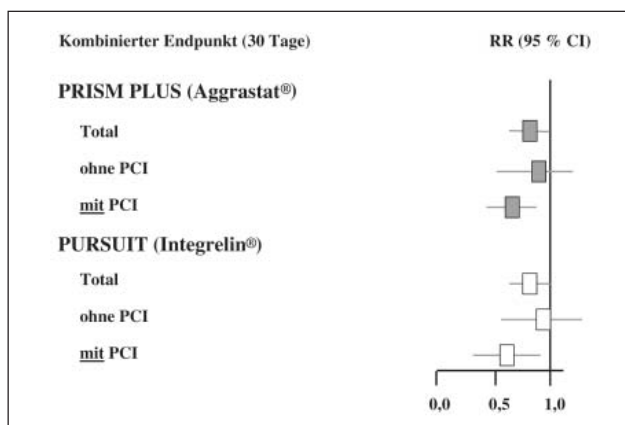


Abbildung 2: Odds-Ratios für frühinvasives vs. konservatives Vorgehen bei Patienten mit instabiler Angina/Nicht-ST-Hebungs-Infarkt unter GP-IIb/IIIa-Blocker-Therapie. CI = confidence interval; PCI = percutaneous coronary intervention

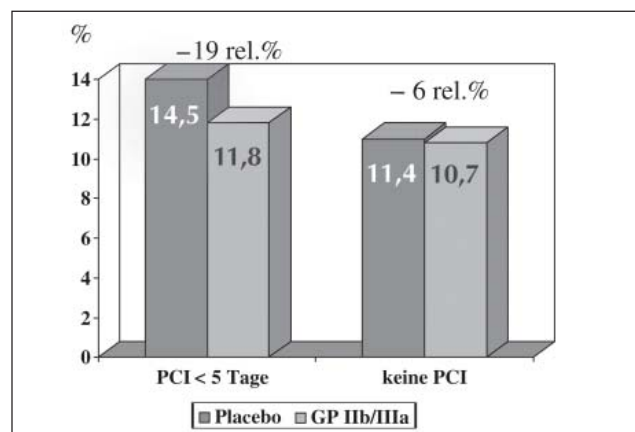


Abbildung 3: Mortalität oder Myokardinfarkt nach 30 Tagen bei Patienten mit instabiler Angina/Nicht-ST-Hebungs-Infarkt unter GP-IIb/IIIa-Blocker-Therapie in Abhängigkeit von frühinvasivem vs. konservativem Vorgehen. PCI = percutaneous coronary intervention. Mod. nach [17].

Ähnlich wie in den beschriebenen Einzelstudien (PURSUIT, PRISM-PLUS) war der nachgewiesene Benefit in der Metaanalyse ausschließlich auf die Wirkung von GP-IIb/IIIa-Blockern entweder bei Patienten zurückzuführen, die in den ersten 5 Tagen einer PCI zugeführt werden (Abb. 3), oder bei Hochrisikopatienten mit positivem Troponin nachweisbar (Abb. 4). Wie bereits bekannt, sprachen Männer und Frauen mit positivem Troponin gleich gut auf die Anwendung von GP-IIb/IIIa-Blockern an [19].

In einer anderen Metaanalyse derselben 6 Studien kamen Roffi und Mitarbeiter zum Schluß, daß der Benefit einer GP-IIb/IIIa-Blockade in erster Linie auf die Hochrisikosubgruppe der Diabetiker beschränkt ist (Abb. 5) [15]. Die Bedeutung der GP-IIb/IIIa-Blockade bei Diabetikern wurde erst kürzlich von Huber und Mitarbeitern in einem Übersichtsartikel beschrieben [20].

■ Invasives Management von stabilen und instabilen Patienten (instabile Angina/NSTEMI) mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) unter GP-IIb/IIIa-Blockade

Abciximab war der erste GP-IIb/IIIa-Antagonist, der bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und geplanter oder dringlich erforderlicher PCI in prospektiven, randomisierten Studien untersucht wurde [21–25]. Entsprechend liegen über diese Substanz als Adjuvans bei Katheterinterventionen auch die am besten abgesicherten Ergebnisse vor. In den Abciximab-Studien erhielten alle Patienten eine Basistherapie mit Aspirin und Standard-Heparin zusätzlich zur Studienmedikation. Die empfohlene Dosis von Abciximab war dabei 0,25 mg/kg Bolus gefolgt von einer 12stündigen Dauerinfusion mit 0,125 g/kg/min (maximal 10 g/min).

