

# Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

## Der Einsatz von Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten bei akuten Koronarsyndromen. Teil 2: ST-Hebungs-Infarkt (STEMI)

Huber K, Geppert A, Haoula D

Hief C, Jarai R, Jordanova N

Unger G, Wenzel C, Wojta J

*Journal für Kardiologie - Austrian*

*Journal of Cardiology* 2004; 11

(1-2), 16-20

Homepage:

[www.kup.at/kardiologie](http://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

**Datenschutz:**

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

**Lieferung:**

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

**Abbestellen:**

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

**Journal für Kardiologie**

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

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

## Teil 2: ST-Hebungs-Infarkt (STEMI)

K. Huber<sup>1</sup>, C. Wenzel<sup>1</sup>, R. Jarai<sup>1</sup>, N. Jordanova<sup>1</sup>, C. Hief<sup>1</sup>, D. Haoula<sup>1</sup>, G. Unger<sup>1</sup>, A. Geppert<sup>1</sup>, J. Wojta<sup>2</sup>

**Kurzfassung:** Die klinisch verfügbaren GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten Abciximab und Eptifibatid wurden bisher in angiographisch kontrollierten Studien mit geringer Patientenzahl in Kombination mit dosisreduzierten Fibrinolytika (t-PA, r-PA, TNK-tPA) getestet. Ziel dieser Studien war es, die Wirkung dieser Kombinationstherapie auf die Wiedereröffnung des Infarktgefäßes bei Patienten mit akutem ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt zu untersuchen. Die initialen Ergebnisse waren dabei vielversprechend und ergaben Wiedereröffnungsraten von bis zu 80 % unter der Kombinationstherapie. Größere klinische Studien verglichen einige dieser Therapiekombinationen, besonders unter Anwendung von Abciximab, in bezug auf Mortalität, Morbidität und die Häufigkeit des Auftretens von schwerwiegenden Ereignissen im Gegensatz zu herkömmlichen voll dosierten Fibrinolytika. Diese Studien zeigten aber keinen klinischen Benefit bei gleichzeiti-

gem Ansteigen von Blutungskomplikationen. Vor allem Abciximab wurde hinsichtlich seiner Fähigkeit zur Verbesserung der Resultate mechanischer Koronarinterventionen untersucht. Die Wirkung kann bei Patienten mit ST-Hebungs-Myokardinfarkt und akuter Koronarintervention generell aber nur als mäßig vorteilhaft angesehen werden, wobei die besten Ergebnisse in Hochrisikogruppen zustande kamen bzw. wenn die Substanz vor dem Katheterlabor verabreicht wurde.

**Abstract: Glycoprotein IIb/IIIa Receptor-Antagonists in Acute Coronary Syndromes. Part II: ST-Elevation Myocardial Infarction.** The clinically available GP IIb/IIIa-receptor antagonists abciximab and eptifibatide have been studied in small angiographic trials of patients who received these adjuncts combined with reduced doses of fibrinolytics (t-PA, r-PA, TNK-tPA)

for the purpose of evaluating their impact on infarct artery patency restoration in acute myocardial infarction. Initial results were promising in terms of higher rates of optimal (TIMI 3 flow) reperfusion in up to 80 %. Larger clinical endpoint trials have then looked at some of these combinations, particularly with abciximab, to characterize mortality, morbidity and adverse event frequencies when compared with more traditional full dose fibrinolytic therapy. These trials revealed no additional efficacy but higher bleeding rates in the combination therapy groups. Similarly these agents (especially abciximab) have been evaluated for their potential to improve the results of mechanical coronary reperfusion techniques. The value of these drugs in ST-elevation myocardial infarction seems modest in general but is better in high risk subgroups and when treatment is started before the cath lab. **J Kardiologie 2004; 11: 16–20**

### ■ Einleitung

Gegen Ende des letzten Jahrzehnts schien die neue Generation von Thrombozytenaggregationshemmern, die GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten, entweder in Kombination mit Fibrinolytika oder als adjuvante antithrombotische Maßnahme bei der akuten Koronarintervention + Stenting (Akut-PCI), zu den wichtigsten Verbesserungen in der Behandlung des akuten ST-Streckenhebungs-Myokardinfarktes (STEMI) zu zählen [1]. Heute gewinnt man den Eindruck, daß sich diese hohen Erwartungen nicht völlig bestätigt haben.

