

Journal für **Kardiologie**

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Parenterale und orale Glykoprotein
IIb/IIIa-Antagonisten bei
instabiler Angina pectoris - gibt
es noch eine Chance für oral
wirksame Substanzen?**

Darius H

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2001; 8

(12), 497-502

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

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

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

Parenterale und orale Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten bei instabiler Angina pectoris – gibt es noch eine Chance für oral wirksame Substanzen?

H. Darius

Die intravenösen Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten Abciximab, Tirofiban und Eptifibatide sind wissenschaftlich ohne Zweifel für die Therapie der instabilen Angina und als Begleitmedikation bei Koronarinterventionen etabliert, auch wenn die Anwendung dieser Substanzen in der klinischen Praxis noch ungenügend ist. Insbesondere für das Abciximab konnte eine Letalitätsreduktion auch 3 Jahre nach der Therapie für ein Hochrisikokollektiv von Patienten überzeugend nachgewiesen werden. Für die Therapie des akuten Myokardinfarktes zusammen mit verschiedenen Fibrinolytika werden alle drei Substanzen zur Zeit in größeren Studien untersucht.

Die sehr umfangreichen Untersuchungen bei Patienten mit instabiler Angina und nach Koronarinterventionen, die mit den oralen Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten durchgeführt wurden, haben allesamt enttäuschende Ergebnisse erbracht. Es konnten nur schwache therapeutische Effekte im Sinne einer Reduktion von ischämischen Rezidivereignissen festgestellt werden, wobei jedoch bei allen Untersuchungen eine Tendenz zu einer leicht erhöhten Letalität in der Therapiegruppe im Vergleich zur jeweiligen Placebogruppe festgestellt werden konnte. In einer Metaanalyse wurde eine ca. 35%ige Erhöhung der Sterblichkeit für die mit den oralen Antagonisten behandelten Patienten errechnet. Die Gründe für diesen therapeutischen Fehlschlag könnten in der geringen Bioverfügbarkeit der verschiedenen Substanzen liegen oder in dem bisher noch ungenügenden Verständnis des Verhaltens des thrombozytären GPIIb/IIIa-Rezeptors beim Versuch einer Langzeitblockade. Weitere Substanzen mit anderen pharmakokinetischen Eigenschaften sind derzeit noch in der klinischen Entwicklung.

The intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists abciximab, tirofiban and eptifibatide are established scientifically beyond any doubt for the therapy of patients with unstable angina and as an adjunct therapy during coronary interventions, although the clinical utilization of these drugs is still lacking. For abciximab a reduction in mortality was detected even 3 years post treatment of a high risk cohort of patients. Currently, these drugs are studied in conjunction with several fibrinolytics for the treatment of patients with acute myocardial infarction.

The very large studies conducted using oral glycoprotein IIb/IIIa antagonists in patients with unstable angina and following coronary interventions gave very disappointing results. There were only weak beneficial effects concerning a decrease in the recurrence rate of ischaemic events with all the studies showing a trend towards an augmented mortality in the groups of patients treated with receptor antagonists in comparison to the respective placebo groups. A meta-analysis of the oral GP antagonist trials showed a 35 % increase in mortality, which was statistically significant. The reason for this therapeutic failure is currently still unknown, it may be due to the low bioavailability of some of the drugs tested or it may be caused by our limited knowledge about the regulatory processes involved during long-term blockade of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor. Some of the oral glycoprotein IIb/IIIa inhibitors exerting different pharmacokinetic properties are still under clinical evaluation. **J Kardiologie 2001; 8: 497–502.**

Das akute Koronarsyndrom beruht auf der Ruptur der fibrösen Kappe einer atherosklerotischen Plaque und führt zur Exposition von Plaqueinhaltsstoffen gegenüber dem Blutstrom. Dadurch kommt es – in Abhängigkeit von der Plaquekomposition – zur Bildung eines Thrombus, der an der Rupturstelle adhärirt. Insbesondere bei einer dünnen Plaquekappe mit ausgeprägter entzündlicher Aktivität im Bereich der Plaqueschulter kommt es zur Exposition großer Mengen des Atherominhalts, so daß lokal ein erheblicher thrombotischer Reiz wirksam ist. Dies führt zur Bildung eines adhärierenden Thrombus, der die Herzkranzgefäße intermittierend oder permanent, komplett oder subtotal verschließen kann. In Abhängigkeit von der Thrombusgröße kommt es dann zum klinischen Bild der Angina pectoris oder zum akuten Myokardinfarkt, der je nach Lokalisation der Rupturstelle zu einem transmuralen oder einem intramuralen Myokardinfarkt führt.

Die intrakoronare Thrombusbildung hängt dabei von der Adhäsions- und Aggregationsneigung der zirkulierenden Thrombozyten ab. Während die Adhäsion der Thrombozyten nicht nur über die Fibrinogenrezeptoren, sondern auch über andere Oberflächenepitope vermittelt werden kann (z. B. Vitronectin oder von Willebrand-Faktor), beruht die Aggregation ausschließlich auf der Interaktion von Thrombozyten über eine Fibrinogenbrücke, die sich zwischen den Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptoren der Thrombozyten bildet [1, 2]. Die Blockade der thrombozytären Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptoren (Integrin $\alpha_{IIb}\beta_{III}$) durch Rezeptorantagonisten kann die Thrombozytenaggregation

bei entsprechender Rezeptorbesetzung komplett unterdrücken.