Die Auswertung der EPIC-Studie an überwiegend Hochrisikopatienten zeigte eine 35%ige Risikoreduktion der Abciximab (Bolus plus Infusion)-behandelten Patienten gegenüber Placebo hinsichtlich der kombinierten Endpunkte Tod, Myokardinfarkt und Revaskularisation nach 30 Tagen [23, 26]. Dieser Effekt war auch nach drei Jahren noch nachweisbar. Patienten, die mittels Bolus alleine behandelt wurden, profitierten nicht von der Abciximab-Gabe.

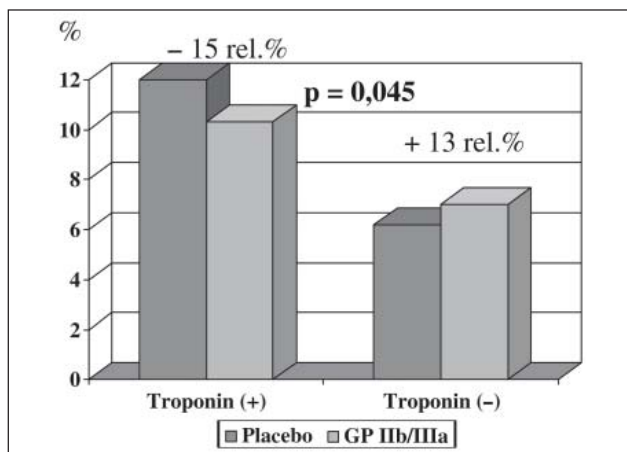


Abbildung 4: Mortalität oder Myokardinfarkt nach 30 Tagen bei Patienten mit instabiler Angina/Nicht-ST-Hebungs-Infarkt unter GP-IIb/IIIa-Blocker-Therapie in Abhängigkeit von positiven oder negativen Troponinwerten. PCI = percutaneous coronary intervention. Mod. nach [17].

In der EPILOG-Studie (2792 Patienten mit niedrigerem Risiko als EPIC) reduzierte eine Abciximab-Therapie die kombinierten Endpunkte Tod, Myokardinfarkt und Revaskularisation nach 30 Tagen und 6 Monaten signifikant (11,7 % vs. 5,2 %; $p < 0,001$) [24]. Der Effekt war auch nach einem Jahr noch nachweisbar [24]. Die in EPIC noch berichtete hohe Blutungskomplikationsrate wurde durch Verminderung der begleitenden Heparindosis drastisch reduziert.

Die CAPTURE-Studie (1265 Patienten) überprüfte den Effekt einer Abciximab-Behandlung bei Patienten mit therapierefraktärer Angina pectoris, die danach einer PCI unterzogen wurden [25]. Abciximab wurde bis maximal 1 Stunde nach der Intervention verabreicht. In der Abciximab-behandelten Gruppe kam es nach 30 Tagen zu einer signifikanten Reduktion der kombinierten Endpunkte (Tod, Myokardinfarkt, akute Intervention) gegenüber Placebo (11,3 % vs. 15,9 %; $p < 0,012$). Tod und Myokardinfarkt waren in der Hochrisikogruppe der Troponin-positiven Patienten auch noch nach 6 Monaten signifikant reduziert (23,9 % vs. 9,5 %; $p = 0,002$). Dies weist auf den Troponinstatus als wesentliches Mittel zur Indikationsstellung der Abciximab-Anwendung hin [27].