Die vorliegende Übersichtsarbeit beschreibt 1. die theoretischen und experimentellen Grundlagen für die zu erwartenden Effekte von GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten auf thrombotisch verschlossene Koronargefäße, 2. die Ergebnisse klinischer Studien zum Thema Kombination von GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Blockade mit der Fibrinolysetherapie und 3. die adjuvante Gabe dieser Medikamente bei akuter perkutaner Koronarintervention (Akut-PCI).

### ■ Theoretische und experimentelle Grundlagen

Die nachteiligen Effekte der Thrombozytenaktivierung, -adhäsion und -aggregation bei akuten koronaren Syndromen (ACS) und der postinterventionelle prothrombotische Zustand der Gefäßwand von wiedereröffneten Koronargefäßen ist seit langem bekannt [2–4]. Die erste pharmakologische

Maßnahme zur Bekämpfung dieser nachteiligen Effekte war bis zur Einführung der heute verfügbaren GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten (Abciximab, Eptifibatid, Tirofiban) und der Thienopyridine (Tiklopidin, Clopidogrel) lediglich die Verabreichung von Aspirin und Heparin. GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten waren deswegen besonders interessant, weil sie in der Lage sind, die Thrombozytenaggregation durch Interaktion mit dem GP-IIb/IIIa-Rezeptor, dem Endpunkt der Thrombozytenfunktionsaktivierung, zu hemmen [5]. Dementsprechend erwartete man sich vom zusätzlichen Einsatz der GP-IIb/IIIa-Blocker eine Reduktion der thromboseassoziierten klinischen Ereignisse (Tod, Myokardinfarkt, Zielgefäßrevaskularisation).

Bei der Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten werden Thromboxan, Serotonin, PAI-1 und andere aktive Substanzen freigesetzt, die zu Vasospasmus und Mikrozyklulationsstörungen durch aggregierende Thrombozyten sowie Hemmung des endogenen Fibrinolysepotentials führen können und auch für inflammatorische Reaktionen im Rahmen der akuten Koronarsyndrome verantwortlich sein dürften. Als klinische Folgen dieser Inflammation gelten eine Verschlechterung der Myokarddurchblutung, Folgeschäden an Mikrogefäßen und Myokard sowie neuerliche epikardiale Gefäßverschlüsse. Erste Hinweise für die Bestätigung dieses Konzepts ergaben sich aus den Erfolgen der GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Blocker bei Patienten mit instabiler Angina und Nicht-ST-Hebungs-Infarkt (NSTEMI) [6–10].

### ■ GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten als Adjuvans bei der Fibrinolysetherapie des STEMI

Vom Einsatz der GP-IIb/IIIa-Blocker bei der Fibrinolysetherapie erwartete man sich aus verschiedenen Überlegungen

Von der <sup>1</sup>3. Medizinischen Abteilung (Kardiologie), Wilhelminenspital und der <sup>2</sup>Universitätsklinik 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

Vorteile: 1. da Fibrinolytika eine „paradoxe“ prothrombotische Wirkung aufweisen, welche unter anderem auch durch die Aktivierung von Thrombozyten erklärt werden kann [11]; 2. aufgrund von klinischen Untersuchungen, die zeigen konnten, daß Abciximab einen zeitabhängigen „dethrombosierenden“ Effekt auf frische Thrombozytenkonzentrate aufweist. So konnte von verschiedenen Autoren gezeigt werden, daß nach Anwendung von Abciximab als Monotherapie ein angiographischer TIMI-Grad-3-Fluß bei initial thrombotisch verschlossenen Koronargefäßen in 10–37 % der Fälle in Abhängigkeit von der Einwirkungsdauer erzielt werden kann [12–14]. Zusätzlich ging man davon aus, daß GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten antiinflammatorisch wirken und damit einen durch Inflammation getriggerten Reperfusionsschaden, nämlich die Hemmung der Mikrozirkulation und das Auftreten eines „no-reflow“-Phänomens, verhindern können. Von der Kombinationstherapie Fibrinolyse + GP-IIb/IIIa-Blockade erwartete man sich außerdem weniger schwere Blutungskomplikationen, da Studien gezeigt haben, daß GP-IIb/IIIa-Blocker auch in höherer Dosierung nur mit geringen Blutungskomplikationen assoziiert waren und mit einer Reduktion der Fibrinolytikadosis gerechnet wurde.