Für die klinische Therapie und Blockade dieser Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche stehen verschiedene intravenös applizierbare und oral resorbierbare Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten zur Verfügung. Die erste in die klinische Therapie eingeführte Substanz war das monoklonale Antikörperfragment Abciximab, welches unspezifisch auch den thrombozytären Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor komplett und irreversibel blockiert. Im Gegensatz dazu sind synthetische Rezeptorantagonisten (wie Tirofiban, Eptifibatide oder Lami-fiban) in der Lage, den Rezeptor reversibel zu blockieren und resultieren daher in einem thrombozyteninhibitorischen Effekt, der streng von der Plasmakonzentration des jeweiligen synthetischen Rezeptorantagonisten abhängig ist.

Wirkung von Abciximab bei instabiler Angina pectoris

Die am besten untersuchte Substanz aus der Gruppe der intravenös applizierbaren GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten ist das Abciximab. Für Abciximab liegen mittlerweile auch Langzeitergebnisse der in den ersten Studien rekrutierten Patienten vor. In der EPIC-Studie [3–5] konnte bei 2099 Patienten mit Hochrisiko-PTCA oder direktonaler Atherektomie nachgewiesen werden, daß die Therapie mit Abciximab – Bolus (0,25 mg/kg) plus Infusion (10 µg/min für 12 Std.) – eine signifikante Reduktion der uner-

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Harald Darius, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Johannes Gutenberg-Universität, Langenbeckstrasse 1, D-55101 Mainz; E-Mail: harald.darius@2-med.klinik.uni-mainz.de

wünschten kardialen Ereignisse wie Tod, Myokardinfarkt und notfallmäßige Revaskularisation mit sich bringt. In einer Folgestudie (EPILOG [6]) konnte die signifikant erhöhte Rate an Blutungskomplikationen durch Reduktion der Heparindosis auf das Niveau der Blutungen in der Placebogruppe gedrückt werden. In der EPIC-Studie war nicht nur der primäre Endpunkt, bestehend aus der kumulierten Inzidenz unerwünschter kardialer Ereignisse, in der Beobachtungszeit von 30 Tagen hochsignifikant von 12,8 % in der Placebogruppe auf 8,3 % in der Bolus-plus-Infusionsgruppe reduziert (relative Risikoreduktion 35 %; $p < 0,008$), sondern auch die Ergebnisse nach 6 Monaten und sogar nach 3 Jahren zeigten einen signifikanten Vorteil der mit Abciximab behandelten Patienten (Abb. 1). Für das Gesamtkollektiv der 2099 Patienten war dieser Vorteil bezüglich der Sterblichkeit der Patienten nach 3 Jahren mit einer Letalität von 8,6 % in der Placebogruppe und 6,8 % in der Bolus-plus-Infusionsgruppe ($p = 0,20$) jedoch nicht mehr statistisch signifikant [5]. Allerdings zeigte das Kollektiv der Patienten mit instabiler Angina ($n = 470$) im Dreijahresverlauf eine sehr beeindruckende und hochsignifikante Senkung der Sterblichkeit von 11,6 % auf 2,9 %, was einer absoluten Risikoreduktion von 8,7 % entspricht ($p = 0,001$).

Eine Untersuchung, bei der vor einer Koronarintervention bei Patienten mit instabiler Angina eine 24stündige Vorbehandlung mit Abciximab durchgeführt wurde, mußte ebenfalls aufgrund der signifikanten Vorteile der abciximabbehandelten Patientengruppe bereits nach einer Zwischenanalyse abgebrochen werden (CAPTURE [7]). In einer retrospektiven Analyse konnten Hamm et al. nachweisen, daß im wesentlichen die Patienten von der Therapie mit Abciximab prognostisch profitierten, bei denen das myokardiale Kontraktionsprotein Troponin im peripheren Blut nachweisbar war [8].

Vergleichbar gute Ergebnisse konnten in einer Untersuchung mit Abciximab bei Patienten nach Stentimplantation erzielt werden (EPISTENT [9]). Bei dieser Untersuchung wurden 2399 Patienten rekrutiert, deren Koronarläsionen prinzipiell zur Implantation eines Stents geeignet waren. Die Patienten wurden entweder mittels Stentimplantation und Placeboinfusion, mittels Stentimplantation und Abciximab (Bolus plus Infusionstherapie) oder mittels Ballondilatation plus Abciximabtherapie behandelt. Es zeigte sich, daß der primäre Endpunkt – wieder

bestehend aus der kumulierten Inzidenz unerwünschter kardialer Ereignisse – in der Stent-plus-Placebogruppe mit 10,8 % nach 30 Tagen signifikant höher lag als bei den Patienten in der Stent-plus-Abciximabgruppe mit 5,3 % (relative Risikoreduktion 52 %, 95 % CI 0,33–0,69) und auch signifikant höher als bei den Patienten mit Ballondilatation plus Abciximabtherapie mit 6,9 % (relative Risikoreduktion 37 %; 95 % CI 0,45–0,88). Aufgrund dieser bemerkenswerten Ergebnisse für Abciximab ist die breite Verwendung von Glykoproteinrezeptorantagonisten bei Patienten mit Koronarinterventionen unbedingt indiziert.

Im Vergleich zu diesen bemerkenswerten Ergebnissen mit dem monoklonalen Antikörperfragment Abciximab müssen die klinischen Resultate der Studie mit synthetischen Antagonisten bewertet werden, die für die klinische Therapie zur Verfügung stehen (Tirofiban und Eptifibatide).