Obwohl in diesen frühen Studien die Durchführung einer zusätzlichen Stentimplantation noch nicht routinemäßig vorgesehen war, wurden bereits damals in ca. 10–15 % der Fälle Stentimplantationen durchgeführt, um ein optimales Interventionsergebnis zu erzielen. Um die Wertigkeit einer Abciximab-Therapie bei koronarer Stentimplantation zu überprüfen (eine Stentimplantation wird heute routinemäßig in bis zu 80 % aller PCIs bei instabiler Angina pectoris zur Therapieoptimierung eingesetzt), wurde die EPISTENT-Studie (2399 Patienten) durchgeführt [28]. Die Patienten wurden dabei in drei Gruppen eingeteilt: Stent + Placebo, Stent + Abciximab, PTCA + Abciximab. Die Basistherapie (Aspirin in der PTCA-Gruppe bzw. Aspirin + Tiklopidin in den Stentgruppen) entsprach den Standardkriterien. Als primärer Endpunkt wurde eine Kombination aus Tod, Myokardinfarkt und Notfallsrevaskularisation nach 30 Tagen gewählt. 10,8 % der Patienten der Stent + Placebo-Gruppe, aber nur 5,3 % der Stent + Abciximab-Gruppe ($p < 0,001$) und 6,9 % der PTCA + Abciximab-Gruppe ($p < 0,007$) entwickelten diesen kombinierten Endpunkt. Die Patientengruppe der Diabetiker profitierte

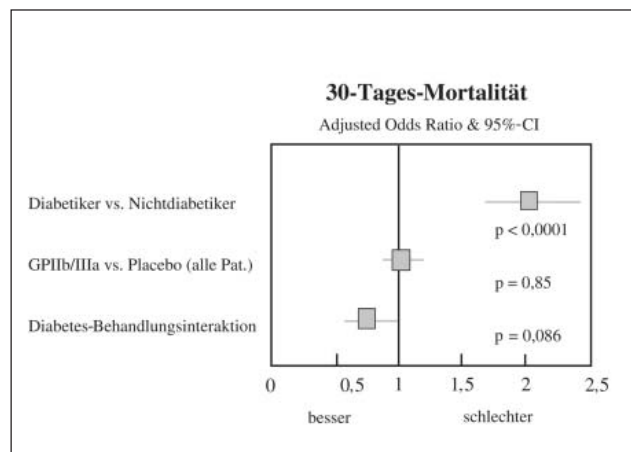


Abbildung 5: Einfluß von Diabetes und Behandlungsstrategie sowie Behandlungsinteraktion auf die 30-Tages-Mortalität. CI = confidence interval. Mod. nach [15].

tierte in besonders hohem Maße von der zusätzlichen Verwendung von Abciximab [29]. Schwere Blutungskomplikationen waren in den Studiengruppen nicht signifikant unterschiedlich (2,2 %, 1,5 %, 1,4 %). Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, daß Abciximab sowohl die 30-Tages-Ergebnisse der Stentimplantation als auch jene der reinen Ballon-Dilatation signifikant verbessert.

Kereiakes et al. untersuchten die Wertigkeit von Abciximab als adjuvante Therapie bei ungeplanter Verwendung von intrakoronaren Stents im Rahmen der EPILOG-Studie (12 % aller Patienten; n = 326) [30]. Patienten, die einen ungeplanten Stent benötigten, hatten komplexere Läsionen und einen komplizierteren klinischen Verlauf nach der koronaren Intervention. Bei Patienten, die mit Abciximab + niedrig dosiertem, körpertgewichtsadaptierten Heparin behandelt wurden, war die Rate an ungeplanten Stentimplantationen signifikant geringer als bei Patienten, die Placebo + standarddosiertes Heparin erhielten (9 vs. 13,7 %; $p < 0,001$). Außerdem war der klinische Verlauf bei Abciximab-behandelten Stentpatienten besser, während die Blutungsrate vergleichbar war.

Vergleichsstudien zwischen GP-IIb/IIIa-Blockern vs. Placebo bei geplanten Interventionen wurden auch mit Eptifibatid und Tirofiban durchgeführt: In der IMPACT-II-Studie (4010 Patienten) wurden signifikante Vorteile (9 % vs. 16 %; $p = 0,04$) für Eptifibatid-behandelte Patienten (Singlebolus von 135 g/kg plus nachfolgende Infusion) in der Akutphase nach 48 Stunden (primärer kombinierter Endpunkt waren Tod, Myokardinfarkt sowie Akutrevaskularisation) gefunden. Dieser Effekt konnte nach 72 Stunden und nach 30 Tagen aber nicht mehr nachvollzogen werden [31]. Eine Vorbehandlung mit Eptifibatid führte zu einer signifikanten 27%igen Reduktion der Inzidenz an „bail-out“-Stents und zu einer signifikant reduzierten Rate an kombinierten Endpunkten ($p < 0,002$) bei den mit Eptifibatid behandelten Stentpatienten [31, 32].