Eine Reihe von kleineren, angiographisch kontrollierten Pilotstudien zeigte, daß die Kombination von fibrinspezifischen Fibrinolytika (t-PA, r-PA, TNK-tPA) in halber Dosierung mit einer Volldosis eines GP-IIb/IIIa-Blockers (Abciximab oder Eptifibatid) in der Lage war, die angiographischen Ergebnisse (TIMI-Grad-3-Fluß) einer Lyse-Monotherapie zu verbessern [13, 15–17]: In Abhängigkeit vom Zeitpunkt der angiographischen Kontrolle nach Therapiebeginn (nach 60 oder 90 Minuten) konnten TIMI-Grad-3-Flußraten in bis zu 80 % mit einzelnen Therapiekombinationen erzielt werden. Während mit Fibrinolytika alleine bisher in bestenfalls 60 % der Fälle ein TIMI-Grad-3-Fluß erreicht werden konnte [18, 19]. Auch die Untersuchung von sogenannten „surrogate markers“, wie z. B. ST-Strecken-Resolution, „TIMI-frame count“ oder „myocardial blush score“, schien die Überlegenheit einer Kombinationstherapie gegenüber einer Fibrinolyse-Monotherapie deutlich zu machen [20].

Diese insgesamt vielversprechenden Daten waren Grundlage für die Durchführung von zwei großen kontrollierten Studien mit klinischen Endpunkten:

Die *GUSTO-V-Studie* [21] untersuchte an insgesamt 16.600 Patienten, ob Reteplase (r-PA) in halber Dosis plus Abciximab (Volldosis) einer Monotherapie mit Reteplase überlegen ist. Die Mortalitätsrate nach 30 Tagen war sowohl im Kombinationsarm als auch im Monotherapiearm vergleichbar (5,6 % vs. 5,9 %;  $p = n. s.$ ). Hingegen war die Blutungsrate (operationsbedingte Blutungen nicht eingeschlossen) unter der Kombinationstherapie signifikant höher. Während die Häufigkeit der intrazerebralen Blutungen für das gesamte Patientenkollektiv nicht unterschiedlich war, kam es bei den älteren Patienten ( $\geq 75$  Jahre) zu doppelt so vielen intrazerebralen Blutungen im Kombinationsarm (2,1 % vs. 1,1 %;  $p = n. s.$ ). Lediglich bei klinisch weniger wichtigen Endpunkten, wie z. B. bei Reinfarkten (2,3 % vs. 3,5 %,  $p < 0,001$ ), oder bei wiederkehrenden myokardisch-ämischen Ereignissen (11,3 % vs. 12,8 %,  $p < 0,004$ ) war die Kombinationstherapie überlegen. Diese initialen klinischen Vorteile hatten aber in der Einjahreskontrolle wider Erwarten

keinen positiven Einfluß auf die Mortalitätsrate, die für beide Therapiearme mit je 8,3 % ident war.

In der *ASSENT-3-Studie* wurden drei Therapiearme an insgesamt mehr als 6000 Patienten verglichen [22]. Als Fibrinolytikum diente die t-PA-Mutante Tenecteplase (TNK-tPA), die als Einzelbolus gegeben wird und in einer Vergleichsstudie mit dem Goldstandard t-PA (ASSENT-2-Studie [23]) bei gleich guter Effizienz eine geringere Blutungskomplikationsrate zeigte, was auf die körpertgewichtsbezogene Dosierung von TNK-tPA zurückgeführt wird. In ASSENT-3 wurde im Kombinationsarm TNK-tPA in halber Dosierung mit der Volldosis Abciximab verabreicht. In den beiden anderen Behandlungsarmen wurde die Volldosis TNK-tPA verwendet. Sie unterschieden sich hinsichtlich der adjuvanten Therapie, entweder mit unfractioniertem Heparin (UFH) oder mit dem niedermolekularen Heparin (Enoxaparin). Die Kombinationstherapie und der Therapiearm TNK-tPA + Enoxaparin waren hinsichtlich der Effektivität gleichwertig. Am schlechtesten schnitt der Therapiearm TNK-tPA + UFH ab. Ähnlich wie in der GUSTO-V-Studie war auch in ASSENT-3 der Kombinationstherapiearm durch eine erhöhte Blutungskomplikationsrate gekennzeichnet, wobei besonders ältere Patienten gefährdet waren. Aus ASSENT-3 wurde der Schluß gezogen, daß TNK-tPA + Enoxaparin als beste Therapieform anzusehen ist, da sie bei hoher Effektivität auch weitgehend sicher erschien. Die Einjahresergebnisse zeigten überraschenderweise keine signifikanten Unterschiede in der Mortalität zwischen TNK-tPA + Enoxaparin und TNK-tPA + UFH.