Untersuchungen mit Tirofiban

Tirofiban, ein synthetisches Tyrosinanalogen, zeichnet sich durch eine relativ kurze Halbwertszeit und sehr gute Steuerbarkeit aus, wobei bereits 4 Stunden nach Ende einer Tirofibaninfusion die inhibitorische Wirkung um ca. 50 % reduziert ist. Die Substanz wurde in 3 größeren Untersuchungen bei Patienten mit instabiler Angina und Koronarinterventionen etabliert. Die PRISM-Studie [10] ist eine randomisierte, heparinkontrollierte Studie bei Patienten mit instabiler Angina und nichttransmuralem Infarkt, bei der ein kumulativer primärer Endpunkt bestehend aus Tod, Myokardinfarkt und refraktärer Angina nach 48 Stunden Therapie von 5,6 % in der HeparinGruppe auf 3,8 % in der TirofibanGruppe signifikant gesenkt werden konnte (relative Risikoreduktion 32 %, $p = 0,01$). In dieser Studie konnte eindeutig nachgewiesen werden, daß die Kombination von Tirofiban plus Acetylsalicylsäure plus Heparin der Kombination Heparin plus Acetylsalicylsäure in der Therapie der instabilen Angina überlegen ist. Dabei konzentrierte sich ein ganz wesentlicher Anteil des klinischen Effektes auf die Patienten, deren Troponinwerte erhöht waren (Abb. 1).

Die zweite Studie mit Tirofiban bei instabiler Angina und nichttransmuralem Infarkt (PRISM-PLUS [11]) rekrutierte 1915 Patienten, die mit Acetylsalicylsäure vorbehandelt waren, und verglich die Wirksamkeit von Tirofiban mit der von Heparin und der Kombination aus Tirofiban plus Heparin. Die Patienten wurden für ca. 48 Stunden mit der Studienmedikation vorbehandelt, bevor bei gegebener Indikation eine PTCA durchgeführt wurde. Die Patientengruppe mit Tirofiban ohne gleichzeitige Heparin-gabe mußte die Studie überraschenderweise vorzeitig beenden, da diese Gruppe vorübergehend eine höhere Letalität (4,6 %) im Vergleich zur HeparinGruppe zeigte (1,1 %). Dabei war die Inzidenz des kombinierten primären Endpunktes in der Gruppe mit der Kombinationstherapie Heparin plus Tirofiban mit 12,9 % signifikant niedriger als in der HeparinGruppe mit 17,9 % ($p = 0,004$), wobei dieser signifikante Unterschied auch nach 7, 30 und 180 Tagen Beobachtungsdauer erhalten blieb. Schwere Blutungen traten bei 3 % der Patienten in der HeparinGruppe und bei 4 % der Patienten in der Tirofiban-plus-HeparinGruppe auf.

Die Wirksamkeit von Tirofiban bei Koronarinterventionen wurde in der RESTORE-Studie [12] bei 2139 Patienten mit akutem Koronarsyndrom (instabile Angina oder Myokardinfarkt) untersucht, bei denen eine Koronarangio-

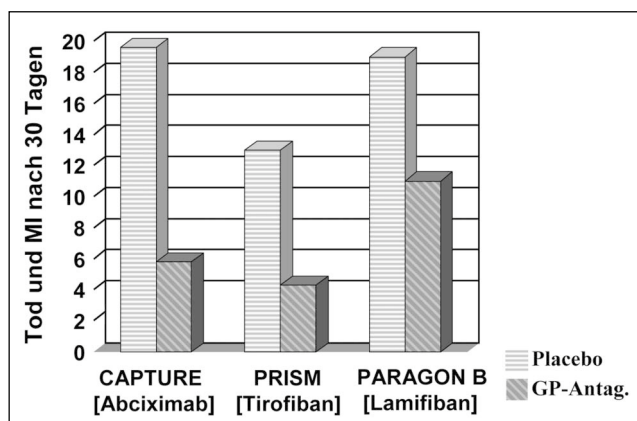


Abbildung 1: Ergebnisse der Patienten mit Troponinerhöhung, die im Rahmen der Capture-Studie mit Abciximab [7, 8], in der PRISM-Studie mit Tirofiban [10] und in der Paragon-B-Studie mit Lamifiban behandelt wurden, hinsichtlich der Letalität und Infarktrate innerhalb der ersten 30 Tage.

plastie innerhalb von 72 Stunden durchgeführt wurde. Der primäre kombinierte Endpunkt nach 30 Tagen wurde durch Tirofiban über 36 Stunden von 12,2 % in der Placebogruppe auf 10,3 % in der Tirofibangruppe nur tendenziell und nicht signifikant verändert ($p = 0,16$). Im Gegensatz dazu ergab die Analyse eine statistisch signifikante Senkung der Inzidenz für den kumulativen Endpunkt nach 2 Tagen um 38 % ($p < 0,005$) und nach 7 Tagen um 27 % ($p = 0,022$) aufgrund einer geringeren Anzahl an nicht-tödlichen Myokardinfarkten und Rezidivangioplastien. Als Ergebnis dieser Untersuchung kann man festhalten, daß Tirofiban über 36 Stunden zusätzlich zu Acetylsalicylsäure und Heparin die Akutkomplikationen einer Koronarintervention beim akuten Koronarsyndrom signifikant senkt, wobei dieser Effekt nach 30 Tagen statistisch nicht mehr signifikant ist.