Die ESPRIT-Studie untersuchte einen Doppelbolus Eptifibatid (2×180 g/kg) mit nachfolgender Infusion bei sehr inhomogenen Patienten (mit stabiler Angina, instabiler Angina oder akutem Myokardinfarkt). Die Studie wurde vorzeitig nach 2044 eingeschlossenen Patienten (geplant waren 2400) beendet, weil die Eptifibatid-behandelten Patienten eine 32%ige Reduktion des primären kombinierten Endpunktes (Tod, Infarkt, „target-vessel“-Revaskularisation) nach 30 Tagen gegenüber Placebo aufwiesen [33]. Der Effekt war schon nach 48 Stunden ausgeprägt vorhanden und hielt bis zu 6 Monate an (14,2 % vs. 18,3 %; $p = 0,008$) [34]. Die Anwendung von Eptifibatid im Herzkatheterlabor bedarf demnach höherer Dosierungen (Doppelbolus plus Infusion), um dauerhaft effizient zu sein. Ein direkter Vergleich zwischen Eptifibatid mit Abciximab wurde bislang in keiner anerkannten prospektiven Studie untersucht.

In der RESTORE-Studie wurde Tirofiban gegenüber Placebo als GP-IIb/IIIa-Blocker an insgesamt 2139 Patienten mit instabiler Angina oder akutem Infarkt getestet. Gegenüber Placebo war ein signifikanter Benefit nach 48 Stunden (Ereignisrate 5,4 % vs. 8,7 %, $p < 0,005$) bis zu 7 Tage nachweisbar, aber nach 30 Tagen wieder verschwunden [35]. Auch das 6-Monats-Ergebnis zeigte im wesentlichen eine vergleichbare 3%ige absolute Risikoreduktion des kombinierten Endpunktes in der Tirofiban-Gruppe gegenüber der Placebogruppe (24,1 % vs. 27,1 %; $p = 0,11$) und somit keinen positiven Langzeiteffekt unter Tirofiban [36].

Mit der TARGET-Studie wurde erstmals eine prospektive verblindete Vergleichsstudie zwischen Abciximab und Tirofiban durchgeführt, um mögliche Unterschiede in der Sicherheit und Effektivität der beiden Substanzen aufzuzeigen [37, 38]. Patienten mit geplanter oder akuter PCI + Stent-Implantation wurden vor der Intervention entweder in eine Tirofiban-Gruppe (n = 2398; Dosis: 10 g/kg Bolus plus 0,15 g/kg/min für 18–24 Stunden) oder in eine Abciximab-Gruppe (n = 2411; Dosis: 0,25 mg/kg Bolus plus 0,125 g/kg/min für 12 Stunden) randomisiert. Die Studie war statistisch gewichtet, um „non-inferiority“ von Tirofiban gegenüber Abciximab nachzuweisen. Der primäre kombinierte Endpunkt (Tod, nichtfatale Myokardinfarkt, akute „target-vessel“-Revaskularisation nach 30 Tagen) war in der Tirofiban-Gruppe signifikant häufiger als in der Abciximab-Gruppe (7,6 vs. 6,0 %; $p = 0,038$), was besonders auf den Unterschied beim Endpunkt Myokardinfarkt (6,9 vs. 5,4 %; $p = 0,04$) zurückzuführen war. Der relative Vorteil von Abciximab gegenüber Tirofiban war konsistent für verschiedenen Subgruppen und unabhängig von Alter, Geschlecht, Diabetiker und Nichtdiabetiker sowie für Patienten mit oder ohne Vorbehandlung mit Clopidogrel. Der signifikante Vorteil für Abciximab war auch nach 6 Monaten für die Hochrisikopatienten (initial Troponin positiv) nachweisbar, ging aber nach einem Jahr verloren. Trotz der Absicht der Studie, „non-inferiority“ von Tirofiban gegenüber Abciximab zu zeigen, sprachen die Ergebnisse eindeutig für einen Vorteil von Abciximab gegenüber Tirofiban im Sinne eines besseren Schutzes vor schwerwiegenden ischämischen Ereignissen.