Die jüngst publizierte ASSENT-3-PLUS-Studie (selbes Studiendesign wie ASSENT-3, Beginn der Therapie aber prähospital) zeigte hinsichtlich der Blutungsraten bei älteren Patienten höhere Blutungskomplikationen unter Enoxaparin [24]. Mit hoher Wahrscheinlichkeit war die erhöhte Blutungsbereitschaft unter Enoxaparin auf eine zu hohe Dosierung der Substanz zurückzuführen. Aus diesem Grunde sollten vor allem bei älteren Patienten ( $\geq 75$  Jahre) UFH als Begleitantikoagulans verwendet und die Ergebnisse der derzeit laufenden ExTRACT-TIMI-25-Studie abgewartet werden, bei der die Dosierung von Enoxaparin bei älteren Patienten auf 75 % der therapeutischen Dosis reduziert und auf die initiale Bolusgabe verzichtet wurde. Eine Empfehlung, auf diese Weise bei älteren Patienten bereits routinemäßig vorzugehen, kann nicht abgegeben werden, solange die Daten der ExTRACT-TIMI-25-Studie nicht vorliegen.

Verheugt et al. [25] zeigten in einer Metaanalyse aller publizierten Arbeiten über Fibrinolytika in Kombination mit Abciximab ( $n = 23.322$ ), daß die Kombinationstherapie gegenüber einer Fibrinolyse-Monotherapie (mit Aspirin und UFH als Begleitantikoagulanzen) die Rate an schweren Blutungen um mehr als 50 % erhöht und zu keiner Reduktion der Mortalität (5,8 % in beiden Therapiearmen) nach 30 Tagen führt.

Augrund der vorliegenden Untersuchungen muß von einem routinemäßigen Einsatz einer Kombinationstherapie Fibrinolyse + GP-IIb/IIIa-Blockade abgeraten werden. Eine „Nischen-Indikation“ könnte in Zukunft im Rahmen der sogenannten „facilitated PCI“ bestehen. Darunter versteht man die Durchführung pharmakologischer Reperusionsmaßnahmen vor einer Akut-PCI, wobei derzeit auch die Kombination TNK-tPA + Abciximab getestet wird (FINESSE-Studie).

## ■ GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten als adjuvante Therapie bei der Akut-PCI des STEMI

Im Gegensatz zur Fülle an Publikationen und Daten [26–29] über die Anwendung von GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten während der elektiven PCI und bei instabiler Angina/NSTEMI mit/ohne Stentimplantation, ist die Datenlage zum Einsatz von GP-IIb/IIIa-Blockern bei der Akut-PCI des STEMI vergleichsweise dürtig.

In der *RAPPORT-Studie* [30] wurden 482 Patienten mit akutem STEMI entweder zu Abciximab oder zu Placebo randomisiert. Nur bei 16 % der RAPPORT-Studie wurde eine Stentimplantation durchgeführt. Ziel dieser Studie war der Nachweis einer Reduktion der Endpunkte Tod, Reinfarkt und „target vessel revascularization (TVR)“ innerhalb von 6 Monaten. Vorteile für die Anwendung von Abciximab ergaben sich nur durch die geringere Häufigkeit neuerlicher Revaskularisationsmaßnahmen, während die Todes- oder Reinfarktrate nicht signifikant verbessert wurde. Hingegen wurde die Häufigkeit an schweren Blutungen (16,6 % vs. 9,5 %) und Bluttransfusionen (13,7 % vs. 7,9 %) durch eine Abciximabgabe nahezu verdoppelt. Für die erhöhte Blutungskomplikationsrate wurde v. a. die zu hohe Dosis an adjuvanten UFH verantwortlich gemacht.

In der *ISAR-2-Studie* [31] an 401 Patienten bestanden die Behandlungsarme aus Aspirin und Heparin mit oder ohne Abciximab. Der primäre Endpunkt der Studie war die Restenoserate nach 6 Monaten. Die Restenose wurde nicht günstig beeinflusst, doch konnten die Autoren einen temporären Vorteil in der Abciximabgruppe hinsichtlich der Todes-, der Reinfarkt- bzw. der akuten TVR-Rate innerhalb des ersten Monats nachweisen. Dieser Unterschied war allerdings nach 12 Monaten nicht mehr nachweisbar.

In der kleineren (n = 300) *ADMIRAL-Studie* [32] erhielten STEMI-Patienten entweder Abciximab als Bolus + Dauerinfusion (über 12 Stunden) oder Placebo, und zwar entweder bereits in der Organisationsphase vor der eigentlichen Intervention des infarktbezogenen Gefäßes oder erst nach Durchführung des diagnostischen Angiogramms unmittelbar vor der Intervention. In der Abciximabgruppe betrug der kombinierte Studienendpunkt (Tod, Reinfarkt oder akute TVR) nach 30 Tagen 6 % verglichen mit 14,6 % in der Placebogruppe (p = 0,01). Diese Differenz war auch nach 6 Monaten noch nachweisbar (11,4 vs. 23,8 %; p = 0,01). Bei der Auswertung der einzelnen Endpunkte nach 30 Tagen zeigte sich, daß nur die akute TVR (1,3 % vs. 6,6 %) signifikant reduziert wurde (p < 0,01), während bei den klinisch „harten“ Endpunkten Tod oder Reinfarkt lediglich ein nichtsignifikanter Trend zugunsten von Abciximab zu erkennen war. Die angiographischen Daten der ADMIRAL-Studie zeigten eine Korrelation mit dem klinischen Endergebnis und waren wiederum mit dem Zeitpunkt der Verabreichung des Abciximab-Bolus assoziiert: 16,8 % der mit Abciximab vorbehandelten Patienten hatten zum Zeitpunkt der ersten angiographischen Darstellung des Infarktgefäßes (vor PCI) einen TIMI-Grad-3-Fluß gegenüber nur 5,4 % der Patienten in der Kontrollgruppe (p = 0,01). Dieser Unterschied zugunsten einer frühen Abciximab-Gabe war auch unmittelbar nach der Intervention (TIMI-3-Fluß 95,1 % vs. 86,7 %) nachweisbar und blieb bis zu 6 Monate erhalten (94,3 % vs. 82,8 %). Weitere wichtige Erkenntnisse waren,

daß 1. die TIMI-Flußrate unmittelbar nach PCI eng mit der 6-Monats-Mortalitätsrate (TIMI-Grad 3: 2,3 %; TIMI-Grad < 3: 17,6 %; p = 0,001) korrelierte; 2. die linksventrikuläre Auswurfraction in der Abciximabgruppe höher war (die Autoren führten dies auf den frühzeitig wiederhergestellten Infarktarterienfluß zurück) und 3. die klinischen Endpunkte insgesamt besser waren, je früher die Patienten Abciximab erhielten. Wenn Abciximab erst in der Notaufnahme oder unmittelbar am Kathetertisch verabreicht wurde, war der Benefit einer Abciximab-Gabe nur gering.

Diese Ergebnisse könnten die Bedeutung einer prähospitalen pharmakologischen Reperfusionstherapie vor Durchführung der eigentlichen Akut-PCI favorisieren („facilitated PCI“). Durch eine frühere Wiedereröffnung des infarktbezogenen Gefäßes könnte theoretisch nicht nur Myokard vor dem Untergang gerettet werden, ein zum Zeitpunkt der Akut-PCI bereits wiedereröffnetes Gefäß erleichtert die Intervention, sodaß das gewünschte Ergebnis in der Regel schneller und mit einer besseren Qualität erreicht werden kann. Allerdings steht die geringe spontane Reperusionsrate von Infarktgefäßen (5,4 %) zum Zeitpunkt der diagnostischen Angiographie in der ADMIRAL-Studie im Widerspruch zu großen Studien, die eine spontane Reperusionsrate bei STEMI-Patienten (keine Vorbehandlung oder lediglich Aspirin und/oder Heparin) vor einer frühzeitigen Angiographie mit 10–20 % angeben [33, 34]. So erreichten beispielsweise in der PACT-Studie (606 Patienten) [33] Patienten der Placebogruppe innerhalb von durchschnittlich 3,4 Stunden nach Schmerzbeginn das Herzkatheterlabor. Zu diesem Zeitpunkt hatten bereits 15 % einen TIMI-Grad-3-Fluß.

Die CADILLAC-Studie (2082 Patienten) [34] ist die bisher größte Studie zur Bewertung einer adjuvanten Therapie mit Abciximab bei der Akut-PCI des STEMI. Die Autoren randomisierten die Patienten nach der diagnostischen Angiographie entweder in eine Ballondilatations- oder einer Ballondilatation + Stentimplantationsgruppe, wobei in beiden Gruppen die zusätzliche Gabe von Abciximab vs. Placebo getestet wurde. Bei allen Patienten der vier Behandlungsarme betrug die TIMI-Grad-3-Flußrate (= spontane Reperusionsrate) zum Zeitpunkt des diagnostischen Angiogramms zwischen 19 % und 24 % (p = n. s.). Nach der Intervention mittels Ballondilatation oder Ballondilatation + Stenting und nach Randomisierung in die jeweiligen Begleittherapiearme, konnte ein TIMI-Grad-3-Fluß in 95–97 % (p = n. s.) erreicht werden. Als kombinierter Endpunkt wurde Tod, Reinfarkt, Schlaganfall und TVR gewählt. Die Ballondilatation führte mit oder ohne adjuvante Gabe von Abciximab zu einer höheren Zahl an klinischen Endpunkten und war damit der Stentimplantation unterlegen. Abciximab führte zu einer Reduktion neuerlicher Revaskularisationsmaßnahmen, während sich in den 4 Behandlungsarmen kein Unterschied in der Mortalität, der Reinfarkinzidenz und relevanten Blutungskomplikationen zeigte. Die Anwendung von Abciximab ging mit einer erhöhten Thrombozytopenierate einher. Ein Hauptkritikpunkt an der CADILLAC-Studie war, daß Patienten mit hohem Interventionsrisiko (lange Läsionen, Bifurkationen, sichtbare Thromben u. a. m.) nicht randomisiert, sondern in einer eigenen „registry“-Gruppe geführt wurden. Bei diesen Hochrisikopatienten führte die Anwendung von Abciximab allerdings zu einer 47%igen relativen Risikoreduktion hinsichtlich des kombinierten klinischen Endpunktes.

In der kürzlich publizierten ACE-Studie [35] an 400 Hochrisikopatienten mit akutem STEMI wurde der Effekt von Abciximab als Adjuvans zur Akut-PCI + Stenting überprüft. Im Gegensatz zu anderen Studien wurden Hochrisikogruppen mit kardiogenem Schock, massiven Koronarthromben, Hauptstammläsionen, großen Seitenastabgängen aus der „culprit lesion“ u. a. m. in die Studie eingeschlossen. Bei Randomisierung zu Abciximab wurde die Substanz zeitlich vor der eigentlichen Intervention initiiert (Bolus + 12-Std.-Infusion). Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus Tod, Reinfarkt, Zielgefäßrevaskularisation und Schlaganfall nach 30 Tagen. Die Häufigkeit des primären Endpunktes war in der Abciximabgruppe signifikant geringer (4,5 % vs. 10,5 %;  $p = 0,023$ ). Ein früher ST-Strecken-Rückgang ( $\geq 50$  % nach 30 Minuten) war in der Abciximabgruppe signifikant häufiger (85 % vs. 68 %;  $p = 0,001$ ), die Infarktgröße nach 30 Tagen war kleiner. Auch nach 6 Monaten war die Häufigkeit des kombinierten Endpunktes Tod und Reinfarkt in der Abciximabgruppe signifikant geringer (5,5 % vs. 13,5 %) als in der Vergleichsgruppe ohne Abciximab. Hingegen war die Rate an Zielgefäßrevaskularisationen und Restenosen in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Die Einschlusskriterien der fünf publizierten Studien variierten sehr stark, so wurden beispielsweise Schockpatienten nur in ISAR-2, ADMIRAL und ACE eingeschlossen. Das Patientenkollektiv in CADILLAC wies nicht nur ein geringeres Risiko für koronare Ereignisse auf (zu sehen auch in der geringen Ereignisrate der Kontrollgruppe), die Patienten erhielten Abciximab erst während der Intervention. Abbildung 1 gibt die Verlaufsdaten der kombinierten Endpunkte Tod und Infarkt nach 6 Monaten für die erwähnten Studien wieder: Alle Studien mit Ausnahme von CADILLAC zeigten einen deutlichen Benefit der Abciximab-behandelten Patienten, der für ADMIRAL und ACE (Hochrisikopatienten, frühe Gabe der Substanz) signifikant war. Mittlerweile liegen von der ADMIRAL-Studie die entsprechenden 3-Jahres-Daten vor, die einen bleibenden Benefit über diesen Zeitraum ausweisen [37].

Für die anderen GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Blocker, Eptifibatid und Tirofiban, liegen erste Daten aus prospektiven randomisierten Studien vor. Die Datenlage ist aber im Vergleich zu Abciximab deutlich weniger umfangreich und abgesichert.

## ■ Zusammenfassung

Die Verabreichung von GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten (Daten existieren überwiegend für Abciximab) bei Patienten mit akutem STEMI hat bisher nur einen mäßig positiven

Einfluß auf bedeutsame klinische Endpunkte gezeigt. Als pharmakologische Reperfusionstherapie in Kombination mit Fibrinolytika kommt es zu keiner Besserung der Effizienz, während der vordringliche Unterschied in einer Erhöhung der Blutungsrate liegt. Die Kombinationstherapie Fibrinolyse + GP-IIb/IIIa-Blockade ist somit in der klinischen Routine als obsolet anzusehen. Ob und in welcher Form diese Kombinationstherapie als prähospital pharmakologische Reperusionsmaßnahme vor geplanter Akut-PCI („facilitated PCI“) eine Rolle spielen könnte, wird derzeit in prospektiven Studien untersucht.

In der adjuvanten Therapie zur Akut-PCI mit oder ohne Stenting konnte als wesentliches und über die Studien konstantes Ergebnis eine signifikante Reduktion der Rate an kombinierten Endpunkten (vornehmlich getriggert durch die Reduktion der akuten Revaskularisation des Zielgefäßes) nachgewiesen werden, während „harte“ klinische Endpunkte, wie Tod und Reinfarkt, lediglich in Subgruppen signifikant positiv beeinflusst wurden: Den höchsten Benefit weisen Patienten auf, die ein Hochrisikokollektiv für interventionelle Eingriffe darstellen (Schockpatienten, lange Läsionen, Bifurkationen, Hauptstamm, Typ-C-Läsionen, sichtbarer Koronarthrombus) bzw. die Abciximab sehr früh vor der Intervention erhalten (ADMIRAL-Studie, ACE-Studie).

Dies weist auf die Bedeutung einer optimierten prähospitalen pharmakologischen Reperusionsstrategie hin. Die dabei angewendeten Therapiekonzepte sind unterschiedlich und stehen allesamt noch in klinischer Testung: Kleinere Studien (ReoPro-Mobile, ReoPro-Bridging) testen die Gabe von Abciximab möglichst früh vor der Akut-PCI (im Rettungswagen oder in der Notaufnahme). In der FINESSE-Studie wird die Gabe von Abciximab alleine gegenüber einer Kombinationstherapie mit TNK-tPA und in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Initiierung der Therapie (in der Organisationsphase für die Akut-PCI oder erst am Kathetertisch) untersucht. Die ASSENT-4-PCI-Studie untersucht, ob eine Vorbehandlung mit einem Thrombolytikum allein (TNK-tPA) das Ergebnis einer Akut-PCI verbessern kann. Weitere Studien (ISAR REACT-2) untersuchen die Rolle von GP-IIb/IIIa-Blockern „on-top-of“ Clopidogrel in hoher Dosierung (600 mg „loading dose“,  $2 \times 75$  mg Tagesdosis) oder vergleichen Abciximab und Hochdosis-Clopidogrel in der Akut-PCI bei Patienten mit STEMI (BRAVE-3).

In einem Editorial anlässlich der Veröffentlichung der ACE-Studie wurde sinngemäß folgende Schlußfolgerung getroffen: Solange keine neuen Daten aus den noch laufenden Untersuchungen vorliegen, sollte eine Akut-PCI des STEMI bei Hochrisikopatienten unter der adjuvanten Gabe von Abciximab erfolgen, wobei ein früher Beginn der Therapie (noch vor der angiographischen Darstellung der Koronargefäße) mit dem höchsten Benefit assoziiert ist [36].

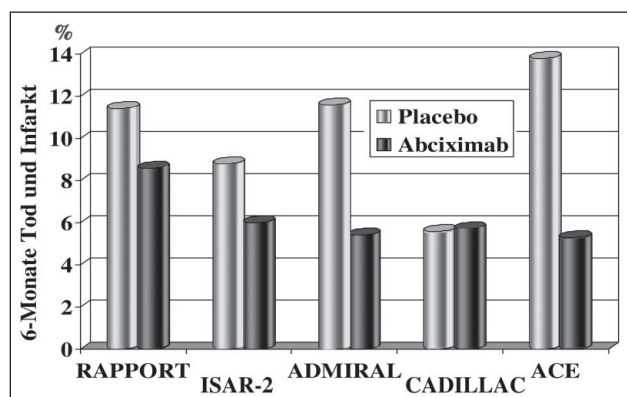


Abbildung 1: Abciximab bei Akut-PCI. Modifiziert nach [36].

## Literatur

1. Topol E. Toward a new frontier in myocardial reperfusion therapy. *Circulation* 1998; 97: 211–8.
2. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126–46.
3. Hirsh PD, Hillis LD, Campbell WB et al. Release of prostaglandins and thromboxane into the coronary circulation in patients with ischemic heart disease. *NEJM* 1981; 304: 685–91.

4. Huber K, Gulba D, Kaindl F. Acute coronary syndromes and their pathophysiological basis. *Fibrinolysis* 1997; 11: 1–10.

5. Huber K, Wenzel C, Jarai R, Jordanova N, Hief C, Geppert A, Wojta J. Der Einsatz von Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten bei akuten Koronarsyndromen. Teil 1: Behandlung der instabilen Angina (UA) und des Nicht-ST-Hebungsinfarktes (NSTEMI). *J Kardiologie* 2003; 10: 554–60.

6. The CAPTURE Investigators. Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during

coronary intervention in refractory unstable angina. *Lancet* 1997; 349: 1429–35.

7. Huber K, Penka M, Wenzel C, Wojta J, Tschöpe D. Sind GPIIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten bei Diabetikern sinnvoll? *J Kardiol* 2003; 10: 338–42.

8. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. PRISM Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1498–504.

9. 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.

10. The PURSUIT-Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *New Engl J Med* 1998; 339: 436–43.

11. Huber K, Beckmann R, Rauscha F, Probst P, Kaindl F, Binder BR. Influence of cardiac output on peak t-PA plasma levels in patients receiving thrombolytic therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator – correlation with patency rate. *Thrombosis Haemostasis* 1993; 69: 45–9.

12. Gold HK, Garabedian HD, Dinsmore RE, Guerrero LJ, Cigarroa JE, Palacios IF, Leinbach RC. Restoration of coronary flow in myocardial infarction by intravenous chimeric 7E3 antibody without exogenous plasminogen activators. Observations in animals and humans. *Circulation* 1997; 95: 1755–9.

13. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2788–94.

14. The TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable

angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB trial. *Circulation* 1994; 89: 1545–56.

15. Brener SJ, Vrobel TR, Adgey AJJ. Intro AMI: marked enhancement of arterial patency with eptifibatide and low-dose t-PA in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 6: 377–86.

16. de Lemos JA, Antman EM, Gibson CM et al., for the TIMI 14 Investigators. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST elevation myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 239–43.

17. Antman EM, Giugliano RP, Gibson M, McCabe CH, Coussement P, Kleiman NS, Vahanian A, Adgey AJJ, Menown I, Rupprecht H-J, Van der Wiele R, Ducas J, Scherer J, Anderson K, Van de Werf F, Braunwald, E for the TIMI 14 Investigators. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: Results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 14 Trial. *Circulation* 1999; 99: 2720–32.

18. Bode C, Smalling RW, Berg G, Burnett C, Lorch G, Kalbfleisch J, Chernoff R, Christie L, Feldman R, Seals A, Weaver WD for the RAPID II Investigators. Randomized comparison of Coronary Thrombolysis Achieved with Double Bolus Reteplase (r-PA) and front-loaded „accelerated“ alteplase (rt-PA) in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 891–8.

19. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673–82.

20. Ross AM. Glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists in the treatment of acute ST-elevation MI: From hypotheses to unexpected recent observations. *J Thromb Thrombolysis* 2003; 15: 85–90.

21. The GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 1905–14.

22. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomized trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358: 605–13.

23. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomized trial. *Lancet* 1999; 354: 716–22.

24. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong P, Granger CB, Adgey AJJ, Arntz HR, Bogaarts K, Damays T, Lindahl B, Mäkitjärvi M, Verheugt FWA, Van de Werf F. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS Randomized Trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2003; 108: r1–r8.

25. Verheugt FWA, Brouwer MA. Half dose lytic plus abciximab compared to full dose lytic in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2002; 23 (Suppl): 637.

26. 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.

27. 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.

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. The ESPRIT Investigators. Enhanced suppression of the platelet IIb/IIIa receptor with Integrilin therapy. *Lancet* 2000; 356: 2037–43.

30. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JEB, Katz S, George BS, Jones AA, Cohen ED, Gainey PC, White HJ, Cheek HB, Moses JW, Moliterno DJ, Effron MB, Topol EJ on behalf of the ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 734–41.

31. Neumann F-J, Kastrati A, Schmitt C et al. 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* 2000; 35: 915–21.

32. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction (ADMIRAL). *N Engl J Med* 2001; 344: 1895–903.

33. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS for the PACT-Investigators. A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1954–62.

34. Stone GW, Grines CL, Cox DA et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 346: 957–66.

35. Antonucci 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. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1879–85.

36. Topol EJ, Neumann F-J, Montalescot G. A preferred reperfusion strategy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1886–9.

37. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O et al. Three years follow-up after primary stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction (the ADMIRAL trial) (abstr.). *Circulation* 2003; 106: 332–3.

# 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**