Ergebnisse mit Eptifibatide

Für Eptifibatide in einer Dosierung von 180 µg/kg Bolus plus Infusion von 2,0 µg/kg/min konnte eine signifikante Wirksamkeit bei Patienten mit instabiler Angina pectoris in der umfangreich angelegten PURSUIT-Studie [13] bei 10.948 Patienten nachgewiesen werden. Im Vergleich zur Placebogruppe zeigten die mit Eptifibatide behandelten Patienten nach mindestens 72stündiger Infusion eine 1,5%ige Reduktion der absoluten Inzidenz des primären Endpunktes, daß heißt der Summe der Todesfälle und nichttödlichen Infarkte innerhalb von 30 Tagen nach dem Indexereignis. Dabei ist interessant, daß die Differenz zwischen den Gruppen nach 4 Tagen (7,6 % vs. 9,1 %; $p = 0,01$) und nach 7 Tagen (10,1 % vs. 11,6 %; $p = 0,02$) größer war als nach 30 Tagen (14,2 % vs. 15,7 %; $p = 0,04$).

Nach der Zulassung von Eptifibatide zur Therapie von Patienten mit instabiler Angina wurde die Wirksamkeit der Substanz in einer neuen Untersuchung bei Patienten mit Stentimplantation bestätigt, deren Ergebnisse noch nicht schriftlich publiziert sind, aber bereits auf Kongressen mitgeteilt wurden (ESPRIT; Abb. 2). In einer früheren Untersuchung (IMPACT-II [14]) bei Patienten mit Koronarinterventionen konnte mit einer wesentlich niedrigeren Dosierung kein überzeugender Effekt erreicht werden. In der ESPRIT-Studie wurden Patienten, die sich einer elektiven Stentimplantation unterzogen, mit Acetylsalicylsäure und einem Thienopyridin (Ticlopidin oder Clopidogrel) als Standardtherapie vor der Koronarintervention behandelt. Im Rahmen der Intervention erhielten sie 2 Boli von jeweils 180 µg/kg Eptifibatide im Abstand von 30 min sowie eine Dauerinfusion von 2 µg/kg/min für 18–24 Std. Zusätzlich wurde Heparin in einer Dosierung von 60 Einheiten/kg verabreicht, um die ACT (activated clotting time) zwischen 200 und 300 sec zu verlängern. In der Placebogruppe wurde Heparin in der gleichen Dosierung appliziert, bevor die elektive Stentimplantation durchgeführt wurde und die Ergebnisse nach 48 Std. und 30 Tagen ausgewertet wurden. Die Ergebnisse nach 48 Stunden und nach 30 Tagen ste-

hen derzeit zur Verfügung und zeigen, daß ein kombinierter primärer Endpunkt bestehend aus Tod, Myokardinfarkt, notfallmäßiger Zielgefäßrekanalisation und notfallmäßiger Verwendung eines anderen Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten von 10,5 % in der Placebogruppe hochsignifikant um relativ 37 % auf eine Inzidenz von 6,6 % in der Eptifibatidegruppe abnahm. Dieser Effekt war bei den 2064 rekrutierten Patienten statistisch gesehen hochsignifikant ($p = 0,0015$). Diese deutliche Reduktion des Endpunktes war auch für die Einzelkomponenten des kumulativen Endpunktes feststellbar und bei allen Patienten-Gruppen, wie Diabetikern ($n = 419$ Patienten) oder Frauen ($n = 562$ Patienten), nachweisbar. Ebenfalls war dieser protektive Effekt unabhängig vom Ausmaß der Antikoagulation, da bei Patienten, deren maximale ACT unter 244 sec lag ($n = 661$), der primäre Kombinationsendpunkt von 10,0 auf 6,1 % abnahm (relative Risikoreduktion 39 %) wohingegen bei den etwas ausgeprägter antikoagulierten Patienten mit einer maximalen ACT in der oberen Tertile oberhalb von 292 sec ($n = 676$ Patienten) der primäre Endpunkt von 10,3 % in der Placebogruppe auf 7,0 % in der Eptifibatidegruppe abnahm (relative Risikoreduktion 32 %).

Diese neuen Ergebnisse mit Eptifibatide zeigen eine signifikante Reduktion aller Endpunkt-komponenten bei Patienten 48 Std. und 30 Tage nach einer elektiven Stentimplantation, wenn eine Doppelbolusapplikation von Eptifibatide plus eine zusätzliche Dauerinfusion über 18–24 Std. durchgeführt wird. Weitere Daten über spätere Beobachtungszeitpunkte werden erwartet.

Untersuchungen mit Lamifiban

Im Gegensatz zu diesen sehr erfreulichen Ergebnissen mit den synthetischen Rezeptorantagonisten Tirofiban und Eptifibatide waren die Ergebnisse mit dem intravenös applizierbaren Antagonisten Lamifiban, die in der PARAGON A- [15] und Paragon B-Studie erhoben wurden, sehr enttäuschend. In der PARAGON B-Studie wurden Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne eindeutige ST-Streckenhebungen innerhalb von 12 Stunden rekrutiert und mit Lamifibanbolus plus gewichtsadaptierter Infusion oder Placebo behandelt. Bei dieser Untersuchung zeigen die Dreißigtagesergebnisse weder eine signifikante Reduktion der Todesfälle ($p = 0,487$) noch der Myokardinfarktinzidenz ($p = 0,247$) oder der Zielgefäßrekanalisa-

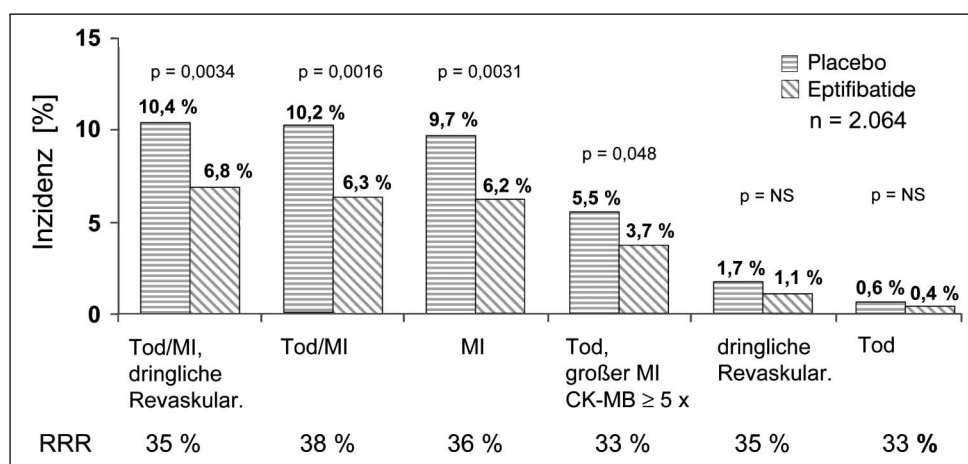


Abbildung 2: Ergebnisse der Esprit-Studie mit Eptifibatide bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und Stentimplantation. Dargestellt sind die Inzidenz des kombinierten Endpunktes unerwünschter kardialer Ereignisse (Tod, Myokardinfarkt und dringliche Revaskularisation) sowie die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes nach 30 Tagen.

tion ($p = 0,867$). Allerdings zeigt sich auch bei dieser Untersuchung, daß Patienten, bei denen eine frühe perkutane Koronarintervention durchgeführt wird, am ehesten von dieser Therapie mit Lamifiban profitieren können, im Gegensatz zu den Patienten mit später Revaskularisation oder ohne eine interventionelle Koronartherapie. Ebenfalls zeigte sich allerdings trotz des negativen Ergebnisses für die Gesamtpopulation ein signifikanter Vorteil für die troponinpositiven Patienten (Abb. 1).

Oral resorbierbare GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten

Die OPUS/TIMI-16-Studie mit Orbofiban

Die Wirksamkeit des oral resorbierbaren Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Orbofiban bei Patienten mit instabiler Angina pectoris wurde in der OPUS/TIMI-16-Studie untersucht [16]. Dabei wurden Patienten mit instabiler Angina rekrutiert, die innerhalb der letzten 12 Stunden einen Angina pectoris-Anfall in Ruhe von mehr als 5 min Dauer mit typischen EKG-Veränderungen oder positiven myokardspezifischen Enzymen erlitten hatten. Die Patienten erhielten eine Standardmedikation, die auch Acetylsalicylsäure 150–162 mg/Tag enthielt, sowie zusätzlich Placebo (3424 Patienten), Orbofiban 2 x 50 mg/Tag über 3 Monate ($n = 3338$ Patienten) oder Orbofiban 2 x 50 mg/Tag für die ersten 30 Tage und danach Orbofiban 2 x 30 mg/Tag bis zum Tag 90 ($n = 3540$ Patienten). Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, daß der primäre Endpunkt, nämlich die Kombination aus Tod, Myokardinfarkt, notfallmäßiger Revaskularisation, Rehospitalisierung, Myokardischämie und Schlaganfall von 10,7 % in der Placebogruppe auf 9,7 % in der Niedrigdosisgruppe bis auf 9,3 % in der Hochdosis-Orbofibangruppe abnimmt ($p = 0,05$). Dieser leichten Abnahme steht allerdings eine Erhöhung der Letalität der Patienten in der Niedrigdosis-Orbofibangruppe auf 2,3 % entgegen ($p = 0,004$) im Gegensatz zur Letalität von 1,4 % in der Placebogruppe und 1,6 % in der Orbofiban-Hochdosisgruppe. Die Anzahl der notfallmäßigen Revaskularisationen nahm von 5,2 % in der Placebogruppe auf 2,9 % in der Niedrigdosisgruppe und 3,3 % in der Hochdosis-Orbofibangruppe signifikant ab ($p < 0,001$). Die beiden Orbofibangruppen zeigten allerdings auch eine signifikante Erhöhung der lebensbedrohlichen sowie der schweren und der leichten Blutungskomplikationen. Die Inzidenz der Thrombozytopenien war ebenfalls signifikant für beide Orbofibangruppen erhöht.

Die OPUS/TIMI-16-Studie war die erste globale Studie mit einem oral resorbierbaren Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten beim akuten Koronarsyndrom. Orbofiban zeigte dabei eine minimale Wirksamkeit hinsichtlich des primären Endpunktes und eine deutliche Reduktion der notfallmäßigen Revaskularisation, bei allerdings geringem Mortalitätsanstieg in einer der beiden Orbofibangruppen. Gleichzeitig war die Rate der schweren Blutungskomplikationen, leichten Blutungskomplikationen oder Thrombozytopenien signifikant gegenüber der Therapie mit Placebo erhöht. Der größte Vorteil der Therapie wurde dabei in Kollektiven ohne Herzinsuffizienz und mit normaler Nierenfunktion beobachtet. Aufgrund dieser nicht uneingeschränkt erfreulichen Ergebnisse wurde jedoch die weitere klinische Entwicklung von Orbofiban eingestellt.

Untersuchungen mit Sibrafiban

Sibrafiban ist ein kompetitiv wirkender, lang wirksamer, oral resorbierbarer Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonist. Im Symphony-Studienprogramm wurde versucht, die Sub-

stanz sowohl für die Kurzzeitsekundärprävention als auch für die Langzeitprophylaxe bei Patienten nach akutem Koronarsyndrom zu etablieren. In der Symphony-I-Studie wurden 9233 Patienten mit akutem Koronarsyndrom rekrutiert, wobei in einer Niedrigdosisgruppe $\leq 4,5$ mg Sibrafiban, in einer hochdosierten Gruppe ≤ 6 mg Sibrafiban/Tag gegeben wurden, adaptiert an das Körpergewicht und die Nierenfunktion der Patienten [17, 18]. Am Ende der Behandlungsphase waren keinerlei signifikante Unterschiede im kombinierten klinischen Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt, schwere Rezidivischämie) mit Inzidenzen zwischen 9,8 und 10,1 % der Patienten festzustellen. Für die harten Endpunktparameter Tod und Myokardinfarkt zeigte sich tendenziell sogar mit einer Inzidenz von 7,0 % in der Placebogruppe ein besseres Ergebnis als für die Sibrafiban-Niedrigdosisgruppe mit 7,4 % oder die Hochdosisgruppe mit 7,9 %. Lediglich die Anzahl der schweren Rezidivischämien war mit 3,2 % in der Placebogruppe im Vergleich zu 2,8 % und 2,5 % in den beiden Sibrafibandosen tendenziell verbessert. Besonders bemerkenswert ist, daß bei Patienten nach koronarer Stentimplantation, die mit Sibrafiban behandelt wurden, initial lediglich eine Therapie mit ASS ohne Ticlopidin durchgeführt wurde. Aufgrund einer erhöhten Ereignisrate mit subakuten Stentthrombosen in der Größenordnung von 3,6 % in der Niedrigdosis- und 2,7 % in der Hochdosis-Sibrafibangruppe im Vergleich zur Placebogruppe mit 1,1 % wurde jedoch während der Studie beschlossen, auch den Patienten der Niedrigdosis-Sibrafibangruppe Ticlopidin nach Stentimplantation zu verabreichen.

Angesichts der sehr enttäuschenden Ergebnisse der Symphony-I-Studie wurde auch die 2. Symphony-Studie vorzeitig abgebrochen, die eine langfristige Sekundärprävention bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt untersucht hat. Die Analyse des primären Endpunktes (Tod, Myokardinfarkt, schwere rezidivierende Ischämie) bei den 5000 bis zum Studienabbruch eingeschlossenen Patienten zeigte mit 9,3 % in der Aspirin-Gruppe, 9,3 % in der Sibrafiban-Niedrigdosis-plus-Aspirin-Gruppe und 10,5 % in der Sibrafiban-Hochdosisgruppe keinerlei Vorteile der Therapie. Signifikant schlechter war allerdings der Doppelendpunkt Tod und Reinfarkt mit 8,6 % in der Sibrafiban-Niedrigdosis-plus-Aspirin-Gruppe im Vergleich zu 6,1 % in der Aspirin-Gruppe und 6,8 % in der Sibrafiban-Hochdosisgruppe. Die negativen Ergebnisse der Symphony-I-Studie und der 2. Symphony-Studie führten dazu, daß die klinische Entwicklung der Substanz Sibrafiban ebenfalls eingestellt wurde.

Mit Hilfe einer Metaanalyse können die Ergebnisse der klinischen Untersuchungen, unter Vernachlässigung der studienspezifischen Besonderheiten und der substanzspezifischen Eigenschaften, mit oralen GP IIb/IIIa-Antagonisten bei Patienten mit Koronarintervention oder akutem Koronarsyndrom gemeinsam ausgewertet werden. Die Daten der EXCITE-Studie mit Xemilofibantherapie bei 7232 Patienten nach Koronarintervention [19–22], die Daten der OPUS/TIMI-16-Studie mit 10.302 Patienten mit akutem Koronarsyndrom sowie die Daten der Symphony-I-Studie mit 9169 Patienten und der 2. Symphony-Studie mit 6665 Patienten zeigen keinen signifikanten therapeutischen Fortschritt, aber eine Erhöhung der Letalität der Patienten um 35 % Relativprozent im Vergleich zur jeweiligen Placebogruppe (Abb. 3). Aufgrund dieser Analyse läßt sich eine weitere Therapie mit den hier beschriebenen GP IIb/IIIa-Antagonisten Xemilofiban, Orbofiban oder Sibrafiban auch aus ethischen Gründen bei dieser Patientengruppe mit akutem Koronarsyndrom nicht rechtfertigen.

Zusammenfassung

Die intravenös applizierbaren Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten haben aufgrund ihrer bemerkenswerten Effektivität die Therapie von Patienten mit instabiler Angina und Koronarinterventionen wesentlich verbessert und die Morbidität und Letalität dieser Patientengruppe signifikant vermindert. Zur Zeit werden diese Substanzen im Zusammenhang mit der fibrinolytischen Therapie des akuten Myokardinfarktes untersucht, und auch für diese Indikation deuten die ersten Daten auf eine revolutionäre Verbesserung der Effektivität einer fibrinolytischen Therapie hin [23], ohne daß allerdings bisher Daten zur Letalität der Patienten verfügbar sind.

Die Ursachen für das therapeutische Versagen der oralen Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten sind noch nicht bekannt. Es handelt sich insgesamt um reversible Rezeptorantagonisten, deren Rezeptorbindung stark vom jeweiligen Plasmaspiegel abhängig ist. Darüber hinaus hatten die getesteten Substanzen eine geringe Bioverfügbarkeit, so daß davon ausgegangen werden muß, daß die Plasmaspiegel relativ starken Schwankungen ausgesetzt waren, insbesondere da die Resorption der Substanzen auch nahrungsabhängig war. Neben diesen substanzspezifischen Gründen für die Erfolglosigkeit einer Therapie mit oralen GP-Antagonisten könnten die Ursachen aber auch in dem Verhalten der thrombozytären Integrinrezeptoren liegen.

Bisher ist nicht bekannt, ob es möglich ist, eine 24stündige, konstante Rezeptorbesetzung zu erreichen, mit dem Ziel, die Thrombozytenaktivität durch Verhinderung der Fibrinogenbindung und Fibrinogenbrückenbildung zu inhibieren. Es gibt Hinweise darauf, daß bei der Abdissoziation verschiedener Glykoproteinantagonisten vom Fibrinogenrezeptor ein aktivierter Rezeptor zurückbleibt, der eine höhere Bindungsaffinität für Fibrinogen hat [24]. Es ist also hypothetisch durchaus vorstellbar, daß aufgrund der geringen Bioverfügbarkeit der verwendeten Substanzen relativ starke Plasmaspiegelschwankungen bei den Patienten der hier zitierten Studien vorlagen, so daß das Ausmaß der Rezeptorbindung bei diesen Patienten starken intra- und interindividuellen Schwankungen ausgesetzt war. Falls nach vorübergehender Rezeptorbesetzung ein Abnehmen des Plasmaspiegels zu einer reduzierten Rezeptorbesetzung führt und der Rezeptor in aktiviertem Zustand zurückbleibt, könnte dies Grundlage für ein klinisch relevantes Reboundphänomen sein, welches bisher allerdings in

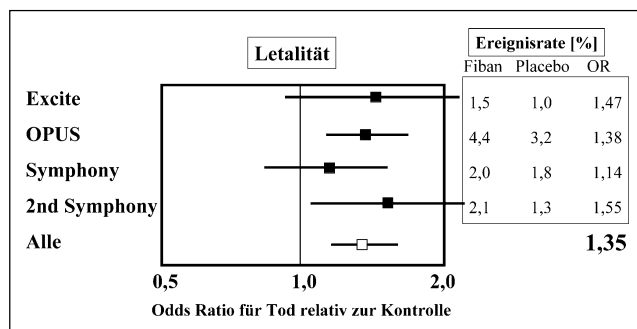


Abbildung 3: Darstellung der leicht erhöhten relativen Letalität der mit oralen GPIIb/IIIa-Antagonisten behandelten Patienten in der Excite-Studie mit Xemilofiban [22], in der OPUS/TIMI-16-Studie mit Orbofiban [16] und in den Symphony-Studien mit Sibrafiban [18] im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe. Die Odds ratio für die gemeinsame Auswertung dieser 4 Studien beträgt 1,35, entspricht also einer ca. 35%igen relativen Letalitätssteigerung.

klinischen Untersuchungen nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte.

Die Entwicklung verschiedener anderer, lang wirksamer Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten wird weiter vorangetrieben, wobei die Überlegung durchaus valide ist, daß Substanzen mit besserer Bioverfügbarkeit und längerer Plasmahalbwertszeit klinisch bessere Ergebnisse erzielen könnten. Ebenfalls von Interesse sind irreversible Rezeptorantagonisten, die eine wertvolle Alternative für die Langzeitbehandlung dieser Patientengruppe darstellen könnten.

Abschließend muß man feststellen, daß die protektiven Effekte der intravenösen Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten sowohl für Abciximab als auch für die synthetischen Antagonisten Tirofiban und Eptifibatide in den jeweiligen Studienkollektiven sehr überzeugend nachgewiesen werden konnten. Im Gegensatz dazu waren die Ergebnisse mit dem intravenösen Antagonisten Lamifiban eher enttäuschend. Ob dies auf der verwendeten Dosierung der Substanz beruht oder ob andere Gründe dafür verantwortlich sind, ist bisher noch nicht abschließend erklärbar. Die bisher bekannten Resultate zu den oral verfügbaren GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten sind absolut enttäuschend. Die Substanzen zeigten nur eine grenzwertige, oftmals statistisch nicht signifikante Reduktion der primären Effektivitätsparameter bei deutlicher Erhöhung des Blutungsrisikos und einer bisher nicht erklärbaren geringen Erhöhung der Letalität. Trotz des in den einzelnen Studien nur marginalen negativen Effektes auf die Letalität, konnte in der Metaanalyse aufgrund der hohen Zahl der eingeschlossenen Patienten (ca. 32.000) diese geringe Letalitätserhöhung festgestellt werden. Besonders bemerkenswert ist, daß aufgrund der groß angelegten und zeitlich beinahe parallel durchgeführten Untersuchungen die unbefriedigende Effektivität der zur Verfügung stehenden Substanzen und die mäßigen Risikoerhöhungen in sehr kurzer Zeit nachgewiesen werden konnten. Es ist derzeit nicht abzusehen, ob die noch in der klinischen Prüfung befindlichen Substanzen einen wesentlichen therapeutischen Fortschritt gegenüber den bisher untersuchten Verbindungen darstellen. Man muß darüber hinaus auch festhalten, daß aufgrund der hohen Effektivität der akut angewandten intravenösen Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten ein positiver Effekt einer längerfristigen Nachbehandlung mit oral verfügbaren Substanzen sehr viel schwieriger nachzuweisen sein wird, als dies vor der Einführung der intravenösen Rezeptorantagonisten der Fall gewesen wäre.

Literatur

1. Lefkowitz J, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med* 1995; 332: 1553–9.
2. Darius H, Grosser T. Glycoprotein IIb/IIIa-Antagonisten. *Hämostaseologie* 1998; 18: 171–9.
3. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC investigation. *N Engl J Med* 1994; 330: 956–61.
4. Topol EJ, Califf RM, Weisman HF, Ellis SG, Tchen JE, Worley S, Ivanhoe R, George BS, Fintel D, Weston M. Randomised trial of coronary intervention with antibody against IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: results at six months. The EPIC Investigators. *Lancet* 1994; 343: 881–6.
5. Topol EJ, Ferguson JJ, Weisman HF, Tcheng JE, Ellis SG, Kleiman NS, Ivanhoe RJ, Wang AL, Miller DP, Anderson KM, Califf RM. Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin beta3 blockade with percutaneous coronary intervention. EPIC Investigator Group. *Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition for Prevention of Ischemic Complication. JAMA* 1997; 278: 479–84.
6. EpiLog Investigators. Effect of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor abciximab with lower heparin dosages in ischemic complications of percutaneous coronary revascularisation. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689–96.
7. The Capture Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349: 1429–35.
8. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, Rutsch W, Berger J, Kootstra J, Simoons ML. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340: 1623–9.
9. The EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998; 352: 87–92.
10. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998; 338: 1498–505.
11. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488–97.
12. 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: 1445–53.
13. The Pursuit Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998; 339: 436–43.
14. IMPACT-II Investigators. Effects of competitive platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with velofibatide (Integrilin) in reducing complications of percutaneous coronary intervention: Results of the randomized clinical trial IMPACT-II. *Lancet* 1997; 349: 1422–8.
15. The PARAGON Investigators. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network. *Circulation* 1998; 97: 2386–95.
16. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Langer A, Caspi A, Berink P, Lopez-Sendon J, Toman J, Charlesworth A, Anders RJ, Alexander JC, Skene A, Braunwald E. Oral glycoprotein IIb/IIIa inhibition with orbofiban in patients with unstable coronary syndromes (OPUS-TIMI 16) trial. *Circulation* 2000; 102: 149–56.
17. Cannon CP, McCabe CH, Borzak S, Henry TD, Mueller HS, Feldman R, Palmeri ST, Ault K, Hamilton SA, Rothman JM, Novotny WF, Braunwald E, for the TIMI 12 Investigators. Randomized trial of an oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, sifabran, in patients after an acute coronary syndrome. Results of the TIMI 12 Trial. *Circulation* 1998; 97: 340–9.
18. The Symphony Investigators. Comparison of sifabran with aspirin for prevention of cardiovascular events after acute coronary syndromes: a randomised trial sifabran versus aspirin to yield maximum protection from ischemic heart events post-acute coronary syndromes. *Lancet* 2000; 355: 337–45.
19. Simpfendorfer C, Kottke-Marchant K, Lowrie M, Anders RJ, Burnes DM, Miller DP, Cove CS, DeFranco AC, Ellis SG, Moliterno DJ, Raymond RE, Sutton JM, Topol EJ. First chronic platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade. A randomized, placebo-controlled pilot study of xemilofiban in unstable angina with percutaneous coronary interventions. *Circulation* 1997; 96: 76–81.
20. Kereiakes DJ, Kleiman N, Ferguson JJ, Runyon JP, Broderick TM, Higby NA, Martin LH, Hantsbarger G, McDonald S, Anders RJ. Sustained platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with oral xemilofiban in 170 patients after coronary stent deployment. *Circulation* 1997; 96: 1117–21.
21. Kereiakes DJ, Kleiman NS, Ferguson JJ, Masud Z, Broderick TM, Abbott-Smith CW, Runyon JP, Anderson LC, Anders RJ, Dreiling RJ, Hantsbarger GL, Bryzinski B, Topol EJ for the Oral Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Blockade to Inhibit Thrombosis (ORBIT) Trial Investigators. Pharmacodynamic efficacy, clinical safety, and outcomes after prolonged platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with oral xemilofiban. Results of a multicenter, placebo-controlled, randomized trial. *Circulation* 1998; 98: 1268–78.
22. O'Neill WW, Serruys P, Knudtson M, van Es GA, Timmis GC, van der Zwaan C, Kleiman J, Gong J, Roecker EB, Dreiling R, Alexander J, Anders R. Long-term treatment with a platelet glycoprotein-receptor antagonist after percutaneous coronary revascularization. EXCITE Trial Investigators. Evaluation of Oral Xemilofiban in Controlling Thrombotic Events. *N Engl J Med* 2000; 342: 1316–24.
23. Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, McCabe CH, Coussement P, Kleiman NS, Vahanian A, Adgey AAJ, Menown I, Rupprecht HJ, van der Wieken 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.
24. Peter K, Schwarz M, Ylänne J, Kohler B, Moser M, Nordt T, Salbach P, Kubler W, Bode C. Induction of fibrinogen binding and platelet aggregation as a potential intrinsic property of various glycoprotein IIb/IIIa (alphaIIb beta3) inhibitors. *Blood* 1998; 92: 3240–9.

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