■ Nebenwirkungen der Therapie mit GP-IIb/IIIa-Blockern und Gegenmaßnahmen

Bei niedrigdosierter Heparin-Begleittherapie (unfraktioniertes Heparin) sind Blutungskomplikationen unter GP-IIb/IIIa-Blockern nicht signifikant gegenüber Standardtherapie plus Placebo erhöht [39]. Kommt es jedoch zu schweren Blutungen unter GP-IIb/IIIa-Blockern, muß unterschiedlich vorgegangen werden: Bei antikörperbehandelten Patienten sind ein sofortiger Stop der Infusion und die Verabreichung von Thrombozytenkonzentraten (nach klinischem Bild) erforderlich und effektiv, bei Peptiden und Peptidomimetika beträgt zwar die Wirksamkeit nach Absetzen der Infusion nur wenige Stunden (2–4 Std.), dafür sind Thrombozytenkonzentrate in der Frühphase annähernd unwirksam, da sie durch den extrem hohen Plasmaspiegel der niedermolekularen Peptide und Peptidomimetika sofort neutralisiert werden. Bei schweren Blutungen unter Peptiden und Peptidomimetika, die allerdings extrem selten vorkommen, sollte daher als Gegenmaßnahme an Ultrafiltration oder Dialyse gedacht werden. Im Vordergrund stehen auf jeden Fall der Blutersatz und das Kreislaufmanagement der Patienten.

Andere Nebenwirkungen, wie z. B. schwere Thrombozytopenien (< 50.000 Thrombozyten), sind selten und kommen bei allen GP-IIb/IIIa-Blockern in vergleichbarer Häufigkeit vor (ca. 1,5fach erhöhtes Risiko im Vergleich zur Basistherapie plus Placebo) [39, 40]. Bis zu Thrombozytenzahlen von ≥ 20.000 ist lediglich das Absetzen der i.v. GP-IIb/IIIa-Blocker nötig. Erst bei Thrombozytenzahlen unter 15.000 und klinischen Blutungshinweisen sollte mit Thrombozytenkonzent-

traten reagiert werden. Schwere Blutungen sind auch unter den genannten niedrigeren Thrombozytenzahlen extrem selten. Nach Absetzen der Therapie kommt es in der Regel sehr rasch zu einem Wiederanstieg der Thrombozytenzahlen.

Eine immunogene Wirkung besitzt nur der Antikörper Abciximab: Nach erstmaliger Therapie ist in ca. 6 % der Fälle mit der Entwicklung von Antikörpern gegen Abciximab zu rechnen. Eine Überprüfung von mehreren hundert Patienten, die Abciximab zwei- oder mehrfach erhalten haben, hat gezeigt, daß eine wiederholte Anwendung weder zu einer Einschränkung der Effektivität noch zu einem Anstieg der Nebenwirkungsraten, insbesondere nicht zu einem Anstieg der Inzidenz an Thrombozytopenien oder zu allergischen Reaktionen, führt [39, 41].

■ Zusammenfassung

GP-IIb/IIIa-Inhibition als „Upstream“-Therapie bei UA/NSTEMI

In der Behandlung der instabilen Angina und des NSTEMI sind GP-IIb/IIIa-Blocker vor allem bei definierten Hochrisikogruppen wertvoll, während ein signifikanter Effekt auf instabile Patienten mit Niedrigrisikoprofil praktisch nicht nachweisbar ist. Eine rasche und effiziente Risikostratifizierung instabiler Koronarpatienten ohne ST-Hebung in unterschiedliche Risikogruppen ist daher für die Therapiewahl und klinische Vorgangsweise wichtig. Unter den beschriebenen Parametern, die eine Zuordnung in eine Hochrisikogruppe, wie z. B. ST-Strecken-Senkungen, frühere Aspirintherapie [4, 5] oder positiver Troponinwert [19, 42, 43], ermöglichen, kommt vor allem einem erhöhten Troponinwert für die Risikostratifizierung besondere Bedeutung zu. Auch bei der Anwendung klinischer Risikoscores, z. B. des TIMI 7-Risk-Scores, zur Risikostratifizierung hat erhöhtes Troponin den besten Aussagewert [44].

Entsprechend den neuen Guidelines der europäischen und amerikanischen Herzgesellschaften sollten Hochrisikopatienten mit GP-IIb/IIIa-Blockern anbehandelt und frühzeitig (binnen 24–48 Stunden) einer invasiven Abklärung und Therapie zugeführt werden [45, 46]. Eine GP-IIb/IIIa-Blocker-Therapie ohne Planung und Durchführung einer Koronarrevaskularisation ist heute als obsolet anzusehen. In die Behandlung des akuten Koronarsyndroms ohne persistierende ST-Streckenhebung geht laut neuen Guidelines auch die Verwendung des ADP-Rezeptorblockers Clopidogrel – noch vor Anwendung der GP-IIb/IIIa-Blocker – ein [47]. Inwieweit eine frühe Anwendung von Clopidogrel in der Lage sein wird, den Gebrauch von GP-IIb/IIIa-Blockern zu reduzieren, werden die Ergebnisse laufender Untersuchungen in den kommenden 1–2 Jahren zeigen.

Als GP-IIb/IIIa-Blocker der Wahl für den „Upstream“-Gebrauch müssen in erster Linie Tirofiban und Eptifibatid angesehen werden. Der Einsatz von Abciximab scheint nur bei einem Katheterbeginn innerhalb von 12–24 Stunden akzeptabel zu sein. Zur Bedeutung von GP-IIb/IIIa-Blockern, hier im besonderen von Abciximab, bei Diabetikern liegen erste vielversprechende Daten vor. Genaueres ist einer rezenten Übersicht in diesem Journal zu entnehmen [20].

Wird ein niedermolekularer GP-IIb/IIIa-Blocker „upstream“ zur präinterventionellen Stabilisierung eines Patienten einge-

setzt, sollte zum Zeitpunkt der PCI kein Wechsel auf Abciximab erfolgen, da für eine solche Vorgangsweise die klinischen Erfahrungen und Studienergebnisse letztlich nicht ausreichen [48]. Die Intervention wird dann unter laufender Therapie mit Eptifibatid oder Tirofiban fortgeführt, wobei auf eine zumindest 12–18stündige Infusion des GP-IIb/IIIa-Blockers über die Interventionszeit hinaus geachtet werden sollte.

GP-IIb/IIIa-Inhibition bei geplanter PCI ± Stent-implantation

Der Einsatz von GP-IIb/IIIa-Blockern hat das Gebiet der interventionellen Kardiologie revolutioniert und dazu beigetragen, die Inzidenz an Tod und Myokardinfarkt, an neuerlicher Hospitalisierung wegen wiederkehrender Angina sowie an neuerlichen Revaskularisationsmaßnahmen signifikant zu reduzieren.

Anhand aller vorliegenden Daten muß Abciximab (Bolus plus Infusion) nach wie vor als das Mittel der Wahl im Herzkatheterlabor angesehen werden. In einer rezenten Metaanalyse von Brown et al. konnte dies eindrucksvoll belegt werden [49]. Unter Einbeziehung aller bedeutenden, zum damaligen Zeitpunkt publizierten Interventionsstudien mit unterschiedlichen GP-IIb/IIIa-Blockern (EPIC, EPILOG, EPISTENT, CAPTURE, RAPPORT, IMPACT-I, IMPACT-II, RESTORE) konnte ein signifikanter Vorteil von Abciximab gegenüber den niedermolekularen Substanzen nachgewiesen werden: Während alle drei Substanzen keinen Vorteil gegenüber Placebo hinsichtlich Mortalität zeigten, war Abciximab in der Reduktion des Endpunktes Myokardinfarkt die einzige Substanz, die gegenüber Placebo signifikante Vorteile zeigte (Abciximab vs. Placebo: 4,3 % vs. 8,5 %; 95 %-CI: 0,4–0,59). Bei der Reduktion akuter Revaskularisationsmaßnahmen waren alle drei Substanzen signifikant besser als Placebo.

Nicht geklärt ist, zu welchem Zeitpunkt die GP-IIb/IIIa-Blockade einsetzen soll: Hier sind unterschiedliche Strategien parallel im Einsatz (Beginn vor dem Transport ins Katheterlabor, Beginn unmittelbar vor oder nach der Intervention). Entsprechende prospektive Untersuchungen, die für die eine oder andere Form des Therapiebeginns sprechen würden, liegen derzeit noch nicht vor.

Literatur

1. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126–46.
2. Huber K, Gulba D, Kaindl F. Acute coronary syndromes and their pathophysiological basis. *Fibrinolysis* 1997; 11: 1–10.
3. Collier BS. Platelet GP IIb/IIIa antagonists: the first anti-integrin receptor therapeutics. *J Clin Invest* 1997; 99: 1467–71.
4. Simon DI, Xu H, Ortlepp S et al. 7E3 monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa cross-reacts with the leukocyte integrin Mac-1 and blocks adhesion to fibrinogen and ICAM-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 528–35.
5. Tam SH, Sassoli PM, Jordan RE et al. Abciximab (R60Pro, chimeric 7E3 Fab) demonstrates equivalent affinity and functional blockade of glycoprotein IIb/IIIa and $\alpha v \beta 3$ integrins. *Circulation* 1998; 98: 1085–91.
6. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998; 339: 436–43.
7. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. PRISM Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1498–504.
8. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-q-wave myocardial infarction. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488–97.
9. Theroux P, Kouz S, Roy L, Knudtson ML, Diodati JG, Marquis JF, Nasrith J, Fung AY, Boudreault JR, Delage F, Dupuis R, Kells C, Bokslag M, Steiner B, Rapold HJ. Platelet membrane receptor glycoprotein IIb/IIIa antagonism in unstable angina. The Canadian Lamifiban Study. *Circulation* 1996; 94: 899–905.
10. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. *Circulation* 1998; 97: 2386–95.

11. Moliterno DJ. Patient-specific dosing of IIb-IIIa antagonists during acute coronary syndromes: rationale and design of the PARAGON-B study. *Am Heart J* 2000; 139: 563–6.
12. Paragon-B Investigators. Randomized, placebo-controlled trial of titrated intravenous lamifiban for acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 316–21.
13. Mahafrey KW, Roe MT, Dyke CK et al. Misreporting of myocardial infarction endpoints: results of adjudication by a central clinical events committee in the PARAGON-B trial. *Am Heart J* 2002; 143: 242–8.
14. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1915–24.
15. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, Hamm CW, Moliterno DJ, Califf RM, White HD, Kleiman NS, Theroux P, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 2767–71.
16. Otterwanger JP, Armstrong P, Barnathan ES, Boersma E, Cooper JS, Ohman EH, James S, Topol E, Wallentin L, Simoons ML: for the GUSTO IV-ACS Investigators. Long-term results after the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor abciximab in unstable angina. One-year survival in the GUSTO IV-ACS (Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries IV-Acute Coronary Syndrome) Trial. *Circulation* 2003; 107: 437–42.
17. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002; 359: 189–98.
18. Bhatt DL, Topol E. Current role of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *JAMA* 2000; 284: 1549–58.
19. Newby KL, Ohman EM, Christenson RH et al. Benefit of GP IIb-IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes and troponin T-positive status. *Circulation* 2001; 103: 2891–6.
20. Huber K, Penka M, Wenzel C, Wojta J, Tschoepe D. Sind Glykoprotein GPIIa-Rezeptor-Antagonisten bei Diabetikern sinnvoll? *J Kardiologie* 2003; 10: 338–42.
21. Gold HK, Gimple LW, Yasuda T, Leinbach RC, Werner V, Holt B, Jordan R, Berger H, Collier D, Collier BS. Pharmacodynamic study of body 7E3 directed against human platelet glycoprotein IIb/IIIa in patients with unstable angina pectoris. *J Clin Invest* 1990; 86: 651–9.
22. Ellis SG, Tcheng JE, Navetta FI, Muller DWM, Weisman HF, Smith C, Anderson KM, Califf RM, Topol EJ. Safety and antiplatelet effect of murine monoclonal antibody 7E3 fab directed against platelet glycoprotein IIb/IIIa in patients undergoing elective coronary angioplasty. *Coronary Artery Dis* 1993; 4: 167–75.
23. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956–61.
24. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689–98.
25. The CAPTURE Investigators. Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina. *Lancet* 1997; 349: 1429–35.
26. Lincoff AM, Califf RM, Anderson KM, Weisman HF, Aguirre FV, Kleiman NS, Harrington RA, Topol EJ. Evidence of prevention of death and myocardial infarction with platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by abciximab (c7E3 Fab) among patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary revascularization. EPIC Investigators. Evaluation of 7E3 in Preventing Ischemic Complications. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 149–56.
27. Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 1999; 100: 2045–8.
28. Randomized placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with the use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998; 352: 87–92.
29. Marso SP, Lincoff AM, Ellis SG et al. for the EPISTENT Investigators. Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus. Results of the EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting Trial) diabetic study. *Circulation* 1999; 100: 2477–84.
30. Kereiakes DJ, Lincoff AM, Miller DP, Tcheng JE, Cabot CF, Anderson KM, Weisman HF, Califf RM, Topol EJ, for the EPILOG Trial Investigators. Abciximab therapy and unplanned coronary stent deployment. Favorable effects on stent use, clinical outcomes, and bleeding complications. *Circulation* 1998; 97: 857–64.
31. The IMPACT Investigators. Randomized placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. *Lancet* 1997; 349: 1422–8.
32. Kereiakes DJ. Preferential benefit of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade: specific considerations by device and disease state. *Am J Cardiol* 1998; 81: 49E–54E.
33. O'Shea JC, Tcheng JE. Eptifibatide in Percutaneous Coronary Intervention. The Esprit trial results. *Curr Interv Cardiol Rep* 2001; 3: 62–8.
34. O'Shea JC. Platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatide in coronary stent intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2468–73.
35. The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997; 96: 367–8.
36. Gibson CM, Goel M, Cohen DJ, Piana RN, Deckelbaum LI, Harris KE, King III SB: for the RESTORE Investigators. Six-month angiographic and clinical follow-up of patients prospectively randomized to receive either tirofiban or placebo during angioplasty in the RESTORE trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 28–34.
37. Moliterno DJ, Topol E. A direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularization and stent placement: rationale and design of the TARGET study. *Am Heart J* 2000; 140: 722–6.
38. Topol E, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, Cohen EA, Bertrand M, Neumann F-J, Stone GW, DiBattiste PM, Demopoulos L. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001; 344: 1888–94.
39. Fergusson JJ, Kereiakes DJ, Adgey AAJ, Fox KAA, Hillegass WB, Pfisterer M, Vassanelli C. Safe use of platelet GP IIb/IIIa inhibitors. *Am Heart J* 1998; 135: S77–S89.
40. Dasgupta H, Blankenship JC, Wood GC, Frey CM, Demko SL, Menapace FJ. Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: A pooled analysis. *Am Heart J* 2000; 140: 206–11.
41. Tcheng JE, Kereiakes DJ, Lincoff M, George BS, Kleiman NS, Sane DC, Cines DB, Jordan RE, Mascelli MA, Langrall MA, Damaraju L, Schantz A, Effron MB, Braden GA. Abciximab Readministration. *Circulation* 2001; 104: 870–5.
42. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med* 1999; 340: 1623–9.
43. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B et al. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. *Lancet* 1999; 354: 1757–62.
44. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835–42.
45. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, De Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809–40.
46. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines 2002.
47. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
48. Lev EI, Osende JJ, Richard MF, Robbins JA, Delfin JA, Rodriguez O, Sharma SK, Jayasundera T, Badimon JJ, Marmur JD. Administration of abciximab to patients receiving tirofiban or eptifibatide: effect on platelet function. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 847–55.
49. Brown DL, Fann DSJ, Chang CJ. Meta-analysis of effectiveness and safety of abciximab versus eptifibatide or tirofiban in percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2001; 87: 537–41.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung