

DIMDI

Deutsches Institut für Medizinische
Dokumentation und Information

Medizinische Effektivität beim Einsatz von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten in der Therapie von akuten Koronarsyndromen

Band 4

DAHTA  **DIMDI**

Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information
(DAHTA@DIMDI)

Informationssystem
Health Technology Assessment (HTA)
in der Bundesrepublik Deutschland

**Medizinische Effektivität beim Einsatz von
GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten
in der Therapie von akuten Koronarsyndromen**

Claudia Wild
Wilhelm Frank, Brigitte Konta, Kurt Huber

ISBN 3-89906-703-7

1. Auflage 2003

© DAHTA@DIMDI. Alle Rechte, auch die des Nachdrucks von Auszügen, der photo-mechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vorbehalten.

Gesamtherstellung

DIMDI

Waisenhausgasse 36-38a

50676 Köln

Telefon : 0221/4724-1

Telefax: 0221/4724-444

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Bibliographic Information published by Die Deutsche Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek lists this publication in the Deutsche Nationalbibliografie; detailed bibliographic data are available in the Internet at <http://dnb.ddb.de>.

Vorbemerkungen

Die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) hat das Institut für Technologiefolgen-Abschätzung, Health Technology Assessment, der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, Wien, mit der Erstellung dieses HTA-Berichts beauftragt.

Nachdem im Mai 2002 ein erster Entwurf vorgelegt wurde konnte nach der Überarbeitung und einem 2-fachen Begutachtungsverfahren diese Arbeit im Juni 2003 veröffentlicht werden.

Das interne Gutachten, eine inhaltliche und eine formale Kontrolle der Arbeit, wurde durch Mitarbeiter von DAHTA@DIMDI durchgeführt.

Die externe Begutachtung erfolgte durch Prof. Dr. Thomas Hohlfeld, Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Institut für Pharmakologie und klinische Pharmakologie.

Alle Autoren haben schriftlich erklärt, dass keinerlei Interessenkonflikte bei der Erstellung der Arbeit bestanden.

Die Basis der Finanzierung des Gesamtberichts bildet der gesetzliche Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000 und erfolgte durch die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung.

Inhaltsverzeichnis

1	Gesundheitspolitischer Hintergrund	1
2	Zusammenfassung	2
2.1	<i>Einleitung</i>	2
2.1.1	Kontext	2
2.1.2	Technologie	2
2.2	<i>Forschungs- und Politikfragestellung</i>	2
2.3	<i>Methode</i>	2
2.4	<i>Ergebnis</i>	2
2.5	<i>Diskussion</i>	3
3	Wissenschaftliche Zusammenfassung	4
3.1	<i>Fragestellung</i>	4
3.2	<i>Methodik</i>	4
3.3	<i>Ergebnisse</i>	4
3.4	<i>Schlussfolgerungen</i>	5
3.5	<i>Diskussion</i>	6
4	Hauptdokument	7
4.1	<i>Wissenschaftliche Einführung / Hintergrund</i>	7
4.1.1	Akutes Koronarsyndrom	7
4.1.2	Die medizinische Behandlung beim akuten Koronarsyndrom	8
4.1.3	Funktion der GP-IIb / IIIa-Rezeptoren	9
4.1.4	Wirkmechanismus der Antagonisten	9
4.1.5	Risikofaktor Diabetes	14
4.1.6	Prognoserelevante Risikofaktoren	14
4.2	<i>Forschungsfragen</i>	15
4.3	<i>Methoden</i>	16
4.3.1	Suchstrategie	16
4.3.2	Inklusions- und Exklusionskriterien	19
4.3.3	Ergebnisparameter (Outcomes)	20
4.3.4	Studiengültigkeit	22
4.3.5	Qualitätsbeurteilung	22
4.3.6	Heterogenität der Studien	23
4.3.7	Generalisierbarkeit	25
4.3.8	Methoden der Evidenzsynthese	27

4.3.9	Kennzahlen	29
4.4	<i>Ergebnisse</i>	29
4.4.1	Ergebnisse der Recherche	29
4.4.2	Ergebnisse der Studien	31
4.5	<i>Diskussion</i>	88
4.5.1	Diskussion der methodischen Qualität der Studien	88
4.5.2	Diskussion der Ergebnisse der Studien	88
4.5.3	Beantwortung der Forschungsfragen	100
4.6	<i>Schlussfolgerungen</i>	106
4.6.1	Besondere Probleme	106
4.6.2	Anwendungsempfehlungen	107
4.6.3	Forschungsbedarf	108
5	Anhang	110
5.1	<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	110
6	Literaturverzeichnis	112
6.1	<i>Verwendete Literatur</i>	112
6.2	<i>Kontextdokument</i>	119
6.3	<i>Tabellenverzeichnis</i>	120
6.4	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	122

1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Das Ziel der Evaluation von medizinischen Verfahren und Technologien im Gesundheitswesen (Health Technology Assessment, HTA) ist es, entscheidungsrelevante Informationen für Entscheidungsträger auf verschiedenen Ebenen des Gesundheitswesens bereitzustellen. Vor dem Hintergrund der steigenden Ausgaben für die Gesundheitsversorgung wird in vielen europäischen und außereuropäischen Ländern die Evaluation von Gesundheitsleistungen auch zur externen Steuerung und Regulierung (Kostenkontrolle) herangezogen. In diesem Sinne wird HTA als Instrument der Analyse sowie der Entscheidungsunterstützung eingesetzt, um beispielsweise besser bestimmen zu können, welche medizinischen Interventionen wirksam und kostengünstig sind, oder festzustellen, wo ein überzeugender Wirksamkeitsnachweis noch aussteht.

Da gerade die rasche, unkontrollierte Verbreitung und unzweckmäßig häufige Anwendung von medizinischen Interventionen (Mengenausweitung) einen wesentlichen Beitrag zur Kostensteigerung leisten, kann als Ziel einer wissenschaftsbasierten Bewertung medizinischer Verfahren die Beantwortung folgender Fragen gesehen werden:

- Ist das medizinische Verfahren, die Intervention (Therapie, Diagnose etc.) wirksam, funktioniert es?
- Für wen soll / kann es eingesetzt werden?
- Zu welchen Kosten?
- Wie stellt es sich im Vergleich zu Alternativen dar?

Ein Assessment stellt in der Regel ein umfassendes Spektrum an Fragen, zu denen die klinische Wirksamkeit, die Verbreitung der Methoden, gesundheitsökonomische Aspekte, Fragen zur Sicherheit, organisatorische Aspekte, psychosoziale Auswirkungen, ethische bzw. juristische Fragen gehören.

Akute Koronarsyndrome (ACS) als Krankheitsbild stellen aufgrund ihrer Häufigkeit und der Schwere der Erkrankung in sämtlichen entwickelten Gesundheitssystemen ein Krankheitsbild mit beträchtlichen Ressourcenbindungen dar. Darüber hinaus ist dieses Krankheitsbild mit weitreichenden Folgen für das Überleben der erkrankten Person, deren Lebensqualität, aber auch mit beträchtlichen Konsequenzen für die Angehörigen verbunden. Eine optimale Therapie ist daher nicht nur aus klinischen und aus ökonomischen Gründen, sondern auch aus psychosozialen Gründen von entscheidender Bedeutung.

2 Zusammenfassung

2.1 Einleitung

2.1.1 Kontext

Koronare Herzerkrankungen (KHK) sind die häufigsten Todesursachen in allen westlichen Ländern. KHK ist ein progressiver Zustand, der bei Verschlechterung zu dem einen oder anderen ACS führen kann. Unter ACS wird ein Spektrum an Erkrankungen verstanden, das den Myokardinfarkt (MI) mit ST-Streckenhebung (STEMI), ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI), den Nicht-Q-Wellen-Myokardinfarkt (NQWMI) sowie die instabile Angina Pectoris (UA) beinhaltet. Die konservative Behandlung des ACS beginnt mit der Verabreichung von antithrombotischen Substanzen, wie Aspirin oder Heparin. Invasive Therapie bedeuten Interventionen wie Perkutane Transluminale Koronarangioplastie (PTCA; Gefäßdehnung) oder Coronary Artery Bypass Grafting (CABG; Bypassoperation).

2.1.2 Technologie

Glykoprotein (GP)-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten sind eine neue (und kostspielige) antithrombotische Substanzgruppe: Sie kommen additiv zu konservativen und / oder invasiven Therapien bei ACS, aber ausschließlich im Rahmen stationärer Aufenthalte zum Einsatz. Es wird von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten erwartet, dass ihre Wirksamkeit in der erfolgreichen Verhinderung weiterer kardiovaskulärer Ereignisse liegt, indem sie einer Thrombozytenaggregation durch Blockierung der GP-IIb / IIIa-Rezeptoren der Thrombozyten entgegenwirken. Dadurch verhindern sie die Entstehung großer Thromben und beugen einer Verstopfung der Blutgefäße vor.

2.2 Forschungs- und Politikfragestellung

Sind GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten wirksam in der sekundären KHK-Prävention? Für welche Subpatientengruppe sind GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten am wirksamsten?

2.3 Methode

Systematische Literaturübersicht basierend auf Literaturrecherchen in MEDLINE, EmBase, Cochrane, HTA-Database und Internet-Ressourcen.

2.4 Ergebnis

Bisher wurden drei Wirksubstanzen als GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten zugelassen: Es sind dies Abciximab (Produktname ReoPro[®]), Tirofiban (Produktname Aggrastat[®]) und Eptifibatid (Produktname Integilin[®]). Studien mit GP-IIb / IIIa werden seit rund acht Jahren durchgeführt. Für den vorliegenden HTA-Bericht wurden 22 RCTs mit einem Kollektiv von 70.000 Patienten identifiziert. Die klinischen Studien sind durchgehend von guter Qualität, wenngleich die Heterogenität der Patienten, die unterschiedlichen Dosisregime, die zusätzlich gesetzten Interventionen, aber auch der Mangel der Konvergenz der Resultate der einzelnen Studien ein Hindernis bei der Generalisierbarkeit von Schlussfolgerungen ist.

Ein Risiko für Nebenwirkungen der Behandlung, erhöhte Blutungsneigung, besteht, ist aber - bei gegebenem Nutzen - moderat.

Die analysierten klinischen Studien erbringen den Nachweis, dass alle drei Wirksubstanzen bei spezifischer Patientenklientel, entlang spezifischer Interventionen, anhand singulärer Endpunkte wirksam sind. Evidenz für eine Wirksamkeit der GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten - gemessen an kombinierten Endpunkten (wie Tod, akuter Myokardinfarkt (AMI) und Revaskularisierung) - von Abciximab (Reopro®), Tirofiban (Aggrastat®), Eptifibatid (Integrelin®) ist größer bei Patienten, die invasiv therapiert wurden als bei solchen, die nur einer konservativen Behandlung unterzogen wurden. Abciximab ist dabei am relativ effektivsten bei Patienten, die einer Perkutanen Koronarintervention (PCI) unterzogen wurden oder bei denen eine geplant ist.

2.5 Diskussion

Die Optimierung des Nutzens von Behandlungen mit GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten setzt die Identifikation von ACS-Hochrisikogruppen voraus. Erhöhte Troponin T resp. Troponin I Werte und / oder das Vorliegen einer ST-Streckensenkung sind wichtige prädiktive Marker für hohes Risiko. In beiden Fällen sollte eine GP-Therapie sofort beginnen. Für andere Patientengruppen (keine erhöhten Troponin-Werte und keine geplanten invasiven Interventionen) sind GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten derzeit nicht indiziert. Die Rolle der Begleitmedikation ist vermutlich von großer Bedeutung in der Reduktion von Komplikationen und Nebenwirkungen.

3 Wissenschaftliche Zusammenfassung

3.1 Fragestellung

KHK sind die häufigsten Todesursachen in allen westlichen Ländern. KHK ist ein progressiver Zustand, der bei Verschlechterung zu dem einen oder anderen ACS führen kann. Unter der ACS wird ein Spektrum an Erkrankungen verstanden, das den MI mit ST-Steckenhebung (STEMI), ohne Streckenhebung (NSTEMI), den Nicht-Q-Wellen-Myokardinfarkt (NQWMI) sowie die instabile UA beinhaltet.

ACS stellen aufgrund ihrer Häufigkeit und der Schwere der Erkrankung ein Krankheitsbild mit weitreichenden Folgen für die Betroffenen und die Angehörigen dar und sind auch mit beträchtlichen Ressourcenbindungen verbunden. In den letzten Jahren haben große Veränderungen in der Therapie der ACS stattgefunden: Die konservative Behandlung des ACS beginnt mit der Verabreichung von antithrombotischen Substanzen, wie Aspirin oder Heparin. Die invasive Therapie beinhaltet chirurgische Interventionen wie PTCA oder CABG (Bypassoperation), die das Dehnen der Gefäße bzw. deren Umgehung mittels meist (autologer) Gefäßtransplantation bedeuten, um einen Totalverschluss zu verhindern.

GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten sind eine neue (und kostspielige) antithrombotische Substanzgruppe: sie kommen additiv zu konservativen und / oder invasiven Therapien bei ACS zum Einsatz. Es wird von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten erwartet, dass ihre Wirksamkeit in der erfolgreichen Verhinderung weiterer kardiovaskulärer Ereignisse liegt, indem sie einer Thrombozytenaggregation durch Blockierung der GP-IIb / IIIa-Rezeptoren der Thrombozyten entgegenwirken. Dadurch verhindern sie die Entstehung großer Thromben und beugen einer Verstopfung der Blutgefäße vor.

Bisher wurden drei Wirksubstanzen als GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten zugelassen: Es sind dies Abciximab (Produktname: ReoPro[®]), Tirofiban (Produktname: Aggrastat[®]) und Eptifibatid (Produktname: Integrilin[®]). Studien mit GP-IIb / IIIa werden seit rund acht Jahren durchgeführt. Der vorliegende HTA-Bericht hat die Beantwortung der Fragen zum Stellenwert der GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten in der Behandlung des ACS zum Inhalt.

- Sind GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten in der sekundären KHK-Prävention wirksam?
- Für welche Subpatientengruppe sind GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten am wirksamsten?

3.2 Methodik

Der HTA-Bericht basiert auf einer systematischen Literaturübersicht der randomisierten klinischen Studien zu den drei zugelassenen Wirksubstanzen: Für den HTA-Bericht wurden 22 RCTs mit einem Kollektiv von 70.000 Patienten - entlang definierter Ein- und Ausschlusskriterien - identifiziert. Literaturrecherchen wurden sowohl systematisch wie punktuell in MEDLINE, EmBase, Cochrane, HTA-Database und Internet-Ressourcen durchgeführt. Kontextdokumente und Expertenkonsultation wurden zur Ergänzung herangezogen.

3.3 Ergebnisse

Die Ergebnisse der systematischen Literaturanalyse lassen sich wie folgt darstellen:

- Studienqualität: Die klinischen Studien sind durchwegs von guter Qualität, wenngleich die Heterogenität der Patienten, die unterschiedlichen Dosisregime, die zusätzlich gesetzten Interventionen, aber auch der Mangel an Konvergenz der Resultate der einzelnen Studien ein Hindernis bei der Generalisierbarkeit von Schlussfolgerungen ist.
- Wirksamkeitsnachweis: Die analysierten klinischen Studien legen den Nachweis, dass alle drei Wirksubstanzen bei spezifischer Patientenklientel, entlang spezifischer Interventionen, anhand singulärer Endpunkte wirksam sind. Evidenz für eine Wirksamkeit der GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten - gemessen an kombinierten Endpunkten (wie Tod, AMI und Revasikularisierung) - von Abciximab (Reopro®), Tirofiban (Aggrastat®), Eptifibatid (Integrelin®) größer ist bei Patienten, die invasiv therapiert wurden als bei solchen, die nur einer konservativen Behandlung unterzogen wurden.
- Wirksamkeitsvorteil: Abciximab ist dabei am relativ effektivsten bei Patienten, die einer PCI unterzogen wurden oder bei denen eine geplant ist.
- Dosierung: Die Dosierung ist in den Studien bei zwei der drei GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten (Eptifibatid, Tirofiban) bis zu + / - 100 % variierend. Dies trifft sowohl auf die Initialdosis als auch auf die Erhaltungsdosis zu. Aus jüngeren Studien ist erkennbar, dass der therapeutisch optimale Wirkspiegel als Balance zwischen Initial- und Erhaltungsdosis noch weiterer Untersuchungen bedarf, vor allem auch unter Berücksichtigung einer etwaigen Darreichungspause bei invasiver Therapie.
- Nebenwirkungen: Ein Risiko für Nebenwirkungen der Behandlung, erhöhte Blutungsneigung, besteht, ist – bei gegebenem Nutzen – moderat, da „klinisch beherrschbar“.

3.4 Schussfolgerungen

- Da studienübergreifende einheitliche Ergebnisse rar sind, kann zur Zeit nur auf die (relativ) konsistenten Ergebnisse bei der Verabreichung von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten bei primärer PCI zurückgegriffen werden. Eine medizinische Wirksamkeit ist bei primär invasiver Behandlung nachgewiesen. Von den drei zugelassenen Wirkstoffen ist der Rezeptorantagonist Abciximab der wirksamste.
- Die Frage der Dosierung ist für die Erzielung optimaler Ergebnisse äußerst sensibel. Sowohl geringe Variationen bei der Dosierung, ihrer Dauer als auch Variationen bei der gewählten Komedikation beeinflussen die Ergebnisse, wie auch die Komplikationshäufigkeiten stark. Eine äußerst gewissenhafte und aufmerksame Anwendung ist erforderlich. Auch der Wahl, der Dosis und der Dauer der Begleitmedikation ist große Aufmerksamkeit zu schenken. Diese scheint vorrangig bei nicht optimaler Dosierung mit dem Auftreten von Komplikationen in Zusammenhang zu stehen.
- Die Abwägung zwischen dem therapeutischen Nutzen und den damit verbundenen erhöhten Blutungskomplikationen, die zwar klinisch beherrschbar, aber teils hochsignifikant sind, wäre vor allem von ethischer, psychologischer und ökonomischer Seite zu beleuchten.
- Für eine Indikationspräzisierung ist die Evidenzlage eher schwach. Eine Grenzziehung wurde folgendermaßen versucht:
 - 1) GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten sollten verabreicht werden bei
 - Personen mit geplanter PCI (Stent oder Dilatation),
 - Patienten mit erhöhten Troponin-Werten,

- Patienten mit wiederholten Ischämien (wiederholtes Auftreten von Schmerzen im Brustbereich, dynamische Veränderungen der ST-Strecke, insbesondere ST-Streckensenkungen oder vorübergehende ST-Streckenhebungen),
- Patienten mit anamnestischer Postinfarktangina (Risiko für Reinfarkt),
- Patienten mit frischem STEMI, die einer primären PCI ± Stent unterzogen werden.

2) GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten sollten nicht verabreicht werden bei (geringe bis keine Evidenzlage für den erfolgreichen Einsatz):

- Patienten, bei denen es im Beobachtungszeitraum nicht erneut zu Brustschmerzen kommt,
- Patienten ohne Troponin-Anstieg oder anderer Marker für eine Myokardnekrose,
- Patienten ohne ST-Streckensenkung oder -hebung, Tendenz zu negativen T-Wellen, flachen T-Wellen oder einem unauffälligen EKG.

3.5 Diskussion

Die Optimierung des Nutzens von Behandlungen mit GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten setzt die Identifikation von ACS-Hochrisikogruppen voraus. Erhöhte Troponin T resp. Troponin I Werte und / oder das Vorliegen einer ST-Streckensenkung sind wichtige prädiktive Marker für ein hohes Risiko. In beiden Fällen sollte eine GP-Therapie sofort beginnen. Für andere Patientengruppen (keine erhöhten Troponin-Werte und keine geplanten invasiven Interventionen) sind GP IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten derzeit nicht indiziert. Die Rolle der Begleitmedikation ist vermutlich von großer Bedeutung in der Reduktion von Komplikationen und Nebenwirkungen.

4 Hauptdokument

4.1 Wissenschaftliche Einführung / Hintergrund

4.1.1 Akutes Koronarsyndrom

Unter der ACS wird ein Spektrum an Erkrankungen verstanden, das den MI mit ST-Streckenhebung (STEMI), ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI), den Nicht-Q-Wellen-Myokardinfarkt (NQMI) sowie die UA beinhaltet. Gelegentlich wird auch der plötzliche Herztod hinzugezählt. Diese Krankheitsbilder zählen zu den bedeutendsten Krankheits- und Todesursachen der westlichen Welt.

Im Allgemeinen entstehen die genannten Krankheitsbilder durch die Ruptur oder die Fissur einer vulnerablen Plaque in Koronararterien und die Bildung plättchenreicher Thromben am Ort der ruptierten Plaque. Vulnerable Plaques sind lipidreich und häufig von Entzündungszellen durchsetzt (Monozyten-Makrophagen), die in der Lage sind durch Produktion von matrixauflösenden Enzymen die Plaque zu instabilisieren und vor allem die fibromuskuläre Schutzkappe, die den Plaqueinhalt von der Zirkulation trennt, zu verdünnen und so die Rupturgefahr zu vergrößern. Die Plaqueruptur kann somit als wesentliches Ereignis im Zuge des Fortschreitens der Arteriosklerose betrachtet werden. Diese entsteht durch eine Vielzahl von möglichen Ereignissen, wie plötzliche Anstiege der Katecholamine oder des Blutdrucks, körperliche Belastung, Veränderungen der Herzfrequenz und der myokardialen Kontraktilität sowie koronare Gefäßspasmen. Unabhängig von der Ursache kommt es rasch zur Thrombozytenadhäsion, -aktivierung- und -aggregation der in der Nähe vorbeiströmenden Thrombozyten, deren letzter Schritt in der Reaktionskaskade die Aktivierung des GP-IIb / IIIa-Rezeptors auf der Thrombozytenmembran ist. Zunächst bildet sich ein Thrombus, der aus zusammengeballten Thrombozyten besteht. Der wiederkehrenden Ischämie beim ACS liegt das dynamische Geschehen von Thrombusbildung und -auflösung zugrunde. Dieser Prozess von Aufbau und Abbau des Thrombus kann sich über Minuten bis zu Stunden erstrecken. Auch andere pathophysiologische Gründe außer Verletzungen können zur Bildung von Thromben führen, vor allem dann, wenn angeborene plasmatische Gerinnungsmängel bestehen^{5,6,7}.

Bei den betroffenen Patienten äußert sich das ACS durch den charakteristischen thorakalen Schmerz. Dieser äußert sich im Falle einer UA ganz ähnlich wie bei einem Q-Wellen-Infarkt, die Unterscheidung kann aber erst aufgrund der Untersuchung der kardialen Enzyme getroffen werden, weshalb eine initiale Behandlung sofort durchgeführt werden muss⁸.

Eine Einteilung der MI kann auf der Basis von EKG-Befunden stattfinden, wobei eine UA am Anfang, der Nicht-Q-Wellen-Infarkt (Non-Q-Wave-Infarkt) in der Mitte und der Q-Wellen-Infarkt (Q-Wave-Infarkt) an der Spitze des Schweregrads des Geschehens stehen. Ein Q-Wellen-Infarkt weist eine ST-Streckenhebung im EKG auf, während ein Nicht-Q-Wellen-Infarkt oftmals eine ST-Streckensenkung oder keine typische Veränderung der ST-Strecke zeigt. Deshalb spricht man auch von einem STEMI und einem NSTEMI^{6,7}.

Als Basismaßnahme werden ASS, Heparin (unfraktioniertes Heparin oder neuerdings niedermolekulare Heparine), Nitrate und Betablocker verabreicht. ASS verhindert das Thrombenwachstum durch Hemmung der Cyclooxygenase. Dadurch wird die Produktion von Thromboxan A₂ (TxA₂) verhindert, aber nicht in die Wege anderer Agonisten der Thrombozytenaktivierung eingegriffen. Heparin wird routinemäßig zur Behandlung eines ACS eingesetzt, um eine weitere

Stimulierung der Thrombozytenaggregation durch Thrombin und die Stabilisierung des Thrombus durch die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin zu verhindern. Heparin hemmt außerdem die Aktivierung der Koagulationskaskade und damit die thrombin-vermittelte Fibrinbildung. Ähnlich wie ASS blockiert Heparin aber nur einen der möglichen Reaktionswege, die an der Plättchenaggregation beteiligt sind. Die anderen Wege bleiben uneingeschränkt funktionstüchtig. Daher ist das Fortschreiten einer Thromboseentwicklung bis zu einem vollständigen Koronararterien-Verschluss und damit zum MI mit eventueller Todesfolge, möglich. Aus diesem Grund ist anzunehmen, dass eine wirksamere Unterbindung der Thrombozytenaggregation durch Hemmung des GP-IIb / IIIa-Rezeptors am Ende der Endstrecke der Plättchenaktivierung zu klinisch sichtbaren Ergebnissen führt⁶.

Außer dieser pharmakologischen Initialtherapie kommen interventionelle oder konservative Strategien zur Anwendung. Wenn die sogenannte „primär interventionell orientierte Therapie“ angewendet wird, werden die Patienten so bald als möglich angiographiert und gegebenenfalls mittels Ballondilatation (PTCA), oftmals verbunden mit einer Stentimplantation behandelt. Bei der Anwendung der „primär konservativen Therapie“ lässt man das akute Geschehen zunächst abklingen (Abkühlphase) und angiographiert in den folgenden Tagen. Bei fortdauernden Beschwerden wird vorzeitig angiographiert, um die Patienten einer weiterführenden Therapie, meist einem perkutanen koronaren Eingriff (PCI) zuzuführen. In der Regel werden Methoden der PCI gekoppelt (Ballondilatation und Stentimplantation) oder im Falle einer nicht technisch behandelbaren Läsion oder bei Problemen an mehreren Gefäßen eine Bypassoperation durchgeführt^{5,7}.

4.1.2 Die medizinische Behandlung beim akuten Koronarsyndrom

Die Behandlung der Wahl, um auf medikamentösem Weg die Gefahr einer Minderversorgung des Herzmuskels zu verhindern, war lange Zeit die Verabreichung von Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin), Heparin, Nitraten oder Betablockern. Im Vergleich dazu stellen die Antagonisten des Blutplättchenrezeptors GP-IIb / IIIa eine neue Klasse von antithrombotischen Substanzen dar, die die Blutplättchenaggregation umfassender und wirksamer verhindern sollen als die Standardtherapien. Diese Medikamentengruppe soll die bisherige Standardtherapie nicht ersetzen sondern ergänzen. Die genaue Wirkungsweise wird in einem späteren Kapitel beschrieben. Diese medikamentöse Therapie steht im Zusammenhang mit den oftmals bei ACS zur Anwendung kommenden invasiven Technologien. Es sind dies vor allem die Methode des Legens eines aortokoronaren Bypasses mit körpereigenen Gefäßen (CABG), die Durchführung einer Gefäßdehnung (Dilatation, PTCA) mittels Einbringung von Ballonkathedern, sowie das Implantieren eines Stents (Gefäßstütze aus körperfremden Material, die in die Koronararterie eingebracht und dort gegen die Gefäßwand gedrückt wird). Diese Verfahren dienen zur Aufrechterhaltung der Blutversorgung des Herzens.

Derzeit sind drei intravenös zu verabreichende GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten zugelassen. Es sind dies die drei Produkte ReoPro[®], Aggrastat[®] und Integrilin[®]. Die praktische Anwendung der GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten erscheint einfach - mittels vordosierten Lösungen, die teils Verdünnungen erfordern bzw. mittels vordimensionierten Dosiereinheiten werden die Wirksubstanzen intravenös verabreicht. Abgesehen vom medizinisch erforderlichen Infusionsmaterial fallen keine weiteren gerätetechnischen Anforderungen an. Die Durchführung einer Infusion mit Beigabe von dosierten Wirksubstanzen ist eine Routineanwendung mit sehr geringen Fehlerquellen. Die Verabreichung dieser intravenösen GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten hat keine besondere zusätzliche Konsequenz auf die Art der Versorgung der Patienten, da eine rasche stationäre Aufnahme in eine Krankenanstalt, als auch das Legen von intravenösen Versorgungskanälen ohnedies durchgeführt werden muss.

Die Präparate sind bereits weltweit verbreitet, trotzdem sie teils erst seit drei Jahren auf dem Markt sind. Lange Anwendungsbeobachtungen (mehr als fünf Jahre) gibt es nur für einen einzigen intravenös zu verabreichenden GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten. Alle drei Substanzen sind ausschließlich im Rahmen von stationären Aufenthalten anzuwenden, auch muss die Anwendung durch ärztliches Personal erfolgen. Es ist daher davon auszugehen, dass sich zwischen den experimentell festgestellten Indikationsbereichen nach den strengen Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, und dem praktischen Einsatzspektrum im klinischen Routinebetrieb eine Diskrepanz ergibt. Daraus ist sowohl eine zu enge als auch eine zu breite Anwendung ableitbar. Mildernd wirkt der Umstand, dass den Krankheitsbildern des ACS aufgrund der Art und Schwere der Symptomatik grundsätzlich hohe Aufmerksamkeit, Sorgfalt und detaillierte Diagnostik beigemessen wird.

Für die Behandlung des ACS gibt es Anwendungsleitlinien (z.B. des National Institute of Clinical Excellence, NICE, Großbritannien). Dabei ist zu beachten, dass sich die Zulassungsregelungen der GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten stark voneinander unterscheiden. Es gibt sowohl Zulassungen mit Einschränkungen auf bestimmte Diagnosen (Untergruppen des ACS), z.B. den STEMI, andererseits in erforderlichen Kombination mit einer Koronarintervention. Über diese Zulassungsindikationen hinaus werden mit GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten im Rahmen der klinischen Forschung Phase-III-Studien durchgeführt. Aus den in die Arbeit einbezogenen Studien waren keine off-label Indikationen erkennbar. Dies lag möglicherweise an der spezifischen Wirkung der GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten und dem umfassenden Symptombild des ACS.

4.1.3 Funktion der GP-IIb / IIIa-Rezeptoren

Die GP-IIb / IIIa-Rezeptoren gehören zur Gruppe der Integrinrezeptoren. Integrine (Glykoproteine der Zellmembran) sind verantwortlich für die Kommunikation von Blutzellen untereinander, dem Endothel und subendothelialen Schichten. Alle Integrine sind Heterodimere, bestehend aus einer α - und einer β -Untereinheit⁹. Die α_{IIb} -Untereinheit verbunden mit der β_3 -Untereinheit bildet GP-IIb / IIIa. GP-IIb / IIIa kommt ausschließlich auf der Oberfläche von Thrombozyten und Megakaryozyten vor. Die Funktion von GP-IIb / IIIa besteht in der Bindung von Fibrinogen, von Willebrand-Faktor, Fibronektin und Vitronektin.

Nach Bindung eines Liganden an GP-IIb / IIIa kommt es zu einer radikalen Umorganisation des Zellskeletts mit einer morphologischen Veränderung der Thrombozyten (Outside-in-Reaktion). Die Aggregation wird ausschließlich von GP-IIb / IIIa und Fibrinogen (bzw. GP-IIb / IIIa und Von-Willebrand-Faktor) bewirkt. Die Bindung von Fibrinogen an den GP-IIb / IIIa-Rezeptor auf aktivierten Thrombozyten ist der letzte Schritt in der Reaktionskaskade zur Aggregation⁷.

4.1.4 Wirkmechanismus der Antagonisten

Wenn eine Thrombozytenaggregation im Sinne einer medizinischen Intervention verhindert werden soll, eignet sich der GP-IIb / IIIa-Rezeptor innerhalb der biochemischen Reaktionskaskade als spezifischer Angriffspunkt. Seit einigen Jahren wurden GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten entwickelt, welche die bisher üblichen Medikamente (vor allem Heparin und ASS) unterstützen, indem sie einer Thrombozytenadhäsion / -aggregation durch Blockierung der GP-IIb / IIIa-Rezeptoren der Thrombozyten entgegenwirken. Dadurch verhindern sie die Entstehung großer Thromben und beugen einer Verstopfung der Blutgefäße vor^{6,7}.

Bisher wurden drei Wirksubstanzen als GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten zugelassen und kommerziell eingesetzt. Es sind dies Abciximab (Produktname: ReoPro[®]), Tirofiban (Produktname: Aggrastat[®]) und Eptifibatide (Produktname: Integrilin[®]).

4.1.4.1 Abciximab (ReoPro®)

Abciximab wurde als monoklonaler Antikörper entwickelt. Dazu wurden Mäuse mit menschlichen Thrombozyten immunisiert. Der selektierte Maus-Antikörper wurde auf gentechnischem Wege verändert, indem murine Anteile durch humane Anteile ersetzt wurden. Der daraus resultierende chimäre Antikörper wird c7E3 genannt. Dieser Antikörper ging durch weitere Aufreinigungsprozesse, wodurch die Antigenität von Abciximab reduziert werden konnte^{10,11}.

Die biologische Wirkung von Abciximab liegt in einer Bindung an die Integrinrezeptoren GP-IIb / IIIa. Die Bindung erfolgt sehr schnell und ist reversibel, wobei die Dissoziation (Molekülzerlegung) langsamer vor sich geht. Desweiteren bindet Abciximab auch an Vitronektinrezeptoren und MAC-1-Rezeptoren. Die auf aktivierten Thrombozyten entstehende Thrombinmenge wird durch die Bindung der Rezeptoren verringert⁷.

Die Affinität (Bindungsneigung) von Abciximab zum GP-IIb / IIIa-Rezeptor ist stärker als die von Fibrinogen. Diese pharmakologische Eigenschaft befähigt das Medikament Fibrinogen vom GP-IIa / IIIb-Rezeptor zu verdrängen^{98,99}.

In der Kardiologie ist Abciximab bisher für die UA und bei PCI zugelassen⁷. Da auch nach der Behandlung der genannten Krankheitsbilder die Thrombozyten noch Stunden nach dem initialen Ereignis aktiv bleiben, wurde die Therapieform einer Bolusgabe (0,25 mg / kg), mit anschließender 12-stündiger Infusion (0,125 µg / min) als die erfolgreichste Therapie gewählt. Die alleinige Bolusgabe würde nicht ausreichen, mit der genannten Dosierung ist außerdem gewährleistet, dass der Effekt von Abciximab nicht abrupt, sondern langsam nachlässt. Studien haben gezeigt, dass die Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten etwa sechs Stunden nach Beendigung der Infusion zur Blutstillung ausreicht, obwohl noch über 50 % der GP-IIb / IIIa-Rezeptoren besetzt sind^{12,13}. Die ausschleichende Therapie entspricht einer Passivierung, was bedeutet, dass das durch Plaqueruptur verletzte Endothel sich nur langsam von einer hochreaktiven zu einer weniger reaktiven bis passiven Endothelstruktur verwandelt⁷. Dieses Geschehen wird als Tapering Effect (Verengungseffekt) bezeichnet. Auch noch nach Tagen ist ein signifikanter Besatz des GP-IIb / IIIa-Rezeptors mit Abciximab nachweisbar¹⁶.

Weitere Wirkungen konnten auf die Mikrozirkulation des Herzens festgestellt werden. Bei der UA wird eine prognostische Stratifizierung durch die Messung des zirkulierenden Troponins ermöglicht¹⁴. Das Auftreten von Troponin im peripheren Kreislauf zeigt eine minimale myokardiale Läsion an (Minor Myocardial Injury). Troponin bietet also die Möglichkeit, geringe Myokardzellschäden nachzuweisen, auch wenn sich diese im EKG nicht zeigen und andere biologische Marker (wie Kreatninkinase = CK-MB) keine pathologischen Veränderungen zeigen. Hamm et al. konnten zeigen, dass Patienten mit einer solchen mittels Troponin nachgewiesenen Läsion zwar ein deutlich erhöhtes Risiko haben, jedoch von einer Therapie mit Abciximab besonders profitieren^{15,16}. Neumann et al. konnten zeigen, dass Patienten mit MI eine signifikant bessere linksventrikuläre Funktion 14 Tage nach Stentimplantation wiedererlangten, wenn sie Abciximab erhielten. Dies ist auf die Verbesserung der mikrovaskulären Durchblutung zurückzuführen¹⁷.

Zusammenfassung der biochemischen, biologischen und klinischen Wirkungen von Abciximab Produktmonographie ReoPro^{®7}

Kurzfassung der Wirkungen von Abciximab

Hemmung der Trombozytenaggregation durch die Bindung von GP-IIb/IIIa

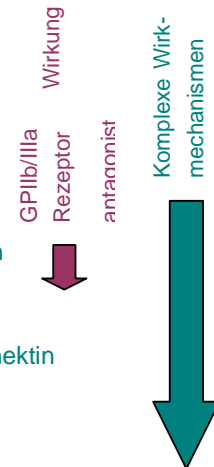
Desaggregation der Thrombozyten durch die Verdrängung von Fibrinogen

Ausschleichende Wirkung durch hohe Bindungsaffinität zu den Zielrezeptoren

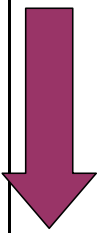
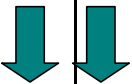
Blockierung von Vitronektinrezeptoren und MAC-1-Rezeptoren

Reduktion der Thrombingenerierung durch Bindung von GP-IIb/IIIa und Vitronektin

Hemmung der Degranulation



Übersicht des Wirkmechanismus von Abciximab

Reaktion ohne Abciximab	Wirkung von Abciximab	Nachgewiesene Effekte durch Abciximab	Wirkung	Komplexe Wirkmechanismen
<ul style="list-style-type: none"> Trombozytenaggregation Thromben führen zum Gefäßverschluß Mikrothromben verschließen Gefäße 	<ul style="list-style-type: none"> Verhinderung der Thrombozytenaggregation durch die Bindung von ruhenden und aktivierten GP-IIb/IIIa-Rezeptoren 	<ul style="list-style-type: none"> >50%Reduktion ischämischer Komplikationen, vor, während und nach PTCA oder Stent 	GP-IIb/IIIa-Antagonisten mit sehr hoher Affinität zu ruhenden und aktiven Zielrezeptoren 	Verbesserung der Mikrozirkulation sowie Der linksventrikulären Funktion Endothel-Passivierung 
<ul style="list-style-type: none"> Fibrinogen verbindet Thrombozyten Thrombusstabilisierung 	<ul style="list-style-type: none"> Desaggregation durch Bindung an GP-IIb/IIIa Thrombusdestabilisierung 	<ul style="list-style-type: none"> Abciximab kann Fibrinogen am Rezeptor ersetzen und so bestehende Thromben auflösen 		
<ul style="list-style-type: none"> Nach Plaqueruptur oder Myokardinfarkt stellt das Endothel eine prokoagulatorische Oberfläche dar. Aktivierte Thrombozyten und Leukozyten sind noch 48 Std. nach Angiographie nachweisbar 	<ul style="list-style-type: none"> Ausschleichende Wirkung durch hohe Bindungsaffinität zu den Zielrezeptoren, Passivierung 	<ul style="list-style-type: none"> GP-IIb/IIIa-Rezeptoren sind noch nach Stunden und Tagen zu einem signifikanten Teil besetzt, so dass die Thrombozytenaggregation graduell und nicht plötzlich wieder zunimmt 		
<ul style="list-style-type: none"> Vitronektin spielt eine Rolle bei Zellteilung und Zellproliferation nach Gewebsverletzung, außerdem scheint er für die Thrombingenerierung wichtig zu sein 	<ul style="list-style-type: none"> Vitronektinrezeptoren werden mit hoher Affinität gebunden 	<ul style="list-style-type: none"> Relevanz der Bindung von Vitronektin wird untersucht. Abciximab reduziert die Thrombinmenge, die SMC Migration; und induziert die Apoptose 		
<ul style="list-style-type: none"> Thrombin wird an der aktivierten Thrombozytenoberfläche in großer Menge gebildet. Die Degranulation verstärkt die Thrombinbildung 	<ul style="list-style-type: none"> Reduktion der Thrombingenerierung durch Bindung von GP-IIb/IIIa und Vitronektin 	<ul style="list-style-type: none"> Die Thrombozytenmembran bleibt unter Abciximab in einem inaktiven Zustand und die Hemmung der Degranulation vermindert die Bildung von Thrombin 		
<ul style="list-style-type: none"> Thrombozyteninhaltsstoffe werden ausgeschüttet: Koagulation wird aufrechterhalten; Fibrinolyse gehemmt; Muskelzellen zum Wachstum angeregt, Leukozyten aktiviert 	<ul style="list-style-type: none"> Verminderung der Degranulation 	<ul style="list-style-type: none"> Verminderte Ausschüttung der Granula: verminderte Thrombingenerierung verminderte Hemmung der Fibrinolyse durch PAI-I Reduktion; verminderte SMC Migration; verminderte Leukozytenaktivierung 		
<ul style="list-style-type: none"> Thromben binden und aktivieren Leukozyten Leukozytenadhäsion an Thrombozyten und Endothel erfolgt über MAC-1 Rezeptor 	<ul style="list-style-type: none"> Bindung von MAC-1 Rezeptoren 	<ul style="list-style-type: none"> Reduktion der Leukozytenadhäsion an Fibrinogen und ICAM-1 		

4.1.4.2 Tirofiban (Aggrastat®)

Die Entdeckung, dass eine RGD-Sequenz in der Alphakette von Fibrinogen die wichtigste Erkennungsstelle für die Interaktion von Fibrinogen mit den Thrombozyten-GP-IIb / IIIa-Rezeptoren ist, führte zur Entwicklung synthetischer Peptidmoleküle, die diese oder eine analoge Sequenz enthalten¹⁸. Die weitere Suche nach einem optimal passenden GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten führte zu einem initialen Tyrosin-analogen Molekül, das ein spezifischer Hemmer der über GP-IIb / IIIa-Rezeptoren vermittelten Thrombozytenaggregation war. Durch verschiedene Modifizierungen wurde die Struktur dieses Moleküls mehrfach verändert, was schließlich zu einer mehr als zweitausendfachen Abnahme der HK_{50} im Vergleich zur ursprünglichen Leitsubstanz führte. Darüber hinaus führte dieses neue Molekül zu einer völlig neuen Interaktion an einer Stelle auf dem Thrombozyten-GP-IIb / IIIa-Rezeptor. Diese Sequenz wurde noch nie vorher von einem anderen Fibrinogen-Rezeptorantagonisten benutzt^{19,20}.

Das Produkt dieser strukturellen Modifizierung ist Tirofiban (Aggrastat®), ein Molekül, das genau auf den GP-IIb / IIIa-Rezeptor passt und so zu einer äußerst spezifischen und starken Hemmung führt. In-Vitro-Studien haben gezeigt, dass Tirofiban für den Thrombozyten-Fibrinogenrezeptor spezifisch ist und nur die RGD-Bindungsstelle auf den Thrombozyten hemmt. Tatsächlich weist Tirofiban eine mehr als 24.000-fache Selektivität für Thrombozyten-Fibrinogenrezeptoren auf, verglichen mit menschlichen Umbilicalvenen-Endothelzell-Fibrinogenrezeptoren. Tirofiban war der erste nicht-peptidische Thrombozyten-GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonist, der klinisch geprüft wurde^{21,18}.

Der medizinisch nutzbare Wirkmechanismus liegt in der Bindung des GP-IIb / IIIa-Rezeptors an der Oberfläche der Thrombozyten, der an der Thrombozytenaggregation beteiligt ist. Tirofiban verhindert so die Bindung von Fibrinogen an den GP-IIb / IIIa-Rezeptor, da es durch seine Bindung an diesen Rezeptor die Thrombozytenaggregation verhindert und so die Thrombusbildung stoppt.

Das medizinische Anwendungsgebiet ist vor allem die Prävention eines drohenden MI bei Patienten mit UA, bei denen die letzte Episode von Brustschmerzen während der letzten 12 Stunden auftrat sowie EKG-Veränderungen und / oder erhöhte Myokardenzyme vorliegen. Von der Therapie mit Tirofiban profitieren insbesondere Patienten, die hochgefährdet sind, innerhalb der ersten drei bis vier Tage nach dem Auftreten der Symptome einer akuten Angina Pectoris einen MI zu entwickeln, inkl. z.B. solcher Patienten, bei denen eine baldige PTCA werden soll. Es wird in der Fachinformation empfohlen, Tirofiban zusammen mit ASS und unfraktioniertem Heparin anzuwenden⁵.

Für eine Behandlung im Zuge der genannten Zustandsbilder wird empfohlen, eine Initialinfusion mit Tirofiban (0,4 µg / kg / min für 30 Minuten) zu verabreichen, gefolgt von einer Dauerinfusion (0,1 µg / kg / min für mind. 47,5 Stunden), die Behandlung soll also zumindest 48 Stunden betragen. Tirofiban hat einen raschen Wirkungseintritt, so dass nach der 30-minütigen Initialinfusion die Hemmung der Thrombozytenaggregation erreicht ist. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von etwa zwei Stunden sind die hemmenden Wirkungen schnell reversibel. Schon etwa 1,5 Stunden nach Beendigung der Infusion sind 50 % der Thrombozytenfunktion wieder auf den Ausgangswert zurückgekehrt. Nach etwa vier Stunden ist die für die Hämostase erforderliche Thrombozytenfunktion wiederhergestellt²². Tirofiban hat bei homogener Verteilung ein Verteilungsvolumen von etwa 30 Litern. Es weist eine geringe Metabolisierung auf. Die rasche Rückkehr zur normalen Thrombozytenfunktion bedeutet eine bessere Steuerbarkeit im Fall von Blutungen und ermöglicht, dass Patienten schneller einem operativen Eingriff zugeführt werden können bzw. verlegt oder entlassen werden können⁵.

4.1.4.3 Eptifibatide (Integrilin®)

Bei der Entwicklung von Eptifibatide wurde auf die Vermeidung potentieller Gefahren, die mit einer Beeinträchtigung der Blutgerinnungskaskade verbunden sind besonders geachtet. Die Substanz sollte gefahrlos wiederholt einsetzbar sein, d.h. sie durfte keine Antikörperentwicklung induzieren. Die Vorlage für Eptifibatide lieferte schließlich das Schlangengift Barbourin, bei dem es sich um ein Polypeptid aus 73 Aminosäuren handelte, das hochspezifisch den GP-IIb / IIIa-Rezeptor blockiert. Da Barbourin eine Immunantwort (Antikörperbildung) auslöste, wurde daran gedacht, es als Vorlage für eine Reihe ähnlicher Peptide zu verwenden, woraus schließlich Eptifibatide für die weitere klinische Entwicklung gewählt wurde.

Eptifibatide zeigte mehrere Produkteigenschaften, die es zu einer Substanz mit ausreichendem Sicherheitsprofil für die geplante Anwendung machte (Vermeidbarkeit von unstillbaren Blutungen). Eptifibatide besitzt eine hohe Affinität und Spezifität für den GP-IIb / IIIa-Rezeptor auf der Oberfläche der Thrombozyten und hemmt so ebenfalls den letzten Schritt des Reaktionswegs zur Thrombozytenaggregation. Als spezifischer GP-IIb / IIIa-Inhibitor hat Eptifibatide keine pharmakologische Wirkung auf andere Integrine, daher wird ein hemmender Effekt auf die physiologische Rolle nah verwandter Integrine vermieden. Die hohe Affinität von Eptibatid zum Thrombozytenrezeptor GP-IIb / IIIa ermöglicht die Hemmung der Plättchenaggregation bereits bei niedrigen nanomolaren Konzentrationen im Blut²³.

Die für medizinische Behandlung vorgesehene Dosierung sieht eine Bolusinjektion (90 - 250 µg / kg) und eine anschließende Infusion (0,5 bis 3,5 µg / kg / min) vor. Die für den klinischen Bereich zugelassene Dosierung von Eptifibatide ist 180 µg / kg als Bolus, und 2 µg / kg / min für die Infusion. Die Pharmakokinetik zeigt, dass die Konstante der Eliminationsrate ausschließlich von der Wirkstoffkonzentration im Plasma abhängt, wobei die Konstante der Eliminationsrate konzentrationsunabhängig ist. Die Verabreichung von Eptifibatide in der genannten Dosierung (Bolus: 180 µg / kg und Infusion: 2 µg / kg / min) führt zu einer bis fünffach gesteigerten Blutungszeit. Die Blutungszeiten nach Absetzen der Infusion kehren in durchschnittlich vier Stunden (zwei bis acht Stunden) zu den Ausgangswerten zurück (Hemmung nach etwa vier Stunden unter 50 %). Die Dissoziation der Substanz von den Thrombozyten beginnt ab Einstellung der Infusion und ist aufgrund der kurzen Halbwertszeit (2,5 Stunden) schnell reversibel²³.

4.1.5 Risikofaktor Diabetes

Diabetes Mellitus ist ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und die damit verbundene Sterblichkeit. Diabetiker erleiden eine erhöhte Mortalität bei sowohl STEMI^{57,58} als auch bei NSTEMI⁵⁹. In-Vitro und Ex-Vivo-Daten haben gezeigt, dass Diabetes in Zusammenhang mit einer vermehrten Blutplättchenaggregation in Zusammenhang gebracht werden kann^{60,61}. Ein metaanalytisches Resultat zeigte auch eine signifikant erhöhte Mortalität von Diabetikern bei ACS⁶². Diabetiker weisen demzufolge ein drei- bis fünffach erhöhtes Risiko auf, an einem koronar arteriellen Leiden zu erkranken als Nicht-Diabetiker⁶³.

Aus diesen Gründen wurden Substudien über die Wirksamkeit von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten mit Diabetiker-Studiengruppen erstellt^{64,65,66,67,68,69}. Die Ergebnisse werden im Abschnitt „Ergebnisse der Studien zum Risikofaktor Diabetes“ dargestellt.

4.1.6 Prognoserelevante Risikofaktoren

Risikofaktoren können für die Prognose (erwünschter oder unerwünschter) Ereignisse dienen. Im Falle der Risikofaktoren für eine erfolgreiche Therapie beim ACS sind verschiedene Risikofaktorensysteme publiziert, die versuchen, unerwünschte Ergebnisparameter vorzeitig erkennen-

bar zu machen. Analysen dieser Art bauen in der Regel auf vertiefenden Analysen von Einzelstudien auf, wobei wiederum nur eine Wirksubstanz bzw. nur ein bestimmtes Patientenkollektiv (nach Inklusions- und Exklusionskriterien) für die Analyse herangezogen werden kann.

In der in vorliegender Arbeit verwendeten Literatur wurden folgende Risikofaktoren in Analysen miteinbezogen: Erhöhte Troponin-T-Werte, erhöhte CK-MB-Niveaus, STEMI, vorzeitige Behandlungen mit ASS, C-reaktives Protein im Zusammenhang mit Troponin.

Troponin ist ein in den dünnen Filamenten des Muskels enthaltenes Protein, das aus drei Untereinheiten besteht. Hier ist vor allem das Troponin-T von Bedeutung, das die anderen Troponinformen an Tropomyosin bindet. Ein erhöhter Troponin-Wert ist ein unabhängiger Marker für unerwünschte Ergebnisparameter (Formen der Gefäßschädigung) mit folgender thrombotischer Mikroembolisation bei Patienten mit instabilen ischämischen Syndromen⁸⁰. Die Einflüsse dieses Markers wurden in mehreren Studien untersucht^{81,83,84,85}. Die Ergebnisse werden im Abschnitt „Ergebnisse der Studien zu prognoserelevanten Risikofaktoren“ dargestellt.

Die CK-MB-Fraktion kann als prognoserelevanter biochemischer Marker zur Früherkennung einer Verletzung des Myokards eingesetzt werden. Ein erhöhtes CK-MB-Niveau korreliert mit dem Sterblichkeitsrisiko bei Patienten mit ACS. Patienten mit einem derart erhöhten Niveau müssen als Hochrisikopatienten eingestuft und einer raschen Intervention zugeführt werden.

Einen Prognosewert kann auch die ST-Streckensenkung im EKG bieten. Das Basis-EKG liefert wichtige Hinweise und eine Abschätzung der Prognose bei Patienten mit ACS. Der häufigste unerwünschte EKG-Marker ist das Vorliegen einer ST-Streckensenkung. Eine EKG-Abweichungen von mehr als einem Millimeter stellt einen Hochrisikomarker für unerwünschte kardiale Ereignisse dar und bietet einen Hinweis für eine schnelle invasive Therapie unter Einschluss von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten. Die diesbezüglichen Studien^{87,88,89} werden im Abschnitt „Ergebnisse der Studien zu prognoserelevanten Risikofaktoren“ dargestellt.

Obwohl Patienten mit auftretenden Nicht-ST-Streckenhebungs-ACS eine vorzeitige Behandlung mit ASS erhielten, stellen sie eine Hochrisikogruppe dar, die einer schnellen invasiven Therapie unter Einschluss von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten zugeführt werden müsste. Dies wurde in einer Studie⁹¹, die genauer im Abschnitt „Ergebnisse der Studien zu prognoserelevanten Risikofaktoren“ beschrieben wird, festgestellt.

Auch C-reaktives Protein kann in Zusammenhang mit dem Troponinlevel als Prognosefaktor für die Mortalität von Patienten mit Koronarsyndromen betrachtet werden. Es kann gesagt werden, dass ein negatives Ergebnis des Troponin-Werts noch keine gute Prognose bedeutet (obwohl erhöhte Niveaus von Troponin auf ein erhöhtes Risiko für unerwünschte kardiale Ereignisse hinweisen), wenn das CRP-Niveau erhöht ist. Die Ergebnisse der diesbezüglichen Studien^{92,93,94} sind im Abschnitt „Ergebnisse der Studien zu prognoserelevanten Risikofaktoren“ angeführt.

4.2 Forschungsfragen

Im Rahmen des vorliegenden HTA-Berichts wird primär der Frage nachgegangen, ob die Wirksamkeit von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten bei der Therapie von ACS in der medizinisch wissenschaftlichen Literatur ausreichend für einen breiten Einsatz, also für welche Patientengruppen belegt ist.

Der vorliegende systematische HTA-Bericht soll die Frage beantworten, ob GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten bei der Behandlung von ACS klinische Wirksamkeit aufweisen. Dabei gliedert sich die Frage der Wirksamkeit in

1. Wirksamkeit bei bestimmten Patientenkollektiven

insbesondere bei

- Hochrisikopatienten,
- Patienten mit STEMI,
- Patienten mit NSTEMI,
- Patienten mit Stenting,
- Patienten mit UA.

2. Wirksamkeit bei Diabetes

insbesondere im Hinblick auf

- Mortalität,
- Kombinierten Endpunkt Tod oder MI,

3. Beachtung prognoserelevanter Risikofaktoren

insbesondere der Faktoren

- Troponin,
- Erhöhte CK-MB-Niveaus,
- ST-Streckensenkung.

4.3 Methoden

4.3.1 Suchstrategie

Zur Auffindung der wissenschaftlichen Literatur wurde in verschiedenen Medien eine systematische sowie eine punktuelle Suche durchgeführt. Die der Arbeit zugrundeliegende Literatur bzw. die Kontextdokumente wurden auf mehrere Arten recherchiert. Es wurde nach wissenschaftlichen Publikationen anhand von Schlüsselwörtern oder Autoren bzw. Kombinationen in

- Datenbanken,
- Im Internet,
- Auf CD-ROM-Datenbanken,
- Gezielte Studiensuche,
- Schlagwortsuche bei wichtigen Zeitschriften mit Intranetsuchmaschinen

gesucht.

Durch diese multikriteriellen Schlagwortzugänge (systematische Suche, Expertenhinweise, Literaturangaben innerhalb einzelner Studien (Footnote Chasing) wurde versucht einen etwaigen Publikationsbias bzw. Referenzbias auszuschalten.

Gesucht wurde nur nach zugelassenen GP-Antagonisten. Begründet ausgeschlossen wurden orale GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten. Fokussiert wurde auf klinische Effektivität.

4.3.1.1 CD-ROM-Datenbanken

Die Cochrane Datenbank systematischer Reviews (CDSR) und die Datenbank der klinischen kontrollierten Studien (CCTR) wurden via Cochrane Datenbank (Version 4-2001) durchsucht. Die Suchstrategie in der Cochrane Library war die folgende:

1. Glykoprotein
2. GPIIB
3. GPIIIA
4. (ABCIXIMAB or REOPRO)
5. (TIROFIBAN or AGGRASTAT)
6. (EPTIFIBATIDEE or INTEGRILIN)
7. (myocardial infarction) or heart attack or (acute coronary syndrome)
8. ((#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6) and (#7))

4.3.1.2 Suche nach klinischer Effektivität

Es wurde eine Einschränkung auf randomisierte klinische Studien vorgenommen, desweiteren wurde der Veterinärbereich ausgeklammert, es wurde eine Advanced Search mit bzw. ohne Kurzfassungen vorgenommen. Nach bereits veröffentlichten Übersichtsarbeitsartikeln, nach Konferenzveröffentlichungen, nach Dissertationen, nach Industrieinformationen wurde nicht systematisch gesucht, obwohl Dokumente dieser Art teils für das Auffinden weiterer relevanter randomisierter klinischer Studien verwendet wurden.

4.3.1.3 Schlagwortsuche in MEDLINE

1. Glycoprotein
2. GPIIB
3. GPIIIA
4. (ABCIXIMAB or REOPRO)
5. (TIROFIBAN or AGGRASTAT)
6. (EPTIFIBATIDEE or INTEGRILIN)
7. myocard* infarct*
8. heart attack*
9. acute coronary syndrome
10. angina
11. effectiveness
12. ((#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6) and (#7 or #8 or #9 or #10) and #11)

4.3.1.4 Schlagwortsuche in EmBase

1. Glycoprotein
2. GPIIB

3. GPIIIA
4. (ABCIXIMAB or REOPRO) in ti ab
5. (TIROFIBAN or AGGRASTAT) in ti ab
6. (EPTIFIBATIDEE or INTEGRILIN) in ti ab
7. Troponin in ti ab
8. receptor in ti ab
9. inhibition in ti ab
10. blockade in ti ab
11. antagonist in ti ab
12. blocker in ti ab
13. #8 or #9 or #10 or #11 or #12
14. myocard* infarct*
15. heart attack*
16. acute coronary syndrome
17. angina
18. #14 or #15 or #16 or# 17
19. effectiveness
20. ((#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6) and ((#7 or #13)and #18 and #19)

4.3.1.5 Internet-Ressourcen

Eine unsystematische Suche erfolgt auch in der Datenbank MEDSCAPE sowie in NHSEED, DARE, und HTA-Datenbanken über Internet, (<http://www.york.ac.uk.inst/crd/>) aufgrund vermuteter höherer Aktualität als in der Cochrane-Datenbank. Zusätzlich wurde in den Literaturdatenbanken der Zeitschriften New England Journal of Medicine, Circulation sowie Lancet im Intranet nach den Schlagwörtern GP-IIb / IIIa bzw. nach weiteren ähnlichen Schlagworten wie bei MEDLINE gesucht.

4.3.1.6 Autorensuche in der Datenbank MEDLINE

Ergänzende Suche nach Übersichtsarbeiten bzw. klinischen Studien zum Thema der folgenden Autoren: Kereiakes, Neumann, Schomig, Cohen, Antman, Bonnwald, Tcheng, Topol, Califf, Montalescot.

4.3.1.7 Ergänzende Studiensuche in MEDLINE

Suche nach den Schlagworten:

RAPPORT, ISAR-2, ADMIRAL, CADILLAC, PARAGON, GUSTO IV, PURSUIT, TARGET, EPIC, EPILOG, IMPACT, SPEED, STOP AMI (1 and 2), IMPACT, RESTORE.

4.3.1.8 Graue Literatur und Pharmainformationen

Zusätzlich zur Identifikation von Literatur über Datenbanken wurde ein internationaler Kongress im Bearbeitungszeitraum besucht (Cardiology 2001, 18.-20. Oktober, Hofburg, Wien, Österreich) organisiert von den Abteilungen für kardiovaskuläre Erkrankungen der Mayo-Klinik sowie der Abteilung für Kardiologie der Universität Wien) und dort unsystematisch Informationen und graue Literatur gesammelt. Dort waren eine Fülle von Industrieinformationen, Sonderhefte von Zeitschriften, Sekundärarbeiten vorhanden, die zur Verfügung standen. Diese graue Literatur erwies sich oft als populär aufbereitete, unsystematische Behandlung einzelner Themen oder die Interpretation einzelner Studien ohne größeren Zusammenhang oder fehlender wissenschaftlicher Diskussion. Diese Literatur konnte für diesen HTA-Bericht praktisch nicht verwertet werden.

4.3.2 Inklusions- und Exklusionskriterien

Die gefundene medizinische Literatur wurde von zwei Gutachtern mit mehrjähriger Erfahrung in der Durchführung von Übersichtsarbeiten im Bereich der Evidence-based Medicine unabhängig beurteilt. Jeder Gutachter beurteilte zumindest den Studientyp und die Relevanz jedes Artikels.

4.3.2.1 Inklusionskriterien

Studien deren Erstellungsqualität den Kriterien der Evidence-based Medicine entsprechen

- Primärstudien,
- Randomisierte Studien,
- Kontrollierte Studien ohne Randomisierung.

4.3.2.2 Exklusionskriterien

- Nichtrandomisierte Studien,
- Folgestudien (z.B. nachfolgende Subanalysen ohne prospektiver Randomisierung),
- Reine Dosisfindungsstudien,
- Studien ohne Kontrollgruppe,
- Übersichtsarbeiten oder Metaanalysen (Ausnahme: Diabetes),
- Studien mit oralen GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten,
- Studien mit nicht zugelassenen GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten,
- Studien mit alleinigem Fokus auf Nebenwirkungen,
- Studien mit Fokus auf Koronarinterventionen mit begleitender Anwendung von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten,
- Langfristige Evaluationen der ausgewählten Studien, denen keine Vergleichsstudie gegenübergestellt werden konnte (isolierte Phase-IV-Studien),
- Studien zur Pharmakodynamik oder Pharmakokinetik,
- Studien am Tiermodell.

Für die Bearbeitung der speziellen Bereiche Prognosefaktoren bzw. Diabetes wurden auch andere Literaturquellen, abseits der systematischen Schlagwortsuche verwendet.

Die intravenösen GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten umfassten folgende Wirksubstanzen:

- Abciximab (ReoPro[®], Eli Lilly & Company, USA),
- Eptifibatidee (Integrilin[®], COR Therapeutics Inc. and Schering-Plough Corporation, USA),
- Tirofiban (Aggrastat[®], Merck, Sharp und Dohme, USA).

Lamifiban wurde ausgeschlossen, da es keine Zulassung besitzt und die gefundenen Studien von den Exklusionskriterien erfasst waren.

4.3.2.3 Einschränkung auf randomisierte klinische Studien

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) stellen durch ihre in der Regel strikten Protokolle Idealumgebungen für die zu testenden Interventionen dar. Die tatsächliche Praxis berücksichtigt aber nur in begrenztem Maße die dadurch vorgegebenen Selektionskriterien für Patienten. Dies führt beispielsweise dazu, dass in der Praxis Patienten mit schlechterem Risikoprofil der Intervention unterzogen werden und die Ergebnisse entsprechend schlechter sind. Andererseits ist es auch möglich, dass im klinischen Alltag bei Patienten mit anderem Risikoprofil bessere Ergebnisse erzielt werden können.

Werden größere Patientengruppen mit der in Frage kommenden Zielkondition durch weit gefasste Ausschlusskriterien in einem RCT nicht berücksichtigt, können Nachteile entstehen. Erstens könnte die Extrapolation von Studienergebnissen auf die ausgeschlossenen Patientengruppen nicht angemessen sein, zweitens besteht die Möglichkeit, dass effektive Maßnahmen Patienten vorenthalten werden, die von der Maßnahme profitieren würden, aber von der Studie ausgeschlossen waren (also bei fehlender Extrapolation). Ein weiterer Nachteil ist darin zu sehen, dass mehrere RCTs mit ähnlichen Einschlusskriterien die Sammlung von Evidenz hinsichtlich des für eine Intervention in Frage kommenden Patientenspektrums verzögern. Dies trifft auch auf die meisten der bisherigen Studien z.B. im Bereich des Stenting zu¹.

Ein Sprachbias (Language Bias) kann ausgeschlossen werden, sämtliche Studien lagen in Englisch vor. Es gab keine Studie in einer für die Autoren nichtverständlichen Sprache.

Sämtliche Übersichtsarbeiten, die in der Literatur aufgefunden wurden (inklusive der Angaben in der Cochrane-Datenbank) wurden für die Aufarbeitung dieses Themas nicht herangezogen. Der Grund dafür ist, dass darin die Studienheterogenität keine Beachtung gefunden hat, und daher auf die Untersuchung nicht nur eines generellen Wirksamkeitsnachweises ein methodischer Mangel besteht. Nur bei der Bearbeitung des Subthemas Diabetes wurde auf eine publizierte Metaanalyse zurückgegriffen.

4.3.3 Ergebnisparameter (Outcomes)

4.3.3.1 Singuläre Parameter

Die Ergebnisparameter in den erfassten Studien sind hauptsächlich die folgenden singulären Parameter:

- Mortalität (Tod aus jeder Ursache),
- MI (wiederholter MI),
- Dringende Revaskularisation,
- Bypassoperation, Implantieren eines Stents, Rotationsarterektomie (Rotablator),

- Blut-Flussmaße in der infarktbezogenen Koronararterie,
- Stationäre Wiederaufnahme in ein Krankenhaus aufgrund kardialer Komplikation,
- Nichtdringende Revaskularisation,
- Hämorrhagischer sowie Nicht-hämorrhagischer Schlaganfall,
- Blutungen (vor allem nach TIMI-Klassifikation, Major, Minor)
- Gefäßdurchblutungsraten (nach TIMI-Klassifikation).

4.3.3.2 Kombinierte Endpunkte

Die kombinierten Endpunkte waren vor allem eine logische Kombination aus Tod, MI und Revaskularisationsmaßnahmen, gelegentlich wurden die kombinierten Endpunkte nur aus zwei Ereignissen gebildet und teils mit variierenden Drittkomponenten wie z.B. Wiederaufnahme. Im Sinne einer doch versuchten möglichst hohen Vergleichbarkeit werden nur ausgewählte (kombinierte) Endpunkte für die Beurteilung herangezogen.

Den kombinierten Endpunkten wurde in der medizinisch-wissenschaftlichen Literatur bei diesem Thema die größte Aufmerksamkeit geschenkt. Obwohl bei Interventionen dieser Art mit relevanter Letalität oft anhand des Gesamtparameters Mortalität beurteilt wird, erweist sich dieser alleinige Parameter als nicht sensitiv und als nicht trennscharf genug, um Risikoveränderungen belegen zu können. Dies liegt einerseits an der - statistisch gesehen - geringen Ereignisrate, die eine Konsequenz für die Variabilität und die damit verbundene Konfidenzintervallberechnung (und statistische Testung) hat. Zum anderen ist für die klinische Behandlung nicht der Tod, sondern positiv-behandlungsrelevante Parameter, wie erforderliche Revaskularisationsmaßnahmen oder der MI von großer inhaltlicher Validität. Die logische Verknüpfung dieser zwei bis drei Parameter ermöglichen eine machtvollere statistische Testung und zugleich eine Erhöhung der Aussagekraft für die klinische Entscheidungssituation. Die kombinierten Endpunkte können aus statistischer Sicht als sensitiver sowie trennschärfer betrachtet werden. Im Sinne der Inhaltsvalidität sollten nur diese kombinierten Endpunkte betrachtet werden.

4.3.3.3 Zeitliche Endpunkte

Die Endpunkte der gewählten klinischen Studien unterschieden sich stark hinsichtlich der Zeitpunkte der Beurteilung des Ergebnisses, nach der Intervention. Folgende Zeitpunkte wurden in den Studien verwendet: 1 Stunde, 2 Stunden, 12 Stunden, 48 Stunden, 72 Stunden, 96 Stunden, 7 Tage, 30 Tage, 6 Monate, 1 Jahr und 3,5 Jahre. Diese Heterogenität bei den Zeitpunkten der Ergebniserfassung ist einer von mehreren Gründen, der die direkte metaanalytische Vergleichbarkeit beschränkt bzw. verunmöglicht.

Für einige der Studien wurden Langzeitbeobachtungen bis zu einer Dauer von 7,5 Jahren durchgeführt. Obwohl Ergebnissen dieser Art in aller Regel hohe Aufmerksamkeit geschenkt wird, sinkt jedoch aufgrund des longitudinalen Settings die Validität für die Wirksamkeitsbeurteilungen der GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten. Die Wahrscheinlichkeit von Confoundern (interagierenden, nicht eliminierbaren Störfaktoren) steigt mit zunehmender Studiendauer an und verhindert zunehmend eine spezifische kausalitätsbezogene Bewertung. Der Designvorteil der randomisierten Studie geht damit praktisch vollständig verloren.

Die Studien haben aufgrund ihrer Komplexität generell vielfältige wissenschaftliche Diskussionen ausgelöst. Es gibt unzählige Artikel in Anschluss an die Publikation von Studien, die sich mit den Hintergründen oder vertiefenden Interpretationen auseinandersetzen (Insights from...). Eine kritische Darstellung dieser Diskussionen würde den Rahmen dieser Arbeit vollkommen

sprengen. Es können daher nur einige ganz generelle Aussagen getroffen werden, wissend, dass diese Aussagen genereller Natur sind und durch einzelne Subgruppenanalysen durchaus Widersprüche entstehen könnten.

4.3.3.4 Folgeuntersuchungen

Oftmals wurden in Anschluss an die Publikationen auch Subgruppenanalysen durchgeführt. Diese werden weder in die Interpretation, noch in die Analyse einbezogen, da sie einerseits nicht präspezifiziert wurden und andererseits retrospektiv vorgenommen wurden. Eine solche Vorgangsweise ist wissenschaftstheoretisch problematisch und aufgrund der ausgelösten Multiplizitätsproblematik (erforderliche Adjustierung der Signifikanzgrenzen) methodisch bedenklich. Eine Prästratifizierung nach relevanten Einflussgrößen auf die Wirksamkeit (Risikoklassifikation) ist zur Aufrechterhaltung eines faktoriellen Studiendesigns erforderlich, konnte jedoch zum Startzeitpunkt der Studien noch nicht im Licht des gegenwärtigen Kenntnisstands durchgeführt werden.

4.3.4 Studienvalidität

Die Validität der Studien wurde in einem internen Verfahren beurteilt. Es wurden folgende Charakteristika herangezogen:

1. Verlässlichkeit der Resultate,
2. Art und Angemessenheit der statistischen Auswertungsmethode,
3. Design der Studie,
4. Zeitpunkt der Randomisierung,
5. Die Maßnahmen zur Vermeidung von systematischen Fehlern und zwar:
 - Systematische Fehler bei der Zuordnung zu Interventions- bzw. Kontrollgruppe (Selection Bias);
 - Systematische Fehler bei der Behandlung der Gruppen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention (Performance Bias);
 - Systematische Fehler durch Studienabbrecher (Exclusion Bias);
 - Systematische Fehler bei der Beurteilung von Outcomes (Detection Bias).

4.3.5 Qualitätsbeurteilung

RCTs stellen durch ihre in der Regel strikten Protokolle Idealumgebungen für die zu testenden Interventionen dar. Insgesamt kann die Qualität der verwendeten Studien als sehr gut bezeichnet werden. Sämtliche analysierten Studien wurden hinsichtlich Qualitätsmerkmale geprüft. Dazu zählten:

- Präzision der Angabe der Einschluss- und Ausschlusskriterien von Patienten,
- Behandlungsdetails (Angabe der Dosis), Komedikation, Dauer, Darreichungsform,
- Umgang mit fehlenden Werten,
- Interpretation in Zusammenhang mit ähnlichen Studien (kritische Betrachtung),
- Generalisierungsanspruch, Limitierungen der Aussagekraft,

- Umgang mit Patienten ohne weiterer Verlaufskontrolle (Lost-To-Follow-Up).

4.3.6 Heterogenität der Studien

Metaanalytische Methoden sind nur inhaltlich gerechtfertigt, wenn Studien, die in sich homogen sind, miteinander kombiniert werden. Die Homogenität bezieht sich testtechnisch auf die Unterschiedlichkeit der einzelnen Studien, die statistisch als Strata (Schichten) bezeichnet werden.

Heterogenität aufgrund des Designfaktors kann vernachlässigt werden, da ausschließlich randomisierte klinische Studien für die Bearbeitung der Fragestellung herangezogen wurden. Die Heterogenität bei den vorliegenden Studien beruht im Zustandekommen der Daten.

Die Unterschiede bei den Studien konzentrieren sich auf die folgenden acht Bereiche:

1. Patientenkollektive (Einschluss- / Ausschlusskriterien, Patientencharakteristika),
2. Wirksubstanz,
3. Dosierung,
4. Komedikation,
5. Verdachtsdiagnose,
6. Art und Zeitpunkt der (invasiven) Intervention,
7. Zeitpunkt der Verabreichung der GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten,
8. Outcomeparameter und Zeitpunkt.

Sonstige Patientencharakteristika der Studiengruppen, wie durchschnittliches Alter oder Geschlechterverhältnis zu unterscheiden wurde unterlassen, da diese in keiner Studie als methodisch ausreichend betrachtet werden konnten. Daher wurden diese Charakteristika auch keiner genaueren qualitativen Heterogenitätsanalyse unterzogen.

Die genannten acht Punkte sollen im Folgenden kurz erläutert werden.

4.3.6.1 Patientenkollektive (Einschluss- / Ausschlusskriterien, Patientencharakteristika)

Die Studienkollektive unterschieden sich zum Teil beträchtlich, je nachdem ob es sich um Hochrisikokollektive (z.B. hoher Anteil an Patienten mit STEMI oder NSTEMI mit Troponinerhöhung) oder um Niedrigrisikokollektive handelt (z.B. UA ohne Troponinerhöhung). Weitere relevante Kriterien sind der Anteil an Diabetikern, der Anteil an Patienten mit relevanten Vorinterventionen oder vorliegender Komorbidität. Das Risikoprofil zwischen den Studien ist als höchst unterschiedlich einzustufen.

4.3.6.2 Wirksubstanz

Den Studien liegen drei Wirksubstanzen zugrunde. Diese unterschieden sich in einer Reihe von physikalischen, chemischen sowie biologischen Eigenschaften voneinander. Die unterschiedlichen Wirkmechanismen werden gesondert dargestellt (s. Abschnitt „Wirkmechanismus der Antagonisten“).

4.3.6.3 Dosierung

Die Dosierungsschemata der Wirksubstanzen sind in der Regel zweigeteilt. Einerseits wird ein Bolus (intravenöse Schnellinjektion, Initialdosis) zur Erreichung einer therapeutisch relevanten

Wirkstoffkonzentration verabreicht, andererseits wird eine anschließende Dauerinfusion zur Aufrechterhaltung angewendet (Erhaltungsdosis). Der Bolus orientiert sich am Körpergewicht, die Dauerinfusion am Körpergewicht und einem Zeitintervall (in der Regel pro Minute). Unabhängig davon ist die Gesamtdauer der Infusion. Beim Produkt Tirofiban wird eine langsamere Initialdarreichung durch das halbstündige Verabreichen einer höheren Wirkdosis erzielt (Loading Dose). Die unterschiedlichen pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften (Reversibilität, Halbwertszeit, Eliminationsgeschwindigkeit, Bindungsverhalten) der drei Substanzen führen zu stark unterschiedlichen Relationen von Initial- und Erhaltungsdosis.

Darüber hinaus ist die Dosis bei den Studien auch bei ein und derselben Wirksubstanz nicht immer einheitlich, was jedoch wirksamkeitsspezifisch entscheidend ist. So ist im historischen Verlauf auch bei den Phase-III-Studien eine Dosisfindungskomponente erkennbar, wenn sich z.B. zwei Studienarme nur hinsichtlich der Bolus- oder der Erhaltungsdosis voneinander unterscheiden. Die Relevanz dieses Details wird durch teils hochsignifikante Unterschiede bei den Ergebnisparametern erkennbar.

4.3.6.4 Komedikation

In der Regel wurde eine Komedikation (vor allem Heparin und ASS) verabreicht. Die Dosierungen dieser Medikamente unterscheiden sich beträchtlich voneinander und lassen einen historischen Verlauf erkennen (frühere Studien neigen zu Hochheparinisierung). Die Dosierungen dieser Komedikation waren teils laut Studienprotokoll, teils in ärztlichen Ermessen bzw. unkontrolliert vorgenommen. Wie einige Studien zeigen, ist die Komedikation relevanter Bestandteil der Prüfung auf Wirkung, da sowohl Wirkung als auch Nebenwirkungen bei einzelnen Studienarmen sich signifikant allein aufgrund der Komedikation voneinander unterscheiden können. Die Begleitmedikation wurde oftmals in ärztlichem Ermessen durchgeführt bzw. Empfehlungen ohne Kontrollierbarkeit angegeben. Die wesentlichen Parameter dazu (z.B. Sekunden der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit) unterscheiden sich (sofern angegeben) bis zum zehnfachen zwischen den Studien.

4.3.6.5 Verdachtsdiagnose

Das ACS setzt sich im Detail aus mehreren Subdiagnosen zusammen. Die in den Studien vor allem erfassten Teilkollektive setzen sich aus STEMI, NSTEMI, NQMI mit Troponinerhöhung und UA ohne Troponinerhöhung zusammen. Diese Teilgruppen unterscheiden sich hinsichtlich der Prognose wesentlich voneinander. Genauso unterscheiden sich die Enzym-Definitionen bzw. deren Grenzwerte zur Diagnosesicherung des MI zwischen den Studien (teils wurden diese nicht angegeben).

4.3.6.6 Art und Zeitpunkt der invasiven Intervention

Die meisten Studien sind Kombinationsstudien aus medikamentösen und invasiven Interventionen. Zu den Interventionen (PCI) zählen die Implantation von Stents, die Koronarangioplastie (PTCA) sowie ganz selten die Rotablation (mechanische Entfernung von arteriosklerotischer Plaque durch Rotationsmechanik). Zum Kanon der Revaskularisationsmaßnahmen ist auch die Durchführung einer aortokoronaren Bypassoperation (CABG) hinzuzuzählen.

Die Frage, ob eine möglichst rasche invasive Intervention vorgenommen werden soll oder ob zunächst konservativ behandelt werden soll, ist eng mit der Frage der Wirksamkeit der GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten, der Art der geplanten invasiven Intervention und dem Risikoprofil verknüpft. Diese Kombination ist nicht ausreichend geklärt und stellt eine Frage für weitere Forschung (vor allem Erstellung einer Leitlinie) dar.

4.3.6.7 Zeitpunkt der Verabreichung der GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten

Analog zu den Zeitpunkten der Interventionen sind die Zeitpunkte ab wann und wie lange die Wirksubstanzen verabreicht wurden, in den verschiedenen Studien unterschiedlich, auch je nachdem, ob frühzeitige Interventionen vorgenommen wurden oder nicht. Die Spanne reicht von 12 Stunden vor Koronarintervention (Therapiebeginn) bis einige Stunden nach der Intervention.

Manche Studien lassen die Medikation während der Intervention weiterführen, andere unterbrechen diese, was eine Auswirkung auf die (in der Regel nicht adjustierte) Erhaltungsdosis hat. Die Dosierungsschemata nehmen darauf keinen Bezug. Die Tatsache, dass zwei der drei Rezeptorantagonisten eine rasche Elimination aufweisen, führt bei Unterbrechung der Erhaltungsinfusion zu einem Absinken des Plasmaspiegels, dem durch die Verabreichung einer neuerlichen unterbrechungsabhängigen Initialdosis gegengelenkt werden müsste, was aber in keiner der Studien vorgesehen war. Der Wirkstoffspiegel bzw. die therapeutische Kompetenz wäre damit nachhaltig in Abhängigkeit der Dauer der Verabreichungspause reduziert.

4.3.6.8 Outcomeparameter und Zeitpunkt

Bezüglich der Heterogenität der Ergebnisparameter bzw. der Zeitpunkte finden sich Angaben im Kapitel „Ergebnisparameter (Outcomes)“. Der Outcomeparameter Tod ist generell ein wichtiger Endpunkt, der jedoch in Abhängigkeit der direkten Letalität bei der Beurteilung klinischer Fragestellungen betrachtet werden muss. Je geringer die Letalität und je länger die Zeitspanne zwischen Intervention und Endpunkt ist, desto geringer wird die Validität des Ergebnisparameters. Aus klinischer Sicht sind mit dem Ergebnisparameter MI oder erforderliche Revaskularisation zwei Endpunkte vorhanden, die (gekoppelt mit Tod) eine ungleich aussagekräftigere Ergebnisbeurteilung der Intervention ermöglichen als die alleinige Beurteilung der Mortalität. Dies hat zur Konstruktion dieser kombinierten Endpunkte geführt, die in fast allen ausgewählten Studien (mit teils verschiedenen Komponenten) Verwendung finden.

4.3.7 Generalisierbarkeit

4.3.7.1 Problematik der Subgruppen

Patienten mit ACS sind generell im Vergleich zur altersbedingten Sterblichkeit einem hohen Risiko ausgesetzt. Die Verallgemeinerungsfähigkeit der in den Studien getroffenen Aussagen sowie der Evidenzsynthese sind für die Patientenkollektive gültig, wie sie sich nach den Ein- und Ausschlusskriterien ergeben. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass z.B. Patienten in der klinischen Praxis älter sind als jene, die in die Studien aufgenommen wurden. Des weiteren könnten Subgruppen existieren, die klinisch homogen sind, für die die Wirksubstanzen effektiver bzw. weniger wirksam sind. Die Folge wäre eine Über- oder Unterschätzung der Wirksamkeit für diese Subgruppen. Bei der Verallgemeinerung der Erkenntnisse des vorliegenden HTA-Berichts ist auf klinisch relevante Unterschiede der Studienpopulation und den individuellen Patienten und dessen Charakteristika zu achten.

Ioannidis und Lau² haben in einer Untersuchung zur Generalisierbarkeit von Therapiestudien den möglichen Einfluss der Auswahl der Studienteilnehmer auf die Studienergebnisse untersucht. Sie verglichen dabei die Verteilung des Ausgangsrisikos verschiedener Studienpopulationen für den untersuchten Endpunkt (hier: Aids- und MI-Mortalität), die entsprechend den Einschlusskriterien modelliert wurden. In Studien, die sehr enge Einschlusskriterien festlegen, kann die resultierende Studienpopulation im Vergleich zu Studien mit sehr breiten Einschlusskriterien, wesentlich unterschiedlich hinsichtlich der Risikoverteilung sein. Große Studien mit strikten

Einschlusskriterien können bestimmte Hochrisikogruppen ausschließen und einen insgesamt geringeren Effekt nachweisen, da das durchschnittliche Ausgangsrisiko der Patienten relativ gering ist. Umgekehrt kann die Überrepräsentierung von Hochrisikogruppen oder die Präsenz noch unbekannter Risikofaktoren (wie beispielsweise die Viruslast bei HIV-Infizierten) die Verallgemeinerbarkeit von Studienergebnissen einschränken.

Diese Vorbehalte sind insbesondere dann von Bedeutung, wenn der Nutzen einer Therapie nicht über das gesamte Spektrum von Ausgangsrisiken gleich ist. Die Autoren plädieren deshalb für eine Prästratifizierung von Patienten vor dem Studieneinschluss nach ihrem jeweiligen Risikoprofil.

Ein Fallbeispiel zur kritischen Betrachtung von Generalisierbarkeit: Die Modellierung der Konsequenzen von therapeutischen Studien zur Magnesiumgabe bei AMI soll hier kurz dargestellt werden. Dabei wurden im Wesentlichen die Ergebnisse von drei Studien-Modellen (ISIS-4, GUSTO-I, LIMIT-2) miteinander verglichen. Die GUSTO-I-Studie lieferte für das Modell das Profil einer heterogenen Studienpopulation, in der 10 % der Hochrisikopatienten die Hälfte der Gesamtmortalität beitrug. ISIS-4 schloss Patienten mit sehr hohem und sehr niedrigem Risiko aus, mit dem Ergebnis einer relativ homogenen Population. Die LIMIT-2-Studie umfasste eine heterogene Studienpopulation mit einem höheren durchschnittlichen Ausgangsrisiko als GUSTO-I (14 % der Patienten tragen zwei Drittel zur Gesamtmortalität bei). Aus Stenting vs. Ballondilatation - HTA-Gutachten der Medizinische Hochschule Hannover².

4.3.7.2 Ausschluss der oralen GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten

Wie die parenteralen Wirksubstanzen sind auch die oralen GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten kompetente Blocker des GP-IIb / IIIa-Rezeptors. Sie haben längere Halbwertszeiten als die parenteralen und müssen zwei- bis dreimal pro Tag verabreicht werden. Die längeren Halbwertszeiten der Wirkung machen es schwerer Blutungskomplikationen zu kontrollieren. Darüber hinaus führt die durch die orale Gabe bedingte schlechtere Bioverfügbarkeit zu schwankenden Wirkstoffspiegeln. Die Resultate der ersten großen Versuche mit oralen GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten waren aufgrund erneuter thrombolytischer Ereignisse sowie vermehrter Blutungskomplikationen enttäuschend.

Die Entwicklung von Xemilofiban und Orbofiban wurde nach einer Investition von 400 Millionen US-Dollar eingestellt. Xemilofiban wurde in der 7.200 Patienten umfassenden EXCITE-Studie untersucht. Diese Phase-III-Untersuchung fand nach Durchführung von Revaskularisationsmaßnahmen keinen klinischen Vorteil von Xemilofiban. Daneben waren die Blutungskomplikationen im Vergleich zum Placebo signifikant erhöht. Der kurzfristige positive Effekt am Tag 1 schlug ab Tag 2 ins Gegenteil um.

Orbofiban wurde in der OPUS-Studie an mehr als 10.000 Patienten getestet, wobei eine Verabreichungsdauer bis 90 Tage geprüft wurde. Dieser Versuch wurde aufgrund erhöhter Mortalität in der Behandlungsgruppe (2,0 % bei Orbofiban vs. 1,4 % Placebo, $p = 0,049$) frühzeitig gestoppt.

Die BRAVO-Studie mit dem Antagonisten Lotrafiban, die mit 9.200 Patienten geplant war, wurde nach einer erhöhten Mortalität aufgrund von Blutungen vorzeitig abgebrochen und eingestellt. Mit Sibrafiban wurden die Versuche fortgesetzt (SYMPHONY-Studie, Phase III, 9.000 Patienten Sibrafiban vs. ASS bei Patienten nach ACS).

4.3.8 Methoden der Evidenzsynthese

4.3.8.1 Methode der qualitativen systematischen Datenanalyse

Als Methode für die Erstellung einer Evidenzsynthese wurde die Methode der qualitativen systematischen Datenanalyse³ gewählt. Im Detail handelt es sich um die Methode der vereinheitlichten Vergleichsmethode (Constant Comparative Method). Die Frage der Evidenzhierarchie war nicht relevant, da ausschließlich Studien mit dem höchsten Evidenzgrad (RCT) zur Bearbeitung der zentralen Fragestellung ausgewählt wurden. Durch die qualitative Bearbeitung stellt sich das Problem der Gegengewichtung mit der Anzahl der Studien pro Wirksubstanz, als auch das Problem der Gewichtung mit der Stichprobengröße nicht.

Bei den zentralen Angaben der Studienbeschreibungen wurde auf die Ergänzungen des Konfidenzintervalls verzichtet, da die Ergebnisse der inferenzstatistischen Prüfung (p-Werte) stets angegeben werden. Die Breite des Konfidenzintervalls und die Angabe der Signifikanzwerte entsprechen aufgrund der Testtheorie nach Neyman und Pearson einander im Sinne einer dualen Beziehung.

Um auch Vergleichbarkeitsinterpretationen verschiedener Studien **hintanzuhalten**, wird auf die üblichen metaanalytischen Darstellungsformen (Funnel-Plot etc.) verzichtet. Aus den Studien können hochspezifische Aussagen getätigt werden, die in nichtquantitativer Form zu einem Gesamtbild zusammengetragen werden.

4.3.8.2 Nicht-Anwendbarkeit metaanalytischer Verfahren

Oft werden bezüglich der Methoden der Evidenzsynthese Metaanalysen durchgeführt oder gefordert. Da die Anwendbarkeit dieser Methode auch im Rahmen dieser Arbeit kritisch geprüft wurde, ist eine detailliertere Darstellung der Idee, der Vorgangsweise und der Methode der Metaanalyse erforderlich.

Unter dem Begriff Metaanalyse werden quantitative Methoden zusammengefasst, wie sie z.B. im Rahmen von HTA-Projekten zur Beschreibung, Aggregation und inferenzstatistischen Prüfung der Ergebnisse verschiedener Studien angewandt werden. Obwohl die Verfahren der Metaanalyse einem gemeinsamen Zweck, nämlich der Verdichtung einer Mehrzahl von Forschungsergebnissen zu einem einzigen Globalbefund, dienen, handelt es sich dabei um eine variantenreiche Sammlung von statistischen Methoden. Sie reicht von einfachen deskriptiven Techniken zur strukturierten Darstellung von Einzelbefunden, bis hin zu multivariat kontrollierten Schätzungen der Wirksamkeitsparameter.

Im Unterschied zu eher konventionellen Methoden ist die Metaanalyse dadurch gekennzeichnet, dass sie in ihre Auswertungen im Allgemeinen nicht die Individualdaten aus den betrachteten Studien übernimmt, sondern als Datenmaterial die aus diesen Studien bereits vorliegenden Analyseergebnisse (relative Risiken (RR), Odds-Ratios (OR) oder andere Effektparameter) nutzt. Es wird dadurch eine quantitative Auswertung auf der Grundlage publizierter Befunde auch ohne Rückgriff auf die Originaldaten ermöglicht. Da für nahezu alle regelmäßig verwendeten Effektparameter entsprechende metaanalytische Techniken verfügbar sind, erlaubt diese Form der Informationssynthese ein sehr (zeit-) ökonomisches Vorgehen.

In ihrer Grundkonzeption ist die Metaanalyse nicht auf die Untersuchung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen anhand von kontrollierten Studien beschränkt, obwohl dies faktisch ihr Hauptanwendungsgebiet ist. Metaanalysen können in methodisch verwandter Form ebenso im Zusammenhang mit epidemiologischen Fragestellungen - etwa bei der Erforschung von Risikofaktoren - oder bei der Untersuchung diagnostischer Tests angewandt werden. Eine Voraus-

setzung der Metaanalyse, jedenfalls soweit sie eine zusammenfassende Quantifizierung von Parametern der therapeutischen Wirksamkeit, der Risikoeigenschaft einer Exposition oder der diagnostischen Güte eines Tests bilden soll, ist die Gleichartigkeit der aus den eingeschlossenen Studien extrahierten Information. So ist es im Rahmen der konventionellen Techniken der Metaanalyse z.B. nicht möglich, Studienergebnisse zusammenfassend zu untersuchen, die zu einem Teil in der Form von relativen Risiken, zu einem anderen Teil aber als Unterschiede in kontinuierlichen Variablen vorliegen (z. B. Lebensdaueränderungen).

4.3.8.3 Ausgeschlossene Methoden

Folgende Methoden, die im weitesten Sinne zur Metaanalyse zählen, wurden auf ihre Anwendbarkeit geprüft und explizit ausgeschlossen:

- Literaturzählmethode,
- Kombination der p-Werte,
- Methoden mit fixen Effekten (Mantel-Haenszel, Peto),
- Methoden mit Zufallseffekten,
- Metaregression,
- Gemischte Modelle (Mixed Models),
- Bayes-Methoden,
- Metaanalyse von Überlebenszeitanalysen (Log-Rank-Pooling)

Die metaanalytischen Vorteile, auch im Falle von vorliegender Heterogenität eine breitere und realistischere Einschätzung zu erhalten, liegen im gegenständlichen Falle nicht vor. Dieses Kriterium wäre erfüllt, wenn die Studienpopulationen aufgrund Kombination bzw. ihre Restriktionen aufgeweicht werden und damit ein Schritt in Richtung Realsituation gegangen wird. Da erstens die Inklusions- / Exklusionskriterien nicht unabhängig voneinander sind und andererseits zumindest weitere sieben hochrelevante heterogenitätsverursachende Einflussgrößen vorliegen, muss von sämtlichen Methoden der metaanalytischen Evidenzsynthese Abstand genommen werden. Die Inter-Studien-Variation ist aufgrund der Validität unüberbrückbar.

Der bei den zitierten Metaanalysen zur Frage des Diabetes zur Beurteilung der Homogenität von OR herangezogene Test ist der Breslow-Day-Test. Aufgrund der Nichtsignifikanz des Heterogenitätstests wird darin auf Homogenität geschlossen, was unrichtig ist und begründet werden soll. Diese in den Studien mit SAS-Software ermittelte Statistik testet die Hypothese, dass die OR zwischen einer Anzahl von Strata gleich verteilt sind gegenüber der Alternativhypothese einer statistisch signifikanten Ungleichheit. Der Breslow-Day-Test erfordert wie ein Teil der Teststatistik (die Cochrane-Mantel-Haenszel-Statistik) innerhalb jeder Schichtung aufgrund langsamer Approximationseigenschaften an die Prüfverteilung relativ große Stichproben. Zusätzlich wird die Validität von der Annahme der Homogenität auf Basis der OR nicht beeinflusst und deshalb sollte der Breslow-Day-Test auf keinen Fall als ein Indikator für die Validität (vor allem der Inhaltsvalidität) betrachtet werden⁴. Genauso kann auch bei vorliegender Homogenität (Nichtsignifikanz des Heterogenitätstests Q) nicht darauf geschlossen werden, dass eine systematische Variation zwischen den Studien nicht vorliegt, da aufgrund der in der Regel geringen Zahl an kombinierten Studien die statistische Macht dieses Tests sehr gering ist.

Daher wurde eine Inhaltsvalidität im Vorfeld eingeschätzt.

4.3.9 Kennzahlen

$NNT = 1 / ARR$

Auf die Berechnung der Likelihood-Of-Being-Helped-Versus-Harmed (LHH), die das Verhältnis zwischen Number-Needed-To-Treat (NNT) und Number-Needed-To-Harm (NNH) ausdrückt, wurde verzichtet, da die Komplikationen und die Bedeutung der medizinischen Interventionen in keinem vergleichbaren Verhältnis stehen. Während die Intervention berechtigterweise in Mortalitätsregimen bzw. Kombinationen gemessen werden, sind die Komplikationen in der Regel auch im Fall von schweren Blutungen beherrschbar. Eine zahlenmäßige Kombination hätte eine eingeschränkte Inhaltsvalidität.

4.4 Ergebnisse

4.4.1 Ergebnisse der Recherche

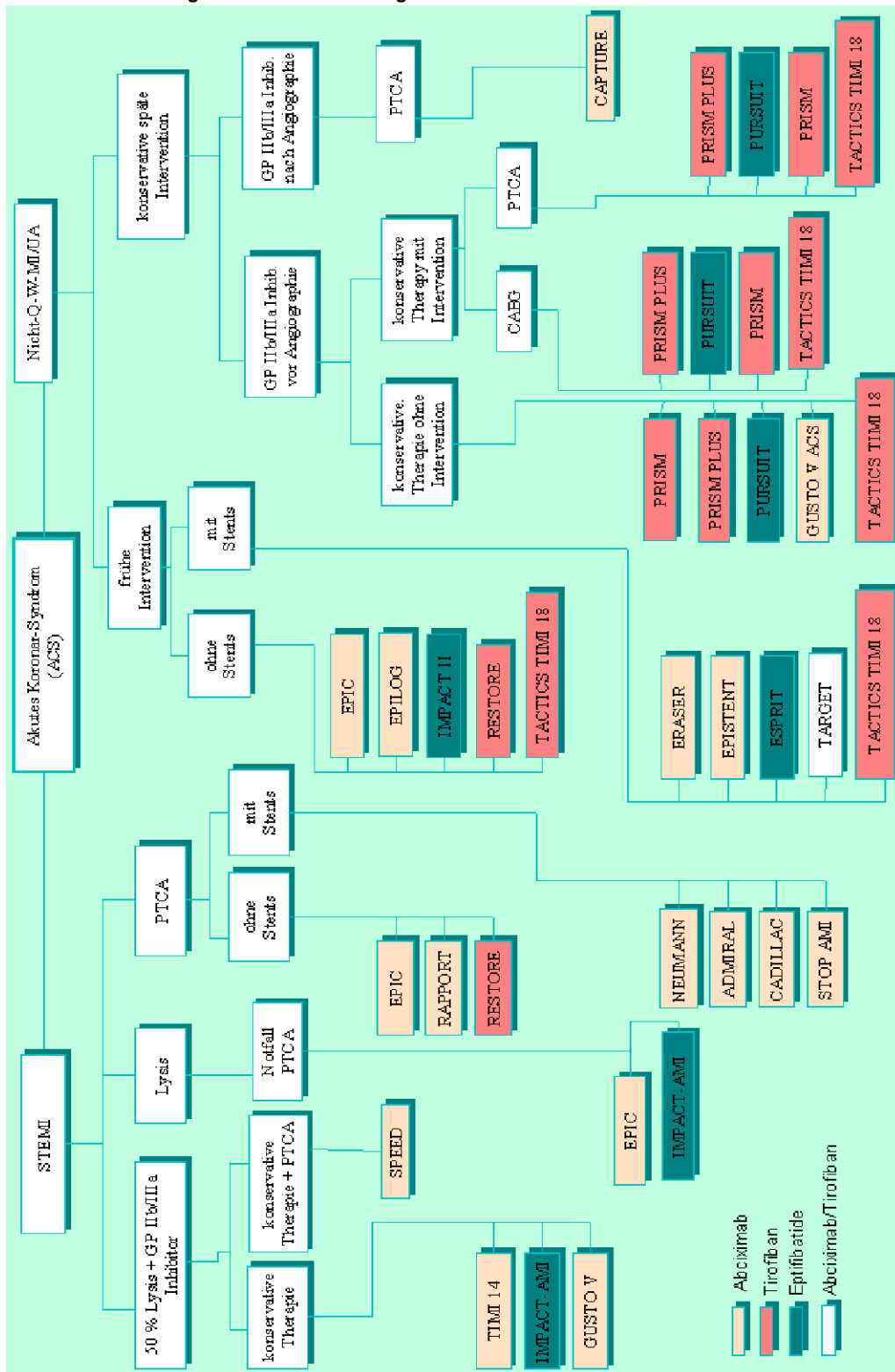
Um keine der relevanten Studien im Rechercheprozess zu übersehen, wurde die Suche in den Datenbanken redundant angelegt. Darüber hinaus stellten sich die Zitierregeln geringfügig unterschiedlich dar, so dass ein Einzelabgleich der gefundenen Studien notwendig war.

Durchsucht wurden die Datenbanken der Cochrane-Library (Version 4 / 2001), MEDLINE, sowie EmBase in der jeweils aktuellen Version. Unter Mitberücksichtigung der direkten Autorensuche sowie der ergänzenden Studiensuche, wurden zunächst 781, randomisierte klinische Studien gefunden, die zunächst noch nicht hinsichtlich Doppelnennungen abgegrenzt waren.

In dieser Recherche befanden sich trotzdem auch Übersichtsarbeiten bzw. Metaanalysen und nicht kontrollierte Studien. Nach Einzelabgleich der Ergebnisse aus den drei Datenbanken wurde anhand der vorhandenen Zusammenfassungen untersucht, ob es sich um Originalarbeiten handelte oder nicht. Nach Elimination von doppelt- bzw. mehrfachfassten Arbeiten, Folgestudien von RCTs, Dosisfindungsstudien, Übersichtsarbeiten, Nebenwirkungsstudien, interven-tionsorientierten sowie pharmakologischen Studien verblieben nach unabhängiger Beurteilung durch zwei erfahrene Experten der Evidence-based Medicine 22 Arbeiten zu den drei Wirksubstanzen, die in die Arbeit eingingen.

Unabhängig davon wurden eine aktuell publizierte Metaanalyse zum Subbereich Diabetes einbezogen, sowie eine Reihe von Einzelarbeiten, die im Zusammenhang mit den prognoserelevanten Risikofaktoren analysiert wurden. Diese Arbeiten wurden entsprechend der Evidenzhierarchie ausgewählt, beinhalten daher auch andere Studientypen als randomisierte klinische Studien (RCTs).

Abbildung 1: Übersicht über die gefundenen Studien in der Literaturrecherche.



4.4.2 Ergebnisse der Studien

4.4.2.1 Ergebnisse der Studien zur Wirksamkeit der GP-IIb / IIIa-Antagonisten

4.4.2.1.1 Einleitende Bemerkungen

Der Anwendung von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten liegen zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten über Wirkmechanismus, Dosisfindung sowie klinische Studien der Phase III zugrunde. Die Anwendung dieser Substanzen wird nicht nur von kardiologischen Gesellschaften, sondern auch von Einrichtungen, die evidenzbasierte Entscheidungen oder Behandlungsleitlinien veröffentlichen, empfohlen (NICE-Guidelines, s. „Literaturverzeichnis, Kontextdokument“). Die Fragestellung ist, für welche Patientenpopulation / Risikogruppe der klinische Nutzen / die Wirksamkeit am stärksten belegt ist.

Eine Übersicht über die wesentlichen Eigenschaften der drei Wirksubstanzen wird in der folgenden Tabelle angegeben.

**Tabelle 1: Übersicht über die wesentlichen Eigenschaften der drei Wirksubstanzen.
(Eigene Zusammenstellung aus mehreren Publikationen)**

Eigenschaft	Abciximab	Eptifibatide	Tirofiban
Handelsbezeichnung	ReoPro	Integrilin	Aggrastat
Chemische Natur	Monoklonales chimmäres Antikörper-FAB-Fragment, c7E3	Zyklisches Heptapeptid	Nicht-Peptid bzw. Tyrosin-Derivat
Größe	47,6 kDa	0,832 kDa	0,495 kDa
Effekt-Latenzzeit nach Infusion	< 15 Minuten	< 15 Minuten	Unbekannt
Reversibilität der Plättchenaggregationshemmung	> 12 Stunden	< 4 Stunden	< 4 Stunden
Ausscheidung	unbekannt	Ca. 50 % renal	39-69 % renal
Bindung an verwandte Integrine	Ja	Nein	Nein
Immunantwort	Ja, bei 5-6 % der Patienten	Nein	Nein
Spezifität für IIb / IIIa	Nein	Ja	Ja
Bindung zu anderen Integrinen als GP-IIb / IIIa-Rezeptor	Ja	Nein	Nein
Zulassungsindikationen	PCI < 24 Stunden	ACS (ohne STEMI) und PCI	ACS (ohne STEMI)

KDa = Kilodalton, Atommasseneinheit.

Die Wirksamkeit der GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten wird durch einige wesentliche Einflussfaktoren bestimmt, die folglich in den Studien angegeben werden. Es sind dies:

- Die Verdachtsdiagnose,

- Risikofaktoren,
- Die Entscheidung, ob invasiv oder konservativ oder in Kombination behandelt wird,
- Invasive Therapie in Form eines Stents oder einer PTCA oder in Kombination,
- Der Zeitpunkt der Erstverabreichung von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten im Vergleich zu einer etwaigen Intervention,
- Komedikation (niedermolekulares Heparin; ASS),
- Art, Zusammensetzung und Zeitpunkt der gewählten Ergebnisparameter.

Die Suche ergab 23 RCTs, die den Einschlusskriterien entsprechend in die Analyse aufgenommen werden konnten. Aufgrund der im Kapitel „Methoden“ dargestellten Unterschiede bei den Patientenkollektiven der Studien, der unterschiedlichen Wirkungsweise der einzelnen Präparate wird - ähnlich bereits durchgeführter und den Standards der Evidence-based Medicine (NICE) entsprechender Arbeiten oder HTA-Berichte (NHS R&D HTA Programme) - eine Trennung der Wirksubstanzen bei der Beurteilung vorgenommen. Die als bedeutendst erachtete Behandlungsleitlinie in diesem Bereich, die sich der Anwendung von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten bei ACS widmet, ist als Kontextdokument im Literaturverzeichnis wiedergegeben.

Im Folgenden werden die Studien getrennt dargestellt. Aus den verschiedensten angewandten Ergebnisparametern wurden in aller Regel nur jene ausgewählt, die eine prinzipielle Vergleichbarkeit ermöglichen. Es sind dies in der Regel die kombinierten Endpunkte aus Mortalität und ischämischen Ereignissen. Auf sonstige Outcomeparameter, die ebenfalls eine Anwendung bewerten könnten, wie kardiovaskuläre Flussraten etc. wird nicht eingegangen.

Die Interpretationen sind ebenfalls aufgrund ausgewählter Parameter analog der methodisch festgelegten Vorgangsweise auf die jeweilige Fragestellung konzentriert. Jede einzelne Studie beinhaltet aufgrund der allgemeinen Behandlungskomplexität eine wissenschaftliche Diskussion, die sich in der Regel über zahlreiche Folgepublikationen erstreckt. Es kann daher bei dieser Darstellung nicht nur keine Vollständigkeit der Ergebnisdarstellung erzielt werden, sondern es handelt sich explizit nur um kleine Ausschnitte möglicher Interpretationen.

4.4.2.1.2 Ergebnisse der Studien zu Abciximab

4.4.2.1.2.1 ADMIRAL (2001)

Abciximab before Direct Angioplasty and stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-term follow up.

Wirksubstanz: Abciximab.

Inhalte: Abciximab verbunden mit primärer Angioplastie und Stentimplantation bei AMI. Endpunkte nach 30 Tagen und 6 Monaten²⁴.

Studientyp: Prospektiv, multizenter, doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert.

Studienpopulation: n = 300.

Inklusionskriterien:

- Patienten mit MI < 12 Stunden,
- Vorgesehen für PTCA,
- ST-Streckenhebung > 1 mm bei zumindest zwei angrenzenden Ableitungen,

- Alter > 18 Jahre.

Exklusionskriterien:

- Blutungsneigung,
- Beschränkte Lebenserwartung,
- Möglichkeit, schwanger zu werden,
- Verabreichung von thrombolytischen Substanzen während der Behandlungsphase,
- Mögliche Medikamenten Unverträglichkeit gegenüber ASS, Heparin oder Ticlopidin,
- Kürzlich erlittener Schlaganfall,
- Kürzlich erfolgter chirurgischer Eingriff,
- Unkontrollierter Bluthochdruck,
- Neoplasmen.

Design: Zweiarmlige Studie:

1. Abciximab: Bolus 0,25 mg / kg, 12-Stunden-Infusion mit 0,125 µg / kg / min
2. Placebo

Komedikation: ASS, Heparin, bzw. Ticlopidine.

Endpunkte:

Primäre Endpunkte: Tod, Reinfarkt, dringende Revaskularisation (UTVA), nach 30 Tagen.

Sekundäre Endpunkte: Kombination aus Tod, Reinfarkt, jede Art von Revaskularisation nach 6 Monaten.

Resultate:

Tabelle 2: Endpunkte und Ergebnisse der ADMIRAL-Studie²⁴

Kombinierte Endpunkte	Abciximab (N=149)	Placebo (N=151)	p-Wert	RR
30 Tage				
Dringende Revaskularisation (UTVA)	1,3 %	6,6 %	0,020	0,20
Tod, Reinfarkt, dringende Revakularisation	6,0 %	14,6 %	0,010	0,41
6 Monate				
Dringende Revaskularisation (UTVA)	2,0 %	6,6 %	0,049	0,30
Tod, Reinfarkt, dringende Revaskularisation	7,4 %	15,9 %	0,020	0,46
Jede Art von Revaskularisation	11,4 %	23,8 %	0,005	0,48
Komplikationen				
Minor Bleeding	12,1 %	3,3 %	0,004	3,65

Abciximab ist bei Anwendung vor Katheterisierung und primärem Stenting bei AMI (STEMI) dem Placebo überlegen. Leichte Blutungen (entsprechend TIMI-Klassifikation) waren um mehr

als das dreifache (RR 3,65) signifikant erhöht, schwere Blutungen jedoch nicht. In der folgenden Tabelle werden epidemiologische Beurteilungskriterien für den zentralen kombinierten Endpunkt nach 30 Tagen angegeben.

Tabelle 3: Epidemiologische Beurteilungskriterien für den zentralen kombinierten Endpunkt. (Eigene Berechnungen).

Parameter	Patientenzahl der Versuchsgruppe	Patientenzahl der Kontrollgruppe	Risiko Versuchsgruppe in %	Risiko Kontrollgruppe in %	Relative Risikoreduktion in %
Kombinierter Endpunkt	149	151	6,0	14,6	58,90
Absolute Risikoreduktion (ARR) in Prozent	95%iges Konfidenzintervall ARR in %		NNT	95%iges Konfidenzintervall NNT	
8,6	(1,8 bis 15,40)		12	(6 bis 56)	

4.4.2.1.2.2 CADILLAC (1997 – 1999)

Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications

Wirksubstanz: Abciximab.

Inhalte: Die Studie ging der Frage nach, ob durch die Anwendung von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten das Ergebnis von primärer PTCA und Stenting verbessert werden kann. Als Ziel wurde die Harmonisierung von pharmakologischen und mechanischen Reperfusionstrategien bei AMI gesehen²⁵.

Studientyp: Multizenter, randomisiert (Randomisierung erfolgte erst nach diagnostischer Angiographie), Open-Label (sowohl Patient als auch behandelnder Kardiologe wussten, in welchem der vier Therapiearme der Patient sich befand).

Studienpopulation: n = 2.082 (2.681 Myokardpatienten vor angiographischer Diagnostik).

Inklusionskriterien:

- Patienten über 18 Jahre,
- Myokardinfarktsymptome über 30 Minuten innerhalb 12 Stunden,
- ST-Streckenhebung in zumindest zwei benachbarten Ableitungen.

Exklusionskriterien:

- Kardiogener Schock,
- Bekannte hämorrhagische Diathese,
- Allergisch bedingte Substanzunverträglichkeit,
- Chirurgischer Eingriff in den letzten 6 Wochen,
- Blutungen im gastrointestinalen- oder urogenitalen Bereich innerhalb der letzten 6 Monate,
- Zerebraskuläres Ereignis (CVA) in den letzten 2 Jahren,

- Leukopenie, Thrombozytopenie, oder hepatische bzw. renale Dysfunktion,
- Allgemeine Restlebenserwartung von weniger als einem Jahr.

Design: Vierarmige Studie:

1. Primäre PTCA, n = 518.
2. PTCA in Kombination mit Abciximab (Bolus: 0,25 mg / kg, 12-Stunden-Infusion mit 0,125 µg / kg / min), n = 528.
3. Stent (Multi-Link), n = 512.
4. Stent (Multi-Link) in Kombination mit Abciximab (Bolus: 0,25 mg / kg, 12-Stunden-Infusion mit 0,125 µg / kg / min), n = 524..

Komedikation: Heparin, 325 mg ASS, Betablocker, ACE-Hemmer, im Fall von Stentimplantation 250 mg Ticlopidine oder 25 mg Clopidogrel pro Tag über 4 Wochen.

Endpunkte:

Primärer Endpunkt: Kombination von Tod (jeder Ursache), Reinfarkt, wiederholte TVR (Target Vessel Revascularisation), schwerer Schlaganfall, nach 30 Tagen und 6 Monaten.

Resultate:

Tabelle 4: Endpunkte und Ergebnisse der CADILLAC-Studie²⁵

Endpunkte nach 30 Tagen	Primäre PTCA	PTCA mit Abciximab	Stent (Multi-Link)	Stent (Multi-Link) mit Abciximab	p-Wert
Tod	2,5 %	1,1 %	2,2 %	2,7 %	0,31
Schlaganfall	0,2 %	0,0 %	0,2 %	0,2 %	0,79
Reinfarkt	0,8 %	0,8 %	1,0 %	0,8 %	0,97
Ischämische-TVR	5,6 %	3,4 %	3,2 %	1,6 %	0,004
MACE*	8,3 %	4,8 %	5,7 %	4,4 %	0,02
Endpunkte nach 6 Monaten	Primäre PTCA	PTCA mit Abciximab	Stent (Multi-Link)	Stent (Multi-Link) mit Abciximab	p-Wert
Tod	4,5 %	2,5 %	3,0 %	4,2 %	0,23
Schlaganfall	0,2 %	0,2 %	0,4 %	0,4 %	0,88
Reinfarkt	1,8 %	2,7 %	1,6 %	2,2 %	0,64
Ischämische-TVR	15,7 %	13,8 %	8,3 %	5,2%	< 0,001
MACE	20,0 %	16,5 %	11,5 %	10,2 %	< 0,001

* MACE stellt die Kombination aus Tod, Reinfarkt, ischämiebedingten Reinterventionen und Schlaganfall dar

Abciximab erwies sich sowohl bei der PTCA als auch beim Stenting gegenüber den Nicht-Abciximab-Bedingungen überlegen. Eine signifikante Überlegenheit zeigte sich sowohl nach 30 Tagen als auch nach 6 Monaten im singulären Endpunkt TVR, als auch im kombinierten Endpunkt (MACE).

4.4.2.1.2.3 CAPTURE (1993 - 1995)

Chimeric7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina Refractory to standard treatment

Wirksubstanz: Abciximab.

Inhalte: Randomisierte placebokontrollierte Studie über die Wirksamkeit von Abciximab vor und während Koronarinterventionen bei UA, mit klinischen Endpunkten nach 30 Tagen. Es wurde auch eine Troponin-Substudie veröffentlicht^{26,27}.

Studientyp: Prospektiv, randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Parallelgruppen, multi-zenter.

Studienpopulation: n = 1.265.

Inklusionskriterien:

Patienten mit

- UA-typische ischämische thorakale Schmerzen im Ruhezustand, mit EKG Auffälligkeiten (ST-Streckensenkung, ST-Streckenhebung, abnormale T-Wellen) während der Behandlung mit Heparin und / oder Nitraten,
- Unter 48 Stunden vor Randomisierung,
- Mit signifikanten Läsionen der Koronararterien, in Vorbereitung zur Angioplastie.,
- Bei beabsichtigter PCI,

Exklusionskriterien:

- Wiederholter MI, außer CK zweifach höher als Normallevel.
- Fortdauernde Ischämie welche, sofortige Intervention erfordert,
- Ein Verschluss von über 50 % der linken Koronararterie,
- Wenn der Auslöser der UA die Läsion eines Bypasses ist,
- Risikofaktoren für Blutungen (Chirurgie, gastrointestinale-/ urogenitale Blutungen) in den letzten 6 Wochen vor Studienteilnahme,
- Zerebrovaskuläre Vorfälle innerhalb der vergangenen 2 Jahre,
- Geplante Verwendung von oralen Antikoagulans, intravenös verabreichten Dextrans, oder eines thrombolytischen Mittels vor oder während einer PTCA,
- Im Hintergrund vorhandene medizinische Bedingungen wie chronischer Bluthochdruck oder Blutungsneigung,
- Eine Autoimmunerkrankung,
- Blutplättchenzahl < 100 x 10 E09 / L

Design: Zweiarmlige Studie:

1. Abciximab: Bolus: 0,25 mg / kg, Dauerinfusion mit 0,125 µg / min / kg über 12 Stunden.
2. Placebo.

Komedikation: Heparin oder ASS.

Endpunkte: Tod, MI, Notfallrevaskularisation (PTCA, Bypass, Stent) nach 30 Tagen.

Resultate:

Abbildung 2: Ergebnisse der CAPTURE Studie²⁶

Time course of death and myocardial infarction

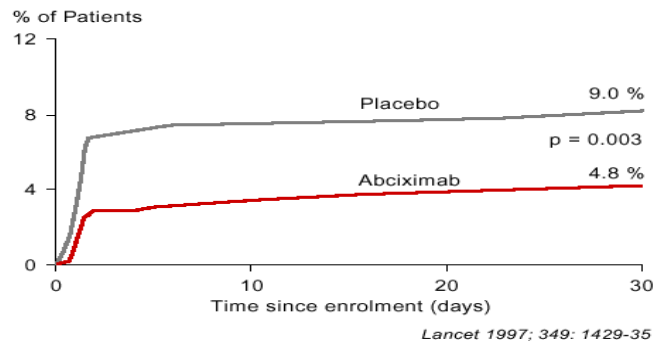


Abbildung 3: Ergebnisse der CAPTURE Studie²⁶

Time course of urgent intervention

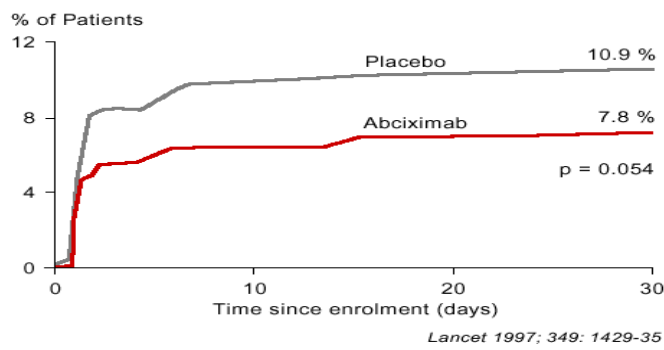


Abbildung 4: Ergebnisse der CAPTURE Studie²⁶

Time course of combined primary endpoint

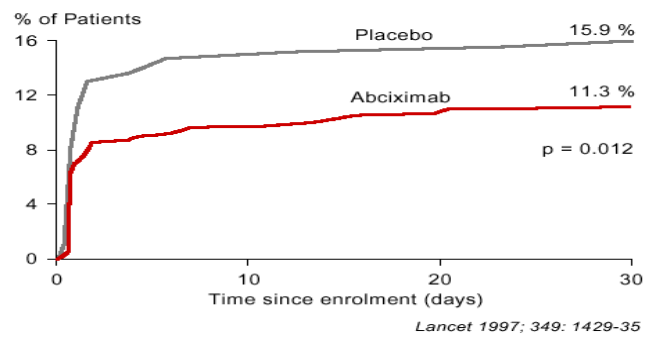
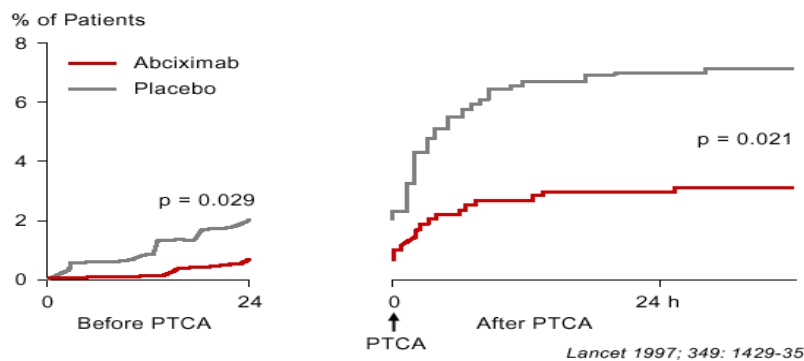


Abbildung 5: Ergebnisse der CAPTURE Studie²⁶

Development of myocardial infarction during treatment with Abciximab or Placebo, before and in association with PTCA



Bei Patienten mit UA reduzierte Abciximab vor, während und nach PTCA signifikant das Risiko von thrombotischen Komplikationen, im Speziellen MI / Tod, gegenüber Placebo.

Jedoch wies Abciximab eine doppelt so hohe und signifikante schwere Blutungsinzidenz (Major Bleeding) auf (1,9 % Placebo vs. 3,8 % Abciximab, $p = 0,043$). Auch bei leichten Blutungen (Minor Bleeding) war das Risiko signifikant erhöht (2,9 % Placebo vs. 4,8 % Abciximab, $p = 0,008$).

(Nach TIMI Kriterien¹⁰⁰:

Major Bleeding - Intrakranielle schwere Blutung oder Blutung verbunden mit einem Abfall von 15 % oder mehr des Hämatokrits, oder von 5 g / dl oder mehr der Hämoglobine.

Minor Bleeding - a) beobachteter Blutverlust und einen Abfall von > 10 % des Hämatokrits oder von 3 g / dl oder mehr der Hämoglobine oder b) nicht beobachteter Blutverlust und einen Abfall von 12 % oder mehr des Hämatokrits oder von 4 g / dl oder mehr der Hämoglobine).

Tabelle 5: Epidemiologische Kenngrößen des primären Endpunkts nach 30 Tagen. (Eigene Berechnungen)

Parameter	Patientenzahl der Versuchsgruppe	Patientenzahl der Kontrollgruppe	Risiko Versuchsgruppe in %	Risiko Kontrollgruppe in %	Relative Risikoreduktion in %
Kombinierter Endpunkt	630	635	11,3	15,9	28,93
Absolute Risikoreduktion in %	95%iges Konfidenzintervall Absolute Risikoreduktion in %		NNT	95%iges Konfidenzintervall NNT	
4,60	(0,83 bis 8,37)		22	(12 bis 120)	

4.4.2.1.2.4 EPIC (1991 - 1992)

Evaluation of c7E3 for the Prevention of Ischemic Complications

Wirksubstanz: Abciximab.

Inhalte: Die Verwendung eines monoklonalen Antikörpers (Abciximab) als Antagonist des GP-IIb / IIIa-Rezeptors bei Hochrisiko-Koronarangioplastie, mit klinischen Endpunkten nach 30 Tagen, 6 Monaten und Langzeitbeobachtung bis 3 Jahre^{28,29}.

Studientyp: Prospektiv, randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Parallelgruppen.

Studienpopulation: n = 2.099.

Inklusionskriterien:

- Patienten mit hohem Risiko für plötzlichen Gefäßverschluss,
- AMI innerhalb der ersten 12 Stunden, wenn der Beginn der Symptome eine Notfall-PCI erforderlich macht,
- Frühe Postinfarkt-Angina / instabile Angina: Zweimaliges oder über zweimalige Auftreten von Angina Pectoris mit EKG-Veränderungen im Ruhezustand, innerhalb der ersten 24 Stunden trotz konservativer Therapie,
- Klinische / angiographische Charakteristika zeigen hohes Risiko (Kriterien der American Heart Association (AHA) und des American College of Cardiology (ACC)).

Exklusionskriterien:

- Alter über 80 Jahre,
- Bekannte hämatologische Erkrankung,
- Großer chirurgischer Eingriff innerhalb der vorhergehenden 6 Wochen,
- Schlaganfall innerhalb der vorhergehenden 2 Jahre,
- Hohes Blutungsrisiko.

Design: Dreiarmige Studie:

1. Abciximab: Bolus: 0,25 mg / kg, keine Erhaltungsdosierung mit Wirksubstanz, Placebo Infusion über 12 Stunden.
2. Abciximab: Bolus: 0,25 mg / kg und Dauerinfusion mit 0,10 µg / min über 12 Stunden.
3. Placebo-Bolus, Placebo-Infusion über 12 Stunden.

Komedikation: ASS und Heparin.

Endpunkte:

Primäre Endpunkte: Kombination aus Tod (jeder Ursache), MI, CABG, wiederholte PTCA, Stentimplantation, Intraaortale Ballondilatation um wiederauftretende Ischämie zu erleichtern, innerhalb von 30 Tagen.

Resultate:

Tabelle 6: Endpunkte und Ergebnisse der EPIC-Studien^{28,29}

Primäre Outcomes nach 30 Tagen	Placebo (n = 696)	Abciximab Bolus (n = 695)	Abciximab Bolus + Infusion (n = 708)	p-Werte
Kombinierter Endpunkt	12,8 %	11,4 %	8,3 %	0,009
Tod	1,7 %	1,3 %	1,7 %	0,960
MI	8,6 %	6,2 %	5,2 %	0,013
Q-Wellen-Infarkt	2,3 %	1,0 %	0,8 %	0,020
Grosser Non-Q-Wellen-Infarkt	4,0 %	2,7 %	3,0 %	0,265
Kleiner Non-Q-Wellen-Infarkt	2,3 %	2,4 %	1,4 %	0,239
Notfall-PTCA	4,5 %	3,6 %	0,8 %	< 0,001
Notfall-CABG	3,6 %	2,3 %	2,4 %	0,177
Stentimplantation	0,6 %	1,7 %	0,6 %	0,980
Einsatz von Ballondilatation	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,990
Primäre Outcomes nach 6 Monaten				
Kombinierter Endpunkt	35,1 %	32,6 %	27,0 %	0,001
PTCA	20,9 %	19,9 %	14,4 %	0,001
Wiederholte Revaskularisation	22,3 %	21,0 %	16,5 %	0,007
Jegliche Revaskularisation	29,4 %	26,6 %	22,7 %	0,004

Patienten mit Koronarinterventionen wiesen sowohl nach 30 Tagen, als auch nach 6 Monaten in der Behandlungsgruppe mit Abciximab eine signifikant reduzierte Häufigkeit von koronaren Ereignissen auf, im Vergleich mit Placebo. Die Verabreichung eines Bolus und einer anschließenden Dauerinfusion zur Erhaltung des Wirkstoffspiegels erschien der alleinigen Bolusgabe überlegen. Die Ergebnisse nach drei Jahren wurden aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit mit anderen Studien nicht angegeben.

Nachstehend werden epidemiologische Kenngrößen des kombinierten Endpunkts nach 30 Tagen, für die beiden Dosierungsschemata im Vergleich zur Placebo angegeben.

Tabelle 7: Epidemiologische Kenngrößen des kombinierten Endpunkts nach 30 Tagen, für die beiden Dosierungsschemata im Vergleich zur Placebo.
(Eigene Berechnungen)

Parameter	Patientenzahl der Versuchsgruppe	Patientenzahl der Kontrollgruppe	Risiko Versuchsgruppe in %	Risiko Kontrollgruppe in %	Relative Risikoreduktion in %
Kombinierter Endpunkt	695	696	11,4	12,8	10,94
	708		8,3		35,16
Absolute Risikoreduktion in %	95%iges Konfidenzintervall Absolute Risikoreduktion in %		NNT	95%iges Konfidenzintervall NNT	
1,40	(0 bis 4,83)		71	(21 bis ∞)	
4,50	(1,29 bis 7,81)		22	(13 bis 77)	

4.4.2.1.2.5 ILOG (1995)

Evaluation in PTCA to Improve Long-term Outcome with Abciximab GP IIb / IIIa

Wirksubstanz: Abciximab.

Inhalte: GP-IIb / IIIa-Rezeptor-Blockade mit Abciximab und einer geringen Dosis Heparin während perkutaner koronarer Revaskularisation, klinischer Outcome nach 30 Tagen, 6 Monaten und einem Jahr^{30,31}.

Studientyp: Prospektiv, randomisiert, doppelblind, placebo-kontrolliert, Parallelgruppen, multi-zenter.

Studienpopulation: n = 2.792 (geplant waren 4.800 Studienteilnehmer, die Studie wurde vorzeitig abgebrochen).

Inklusionskriterien:

- Ausschließlich Patienten die eine elektive- oder dringende perkutane koronare Revaskularisation erhielten, im Alter über 21 Jahre waren und eine Stenose des Zielgefäßes von über 60 % aufwiesen.

Exklusionskriterien:

- ACS (AMI oder UA) mit EKG Auffälligkeiten in den vergangenen 24 Stunden,
- Geplante Stentimplantation oder Rotations-Aterektomie,
- PCI innerhalb der vergangenen 3 Monate,
- Eine linksseitige Stenose der Koronararterie über 50 %, welche nicht durch seitliche Gefäße geschützt ist,
- Konkurrierende Chemotherapie,
- Ausgangs-Thromboplastinzeit größer als 1,2 des Normwerts,

- Zerebrovaskuläre Schäden innerhalb der vergangenen 2 Jahre, oder verbliebene neurologische Defizite,
- Intrakranielle Neoplasmen, Aneurismen oder arteriovenöse Deformationen,
- Vaskulitis in der Krankengeschichte,
- Bekannte Blutungsneigung oder aktuelle innere Blutungen,
- Bluthochdruck, systolisch > 180 mmHg, diastolisch > 100 mmHg,
- Große chirurgische Eingriffe, gastrointestinale oder urogenitale Blutungen innerhalb der vergangenen 6 Wochen.

Design: Drei Therapiearme:

1. Placebo + Standarddosis Heparin (Bolus: 100 U / kg, Erhaltungsdosis: Gewichtsadjustierte, durch Algorythmus errechnete Dosis über mind. 300 Sekunden).
2. Abciximab + geringe Heparindosis (Bolus: 70 U / kg, Erhaltungsdosis: Gewichtsadjustierte, durch Algorythmus errechnete Dosis über mind. 200 Sekunden.)
(Abciximab: Bolus 0,25 mg / kg + 0,125 µg / kg / min über 12 Stunden).
3. Abciximab + Standarddosis Heparin (Abciximab: Bolus 0,25 mg / kg + 0,125 µg / kg / min über 12 Stunden).

Komedikation: ASS 325 mg, 2 Stunden vor Revaskularisation und anschließend täglich.

Endpunkte:

Primäre Endpunkte: Kombination von Tod (jeder Ursache), MI oder Reinfarkt, ernste myokardiale Ischämie welche eine Notfall-Bypassoperation oder wiederholte perkutane Revaskularisation erfordert, innerhalb von 30 Tagen.

Sekundäre Endpunkte: Kombination von Tod (jeder Ursache), MI, Bypassoperation oder wiederholte perkutane Revaskularisation (Notfall und nicht-Notfall), innerhalb von 6 Monaten.

Resultate:

Die Häufigkeit des kombinierten Endpunkts sowie des MI allein unterschied sich hoch signifikant zwischen der Abciximab- und der Placebo-Gruppe, jedoch nicht hinsichtlich der unterschiedlichen Dosierung der Komedikation Heparin.

Tabelle 8: Endpunkte und Ergebnisse der Epilog-Studien^{30,31}

Endpunkt 30 Tage	Placebo + Standarddosis Heparin (a)	Abciximab + geringe Dosis Heparin (b)	p-Wert (a – b)	Abciximab + Standarddosis Heparin (c)	p-Wert (a – c)
Kombinierter Endpunkt	11,7 %	5,2 %	< 0,001	5,4 %	< 0,001
MI	8,7 %	3,7 %	< 0,001	3,8 %	< 0,001
Notfallrevaskularisation	5,2 %	1,6 %	< 0,001	2,3 %	0,001
Wiederholte PCI	3,8 %	1,2 %	< 0,001	1,5 %	0,003
Nebenwirkungen					
Major Bleeding	3,1 %	2,0 %	0,190	3,5 %	0,700
Minor Bleeding	3,7 %	4,0 %	0,810	7,4 %	< 0,001
Endpunkt 6 Monate					
Kombinierter Endpunkt	14,7 %	8,4 %	< 0,001	8,3 %	< 0,001
MI	9,9 %	5,0 %	< 0,001	5,3 %	< 0,001
Notfallrevaskularisation	6,7 %	3,1 %	< 0,001	3,5 %	0,002
Endpunkt 1 Jahr					
Kombinierter Endpunkt	16,1 %	9,6 %	< 0,001	9,5 %	< 0,001
MI	10,4 %	5,1 %	< 0,001	5,5 %	< 0,001
Notfallrevaskularisation	7,2 %	3,8 %	0,001	4,2 %	0,005
Tod oder MI	12,3 %	6,3 %	< 0,001	6,9 %	< 0,001

Die Überlegenheit der Wirksubstanz gegenüber Placebo konnte für sämtliche klinisch relevanten Outcomeparameter bis zu einem Jahr belegt werden. Die geringe Heparindosierung erscheint gegenüber der Standarddosierung nur tendenziell überlegen zu sein, dies ist statistisch jedoch nicht gesichert.

Diese Studie belegt, dass die Nebenwirkungsraten (Blutungsrisiko) auch in engem Zusammenhang mit den Begleittherapien (Heparinisierung) stehen. Hier war die Nebenwirkungsrate bei niedriger Heparindosierung deutlich geringer als unter der normalen Heparindosierung.

Im Folgenden werden für die kombinierten Endpunkte nach 30 Tagen die beiden Dosierungsschemata epidemiologische Beurteilungskriterien angegeben.

Tabelle 9: Epidemiologische Beurteilungskriterien für die kombinierten Endpunkte nach 30 Tagen die beiden Dosierungsschemata.
(Eigene Berechnungen)

Parameter	Patientenzahl der Versuchsgruppe	Patientenzahl der Kontrollgruppe	Risiko Versuchsgruppe in %	Risiko Kontrollgruppe in %	Relative Risikoreduktion in %
Kombinierter Endpunkt	935	939	5,2	11,7	55,56
	918		5,4		53,85
Absolute Risikoreduktion in %	95%iges Konfidenzintervall Absolute Risikoreduktion in %		NNT	95%iges Konfidenzintervall NNT	
6,5	(4,00 bis 9,00)		15	(11 bis 25)	
6,3	(3,78 bis 8,82)		16	(11 bis 26)	

4.4.2.1.2.6 EPISTENT (1996 – 1997)

Evaluation of Platelet IIb / IIIa Inhibitor for **STENT**ing

Wirksubstanz: Abciximab.

Inhalte: Einschätzung der Sicherheit der Stentimplantation unter Verwendung des GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten. Es wurde eine kurzzeitige, eine langzeitige (ein Jahr) und eine Diabetikersubstudie veröffentlicht^{32,33,34}. Diese Studie stellt die Basis für die Zulassung dieser Substanz bei elektivem Stenting dar.

Studientyp: Prospektiv, multizenter, randomisiert, placebokontrolliert, Ballondilatation-kontrolliert, Parallelgruppen.

Studienpopulation: n = 2.399.

Inklusionskriterien:

- Patienten die zur elektiven- oder dringenden perkutanen koronaren Revaskularisation vorgesehen sind und Läsions-Stenosen von über 60 % aufweisen, für PTCA oder Stentimplantation vorgesehen.

Exklusionskriterien:

- Das Zielgefäß liegt ungeschützt im linken Hauptstamm, und weist eine Stenose auf,
- Blutungsneigung,
- Intrakraniale Neoplasmen,
- Schlaganfall in den vergangenen 2 Jahren,
- Unkontrollierter Bluthochdruck (systolisch > 180 mmHg, diastolisch > 100 mmHg),
- Wiederholte chirurgische Eingriffe,
- PCI innerhalb der vergangenen 3 Monate,

- International-Normalized-Ratio (INR) größer 1,5.

Design: 3 Therapiearme:

1. Stent + Placebo.
2. Stent + Abciximab (Bolus: 0,25 mg / kg spätestens 60 Minuten vor Intervention, Dauerinfusion: 0,125 µg / kg / min über 12 Stunden).
3. PTCA + Abciximab (Bolus: 0,25 mg / kg spätestens 60 Minuten vor Intervention, Dauerinfusion: 0,125 µg / kg / min über 12 Stunden).

Endpunkte:

Primäre Endpunkte innerhalb von 30 Tagen: Kombination aus Tod, MI, Reinfarkt, wiederholte Notfallrevaskularisation.

Primäre Endpunkte innerhalb 1 Jahr: Tod oder großer MI.

Tod oder jeglicher MI.

Resultate:

Tabelle 10: Endpunkte und Ergebnisse der EPISTENT-Studien^{32,33}

Klinische Endpunkte	Stent + Placebo (n = 809)	Stent + Abciximab (n = 794)		PTCA + Abciximab (n = 796)	
	%	%	p-Wert	%	p-Wert
Primäre Endpunkte, 30 Tage					
Kombinierter Endpunkt	10,8 %	5,3 %	< 0,001	6,9 %	0,007
Tod oder MI	7,8 %	3,0 %	< 0,001	4,7 %	0,010
Blutungen gesamt	2,2 %	1,5 %	n.s.	1,4 %	n.s.
Primäre Endpunkte, 1 Jahr					
Tod, großer MI	11,0 %	5,3 %	< 0,001	8,1 %	0,041
Tod, jeder MI	13,1 %	6,8 %	< 0,001	8,9 %	0,007

Die Kombination von Stents mit Abciximab führte im Verhältnis zur alleinigen Verwendung der Komedikation ASS und Ticlopidin zu einer hoch signifikanten Reduktion der Mortalität und der primären Endpunkte bis zu einem Jahr.

Die Verwendung von Abciximab verbesserte die Sicherheit bei koronarem Stenting. PTCA unter Anwendung von Abciximab war ebenfalls sicherer und lieferte bessere klinische Ergebnisse als Stent ohne GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten-Anwendung.

Tabelle 11: PTCA unter Anwendung von Abciximab und Stent ohne GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten-Anwendung.
(Eigene Berechnungen)

Parameter	Patientenzahl der Versuchsgruppe	Patientenzahl der Kontrollgruppe	Risiko Versuchsgruppe in %	Risiko Kontrollgruppe in %	Relative Risikoreduktion in %
Kombinierter Endpunkt	796	809	6,9	10,8	36,11
	794		5,3		50,93
Absolute Risikoreduktion in %	95%iges Konfidenzintervall Absolute Risikoreduktion in %		NNT	95%iges Konfidenzintervall NNT	
3,90	(1,13 bis 6,67)		26	(15 bis 89)	
5,50	(2,85 bis 8,15)		18	(12 bis 35)	

4.4.2.1.2.7 ERASER (1996 – 1997)

The Evaluation of ReoPro® And Stenting to Eliminate Restenosis

Wirksubstanz: Abciximab.

Inhalte: Überprüfung der Wirksamkeit der Thrombozyten-Aggregationshemmung mit Abciximab zur Verhinderung von In-Stent-Restenosen³⁵.

Studientyp: Doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert, Parallelgruppen, multizenter.

Studienpopulation: n = 215 (Intention To Treat n = 225).

Inklusionskriterien:

- Koronare Arterien-Stenose von über 50 % (Gefäßdurchmesser: 2,75 bis 3,5 mm),
- Bei geplanter Stentimplantation (15-mm Palmaz-Schatz-Stent).

Exklusionskriterien:

- MI innerhalb 72 Stunden vor Randomisierung,
- Vorhandener intrakoronarer Thrombus, vorhergehende Koronarintervention einer Läsion innerhalb der vergangenen 6 Monate,
- Geplante Thrombenlösung vor Stentimplantation,
- Vorhandene Unmöglichkeit, die Läsion mittels IVUS (Ablagenklassifizierung gewundener Gefäße) zu erreichen,
- Standard-Kontraindikationen für Abciximab.

Design: Dreiarmige Studie:

1. Abciximab: Bolus: 0,25 mg / kg, Dauerinfusion: 0,125 µg / kg / min (bis zu 10 µg / min Maximum) über 12 Stunden.
2. Abciximab: Bolus: 0,25 mg / kg, Dauerinfusion: 0,125 µg / kg / min (bis zu 10 µg / min Maximum) über 24 Stunden.

3. Placebo-Bolus, Placebo-Dauerinfusion über 24 Stunden.

Komedikation: ASS, Heparin.

Endpunkte:

Primäre Endpunkte:

- Eine Hemmung des In-Stent-Volumens der Ziel-Läsion, gemessen innerhalb von 6 Monaten mit IVUS,
- Major-Bleeding nicht in Verbindung mit einer Bypassoperation während des Krankenhausaufenthalts bzw. innerhalb von 7 Tagen,
- Sterblichkeit (Mortalität) und intrakraniale Blutungen innerhalb von 6 Monaten.

Sekundäre Endpunkte:

- Die Zielgefäß-Läsion hat mittleren und minimalen Gefäßdurchmesser,
- Kombination aus Tod, MI und TLR innerhalb von 6 Monaten

Resultate:

Im Folgenden werden die epidemiologischen Kenngrößen der Intention-To-Treat-Subgruppen zum Zeitpunkt der Spitalsentlassung angegeben. Die großen Konfidenzintervalle kommen aufgrund der geringen Patientenzahl zustande.

Tabelle 12: Endpunkte und Ergebnisse der ERASER-Studie³⁵

Klinische Outcomes bis zur Entlassung	Intention to Treat			Primäre Analyse		
	Placebo	Abciximab-12 Stunden Infusion	Abciximab-24 Stunden Infusion	Placebo	Abciximab-12 Stunden Infusion	Abciximab-24 Stunden Infusion
Kombination aus Tod, MI, oder TLR, (%)	11,3	5,1	9,3	10,0	6,1	9,1
Tod	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
MI	11,3	5,1	9,3	10,0	6,1	9,1
TLR*	1,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
TIMI - Major Bleeding	1,4	3,8	1,3	1,7	1,5	1,5
Ereignisrate über 6 Monate						
Kombination aus Tod, MI, oder TLR, (%)	25,4	20,3	22,7	25,0	24,2	24,2
Tod	2,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Jeder MI	12,7	7,6	9,3	11,7	9,1	9,1
Q-Wellen-MI	2,8	3,8	1,3	3,3	4,5	1,5
TLR	15,5	13,9	13,3	16,7	16,7	15,2

*Target Lesion Revascularisation

Die Ergebnistabelle weist die üblichen Parameter auf, die im Fall dieser Studie jedoch nur die sekundären Endpunkte sind. Abciximab zeigte sich gegenüber der Placebo-Bedingung überlegen.

**Tabelle 13: Abciximab gegenüber der Placebo-Bedingung.
(Eigene Berechnungen, Vernachlässigung von NNH)**

Parameter	Patientenzahl der Versuchsgruppe	Patientenzahl der Kontrollgruppe	Risiko Versuchsgruppe in %	Risiko Kontrollgruppe in %	Relative Risikoreduktion in %
Kombinierter Endpunkt	79	71	5,1	11,3	54,87
	75		9,3		17,70
Absolute Risikoreduktion in %	95%iges Konfidenzintervall Absolute Risikoreduktion in %		NNT	95%iges Konfidenzintervall NNT	
6,2	(0,00 bis 15,02)		16	(7 bis ∞)	
2,0	(0,00 bis 11,87)		50	(8 bis ∞)	

4.4.2.1.2.8 GUSTO IV (1998 – 2000)

Global Use of Strategies To Open Occluded coronary arteries

Wirksubstanz: Abciximab.

Inhalt: Der Effekt der Therapie des GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten ReoPro® (Abciximab) auf die klinischen Outcomes der Patienten die mit konservativer (später) PCI behandelt werden sollen³⁸.

Studientyp: Prospektiv, doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert, multizenter.

Studienpopulation: n = 7.800.

Inklusionskriterien:

- Kardiale ischämische Schmerzen länger als 5 Minuten innerhalb der vergangenen 24 Stunden,
- Neue vorübergehende oder persistente ST-Streckensenkung größer als 0,5 mm bei positivem Troponin-T oder I, größer als Normwert,
- Älter als 21 Jahre.

Exklusionskriterien:

- Geplante PCI oder CABG innerhalb von 30 Tagen nach Studienteilnahme,
- Myokardiale Ischämie die durch andere, nicht arteriosklerotische Ursachen bedingt ist,
- Im EKG vorhandener akuter STEMI oder neuer Linksschenkelblock (Left-Bundle-Branch-Block, LBBB),
- Verwendung eines fibrinolytischen Mittels innerhalb der vergangenen 48 Stunden oder geplante Verwendung von Fibrinolytika,

- PCI innerhalb der vergangenen 14 Tage,
- Kontraindikation gegen Heparin oder Abciximab,
- Ernsthafter (nicht näher definiert), unkontrollierter Bluthochdruck,
- Zerebrovaskuläres Ereignis (Cerebrovascular Accident, CVA) innerhalb von 2 Jahren oder irgendein CVA mit verbleibenden neurologischen Defiziten
- Aktive interne Blutungen,
- Gastrointestinale oder urogenitale Blutungen innerhalb der letzten 6 Wochen,
- Blutplättchen-Anzahl unter 100.000 / μ l,
- Vermutete Vaskulitis,
- Große chirurgische Eingriffe oder Traumata innerhalb der letzten 6 Wochen,
- Intrakranielle Neoplasmen,
- Arterio-Ventrikuläre Deformationen,
- Aneurysmen,
- Verwendung von oralen Antikoagulans innerhalb von 7 Tagen, außer INR \leq 1,4,
- Blutungsneigung,
- Körpergewicht über 120 kg,
- Zustandsbedingte reduzierte Lebenserwartung.

Design: Dreiarmige Studie:

1. Abciximab: Bolus: 0,25 mg / kg, Dauerinfusion: 0,125 μ g / kg / min über 24 Stunden.
2. Abciximab: Bolus: 0,25 mg / kg, Dauerinfusion: 0,125 μ g / kg / min über 48 Stunden.
3. Entsprechende Placebodosierung.

Komedikation: ASS, Heparin.

Endpunkte:

Primäre Endpunkte: Kombination aus Tod jeder Ursache oder MI

Über 30 Tage

Sekundäre Endpunkte: Kombination aus Tod und MI

Über 48 Stunden, 7 Tage und ein Jahr

Resultate:

Diese Studie steht in Kontrast zu einer Reihe anderer Studien, da kein den üblichen klinischen Endpunkten zurechenbarer Wirkeffekt nachgewiesen werden konnte. Der eine oder andere singuläre Parameter zu entweder 48 Stunden oder 7 Tagen oder 30 Tagen lässt eine tendenzielle Richtung erkennen, diese war aber in der Regel nicht positiv für den GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten. Signifikant erhöht waren hingegen die unerwünschten Nebenwirkungen wie schwere Blutungen.

Anhand später durchgeführter Analysen (Effizienz der Rezeptorbindung) konnte festgestellt werden, dass die Frage der Erhaltung des Wirkstoffspiegels entscheidend sein könnte und daher die verwendeten Dosierungen noch genaueren Analysen zugeführt werden müssten.

4.4.2.1.2.9 GUSTO V (1999 – 2001)

Global Use of Strategies To Open Occluded coronary arteries

Wirksubstanz: Abciximab.

Inhalte: Reperfusionstherapie bei AMI mit fibrinolytischer Therapie, und in Kombination mit verringerter fibrinolytischer Therapie und GP-IIb / IIIa-Inhibitoren³⁹.

Studientyp: Prospektiv, randomisiert, Open-Label, multizenter.

Studienpopulation: n = 16.588.

Inklusionskriterien:

- Typische ischämische Brustschmerzen über 30 Minuten,
- Brustschmerzen von 30 Minuten bis 6 Stunden vom Beginn bis Randomisierung,
- ST-Streckenhebung oder neuer LBBB,
- Alter über 18 Jahre.

Exklusionskriterien:

- Geplante katheterbasierte Reperfusion.
- Aktive Blutung oder nicht verschließbarer Gefäßriss.
- Blutdruck von 180 mmHg systolisch, 110 mmHg diastolisch,
- Warfarin-Therapie,
- Schlaganfall innerhalb der letzten 2 Jahre,
- Körpergewicht über 120 kg,
- Blutplättchen-Anzahl unter 100.000 Zellen / μ l.

Design: Zweiarmlige Studie:

1. Abciximab: Bolus: 0,25 mg / kg, Dauerinfusion mit 0,125 μ g / min / kg + die halbe Standarddosis Reteplase.
2. Reteplase: Zwei getrennte Bolusgaben von 10 U im Abstand von 30 Minuten. (Standarddosierung).

Komedikation: ASS, Heparin.

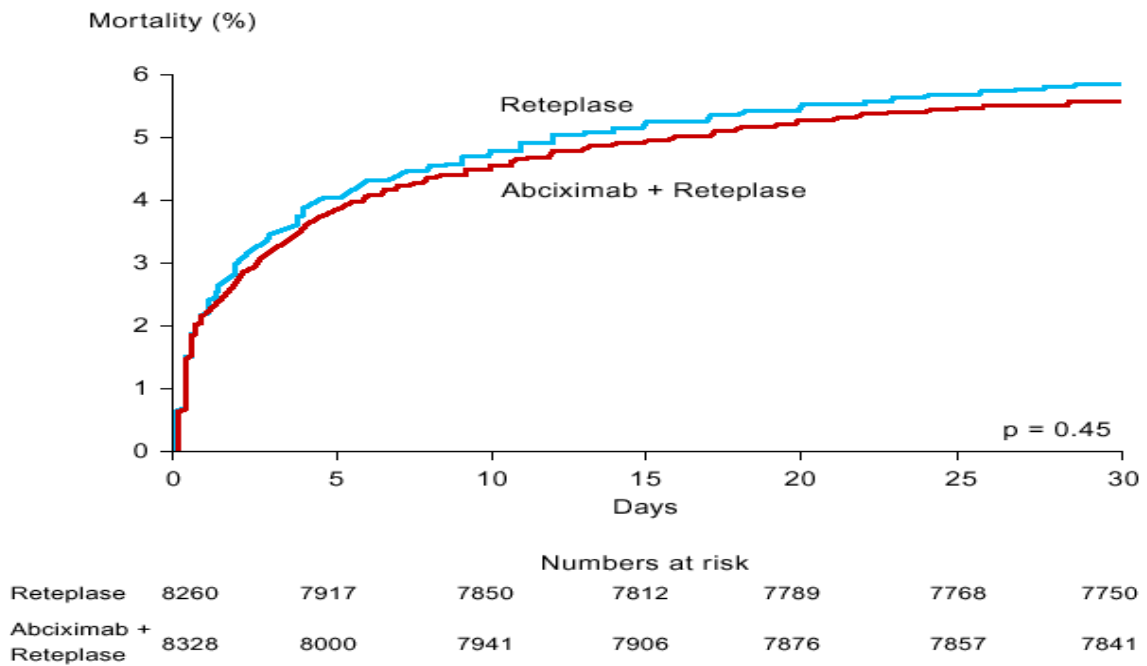
Endpunkte:

Primärer Endpunkt: Tod (jeder Ursache) innerhalb von 30 Tagen.

Sekundäre Endpunkte: Kombination von Tod, Schlaganfall, Reinfarkt, wiederkehrende Ischämie, Notfallrevaskularisation, intrakranielle Blutung, sonstige Blutungskomplikationen und Mortalität innerhalb von 1 Jahr.

Resultate:

Abbildung 6: Kaplan-Meier Überlebensdauer GUSTO V-Studie³⁹



Zu keinem der Zeitpunkte (24 Stunden, 7 Tage, 30 Tage) konnte ein signifikanter Unterschied in der Mortalität festgestellt werden, was als primärer Endpunkt vorgesehen war.

Auch in Form des relativen Risikos, aus der Perspektive der Non-Inferiorität erwies sich der GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonist als nicht schlechter (aber auch nicht besser) als Reteplase.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen ergibt sich ein unterschiedliches Bild. Während sich sämtliche Formen des Schlaganfalls nicht zwischen den Gruppen unterscheiden, die Reinfarkthäufigkeit sich für Abciximab signifikant verbessert hat, haben sich schwere und leichte Blutungen und Transfusionsbedarf jeweils signifikant erhöht. Es lässt sich insgesamt erkennen, dass einer nicht reduzierten Mortalität jedoch eine reduzierte Morbidität (erkennbar in Revaskularisations-Erfordernissen) gegenübersteht.

4.4.2.1.2.10 NEUMANN (= ISAR II; 1998)

Intracoronary **Stenting and Antithrombotic Regimen-II**

Wirksubstanz: Abciximab.

Inhalte: Die Effekte der GP-IIb / IIIa-Rezeptor-Blockade mit Abciximab an der klinischen Restenose-Rate nach einer Behandlung des AMI mit Stentimplantation⁴².

Studientyp: Prospektiv, randomisiert, einzelblind, Parallelgruppen.

Studienpopulation: n = 401

Inklusionskriterien:

Für die Studie:

- Typische ischämische thorakale Schmerzen länger als 30 Minuten.

Und mind. eines der folgenden Kriterien:

- ST-Streckenhebung größer als 0,1 mm in mehr als zwei angrenzenden Ableitungen,
- Kreatinkinase (CK) größer als das dreifache der Norm, und Anstieg der CK-MB (Isoenzym),
- Koronararterien-Verschluss mit angiographisch erfassbaren Anzeichen eines frischen Thrombus.

Für eine angiographische Nachverfolgung von 6 Monaten (oder früher, bei Wiederauftretenden Symptomen oder Anzeichen einer Ischämie):

- Erfolgreiche Intervention (TIMI Klassifikation (s. GUSTO: Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 329, 1615-1622.) größer als 2, verbleibende Stenose über 25 %),
- Und keine dagegenstehenden kardiologischen Ereignisse innerhalb des ersten Monats .

Exklusionskriterien:

- Kontraindikation für eines der verwendeten Medikamente.

Design: Zweiarmlige Studie

1. Standarddosis Heparin.
2. Abciximab: Bolus: 0,25 mg / kg, Dauerinfusion mit 0,125 µg / min / kg + Halbdosis Heparin.

Komedikation: Vor Katheterisierung 5,000 U Heparin und 500 mg ASS intravenös.

Endpunkte:

Primäre Endpunkte:

- Funktionsdauer des Stents,
- Andere angiographische Anzeichen von Restenose (inklusive Loss-Index, Prozent-Durchmesser (Percent Diameter) Stenose und binäre Restenose-Rate).

Sekundäre Endpunkte:

- Kombination aus Tod, Reinfarkt, TLR definiert als CABG oder PTCA.

Resultate:

Tabelle 14: Endpunkte und Ergebnisse der NEUMANN (ISAR II)-Studie⁴²

Outcome nach 30 Tagen	Abciximab	Standardbehandlung	p-Wert	Relatives Risiko
Kardiologisches Ereignis jeglicher Art	5,0 %	10,5 %	0,038	0,47
Tod oder Reinfarkt	2,5 %	6,0 %	0,080	0,41

Weitere Parameter wie Revaskularisationsmaßnahmen erreichten keine statistische Signifikanz, was auch an der relativ geringen Studiengröße liegen kann. Das relative Risiko von 0,47 ist mit einer relativen Risiko-Reduktion von 53 % gegenüber der Standardtherapie signifikant. Auch der Tod als alleiniges Outcomekriterium erreichte eine 56-prozentige relative Risikosenkung.

Revaskularisations-Maßnahmen waren ebenfalls relativ gesenkt, PTCA 45 %, CABG 33 %, beides nicht signifikant. Der relativen Risikoreduktion von 53 % des kardiologischen Ereignisses jeder Art entspricht eine absolute Reduktion von 5,5 % innerhalb der ersten 30 Tage.

Im Folgenden werden für jegliche kardiale Ereignisse innerhalb von 30 Tagen abgeleitete Kenngrößen angegeben.

Tabelle 15: Für jegliche kardiale Ereignisse innerhalb von 30 Tagen abgeleitete Kenngrößen. (Eigene Berechnungen)

Parameter	Patientenzahl der Versuchsgruppe	Patientenzahl der Kontrollgruppe	Risiko Versuchsgruppe in %	Risiko Kontrollgruppe in %	Relative Risikoreduktion in %
Kombinierter Endpunkt	201	200	5,0	10,5	52,38
Absolute Risikoreduktion in %	95%iges Konfidenzintervall Absolute Risikoreduktion in %		NNT	95%iges Konfidenzintervall NNT	
5,50	(0,29 bis 10,71)		18	(9 bis 343)	

4.4.2.1.2.11 RAPPORT (1995 – 1997)

ReoPro® And Primary PTCA Organization and Randomized Trial

Wirksubstanz: Abciximab.

Inhalte: Die Blockade der GP-IIb / IIIa-Rezeptoren mit Abciximab bei primärer perkutaner Angioplastie bei AMI⁴⁶.

Studientyp: Prospektiv, randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Parallelgruppen.

Studienpopulation: n = 483.

Inklusionskriterien:

- AMI, Beginn vor weniger als 12 Stunden, mit Symptomen, die eine primäre Angioplastie erforderlich machen (ischämische thorakale Schmerzen länger als 20 Minuten, begleitet von einer signifikanten ST-Streckenhebung in zwei angrenzenden Ableitungen oder ein neuer LBBB).

Exklusionskriterien:

- Ernsthafte Thrombozytopenie,
- Ausgangs-Thromboplastinzeit größer als 1,2 des Normwerts,
- Vorangehende interne Blutung,
- Kürzlicher chirurgischer Eingriff,
- Vorhergehender Schlaganfall,
- Schwere unkontrollierte Hypertension,
- PTCA der Infarkt-Arterie innerhalb von 3 Monaten,
- Kardiogener Schock oder verlängerte Reanimation,

- Vaskulitis,
- Vorhergehende Verwendung von Abciximab oder fibrinolytischer Therapie,

Design: Zweiarmlige Studie

1. Abciximab: Bolus: 0,25 mg / kg, Dauerinfusion mit 0,125 µg / min / kg über 12 Stunden.
2. Placebo.

Komedikation: Vor Angioplastie wurde Heparin verabreicht (bis 48 Stunden nach ärztlichem Ermessen).

Endpunkte:

Primäre Endpunkte: Kombination von Tod (jeder Ursache), Reinfarkt, Wiederholte Revaskularisation (Target Vessel Revascularisation, TVR).

Innerhalb von 6 Monaten

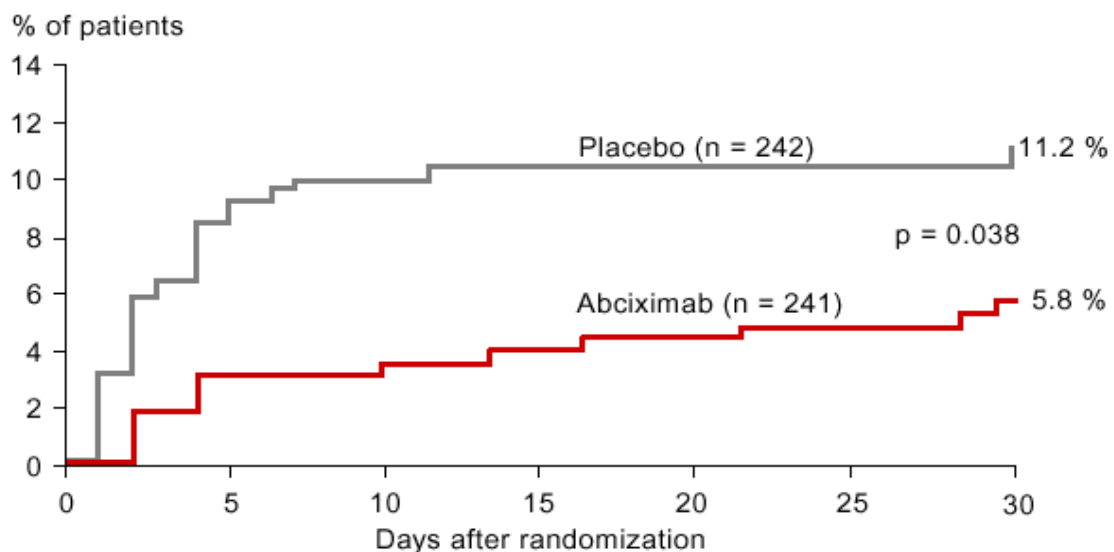
Sekundäre Endpunkte: Endpunkte der akuten Phase: Kombination von Tod, (jeder Ursache), Reinfarkt, Notfall- TVR.

Innerhalb von 7 Tagen und 30 Tagen

Resultate:

Abbildung 7: Ergebnisse der RAPPORT-Studie⁴⁶

Probability of death, repeat MI, or urgent TVR (revascularization) within 30 days by intention-to-treat analysis



Circulation 1998; 98: 734-741

Nach sieben Tagen betrug die absolute Risikodifferenz dieses kombinierten Ereignisparameters 6,6 % ($p = 0,003$), nach 30 Tagen 5,4 %. Dieser Effekt konnte nach sechs Monaten nicht bestä-

tigt werden (28,1 % bei Placebo vs. 28,2 % bei Abciximab; $p = 0,90$). Bei rund 80 Tagen kehrte sich der positive Wirkeffekt in einen negativen um, jedoch statistisch nicht signifikant.

Abciximab weist bei primärer PTCA beim AMI (STEMI) einen signifikanten Nutzen hinsichtlich wesentlicher ischämischer Ereignisse in der akuten Phase auf. Ebenfalls signifikant reduziert waren bei isolierter Betrachtung dringende Revaskularisationen (7 Tage: Risikoreduktion um 78 %, $p = 0,01$; 30 Tage: Risikoreduktion 76 %, $p = 0,006$, 6 Monate: Risikoreduktion 64 %, $p = 0,01$). Tod bzw. Reinfarkt waren zu keinem Zeitpunkt signifikant reduziert, wobei nur bis zum 7. Tag eine tendenzielle Risikoreduktion erkennbar war.

Die Blutungen (Major Bleeding) waren signifikant erhöht (16,6 vs. 9,5 % Placebo, $p = 0,02$), was laut Aussage der Autoren der Studie auch mit der früher üblichen Hochdosierung von Heparin in Zusammenhang gebracht werden könnte.

Im Folgenden werden für den kombinierten Endpunkt nach 30 Tagen die epidemiologischen Kennzahlen zur Beurteilung angegeben.

**Tabelle 16: Ergebnisse der RAPPORT-Studie⁴⁶.
(Eigene Berechnungen)**

Parameter	Patientenzahl der Versuchsgruppe	Patientenzahl der Kontrollgruppe	Risiko Versuchsgruppe in %	Risiko Kontrollgruppe in %	Relative Risikoreduktion in %
Kombinierter Endpunkt	241	242	5,8	11,2	48,21
Absolute Risikoreduktion in %	95%iges Konfidenzintervall Absolute Risikoreduktion in %		NNT (NNT)	95%iges Konfidenzintervall NNT	
5,40	(0,45 bis 10,35)		19	(10 bis 222)	

4.4.2.1.2.12 SPEED (1997 – 1998)

The **S**trategies for **P**atency **E**nhancement in the **E**mergency **D**epartment

Wirksubstanz: Abciximab.

Inhalte: Eine Studie zur Wirksamkeit von Abciximab mit und ohne einer niedrigen Dosis Reptilase bei der Behandlung von AMI⁴⁸.

Studientyp: Prospektiv, randomisiert, multizentrier, Zwei-Phasen-Studie.

Studienpopulation: $n = 528$.

Phase A: $n = 304$

Phase B: $n = 224$

Inklusionskriterien:

- Ischämische thorakale Schmerzen über 30 Minuten, unter 12 Stunden,
- ST-Streckenhebung größer als 0,1 mV in zwei angrenzenden Ableitungen,
- Alter über 18 Jahre.

Exklusionskriterien:

Kardiovaskulär

- LSB,
- Atrioventricular Block,
- Notwendigkeit eines transvenösen Schrittmachers bei Herzrhythmusstörungen,
- Schwere Sinusbradykardie,
- Intraventrikuläre Reizleitungsstörung,
- Durch Schrittmacher erschwertes Auffinden der Infarkt-Lokation,
- Thrombolytische Therapie oder PTCA in den vergangenen 7 Tagen,
- Vorhergehende Bypassoperation,
- Kardiogener Schock,
- Pulmonar-Ödem mit erforderlicher Intubation,
- Verlängerte Kardiopulmonale Reanimation.

Blutungsrisiken

- Blutdruck größer als 180 mmHg systolisch und 110 mmHg diastolisch (innerhalb der Zeit vom Erstkontakt bis zur Randomisierung),
- Schlaganfall, transienter ischämischer Anfall, zentralnervöse strukturelle Systemschädigung in der Vergangenheit,
- Aktive Blutungen oder bekannte Blutungsneigung,
- Große chirurgische Eingriffe in den letzten 2 Monaten,
- Antikoagulations-Therapie (INR > 1,4) ohne Heparin,
- Läsion eines nicht verschließbaren Gefäßes in den letzten 24 Stunden,
- Herzkatheterisierung in den vorausgegangenen 3 Tagen,
- Vorausgegangene heparininduzierte Thrombozytopenie.

Vor- oder Begleittherapie

- Allergie gegenüber Abciximab oder ASS,
- Behandlung mit Abciximab oder einem anderen GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten in den vorausgegangenen 7 Tagen,
- Behandlung mit ≥ 6000 U Heparin in der Stunde vor Randomisierung.

Allgemeine Kriterien

- Unmöglichkeit einer kardialen Katheterisierung,
- Verdacht auf Kokain oder Amphetamin-induzierten MI,
- Bekannte oder Verdacht auf Vaskulitis,
- Zustand, der zu einem deutlich schlechteren Bild führen könnte,
- Andere ernste Erkrankung, wie Krebs oder schwere Lebererkrankung,

- Mehr als 120 kg Körpergewicht,
- Anzahl der Thrombozyten kleiner 100.000 / μ l zum Zeitpunkt der Randomisierung.

Design:

Phase A:

1. Abciximab: Bolus: 0,25 mg / kg, Dauerinfusion: 0,125 μ g / kg / min über 12 Stunden, mit Reteplase Bolusdosis (verschiedene Dosierungen).
2. Abciximab: Bolus: 0,25 mg / kg, Dauerinfusion: 0,125 μ g / kg / min über 12 Stunden, ohne Reteplase.

Phase B:

1. Abciximab: Bolus: 0,25 mg / kg, Dauerinfusion: 0,125 μ g / kg / min über 12 Stunden, mit Reteplase Bolus 5 U + 5 U (beste Reteplase-Dosierung von Phase A).
2. Reteplase Bolus 10 U + 10 U alleine.

Komedikation: ASS, Heparin (nur Phase A)

Endpunkte:

Primärer Endpunkt:

- TIMI-Fluss-Grad 3 in der Infarktarterie nach 60 und 90 Minuten.

Sekundäre Endpunkte:

- Zählung nach korrigiertem TIMI-Schema nach 60 und 90 Minuten,
- Kombiniertes Endpunkt aus Tod, Reinfarkt oder dringender ischämisch bedingter wiederholter Revaskularisation nach 30 Tagen,
- Kombination aus Tod und Reinfarkt nach 30 Tagen,
- Jede Art des Schlaganfalls nach 30 Tagen,
- Andere Blutungskomplikation bis zur Entlassung oder nach 14 Tagen,
- Thrombozytopenie ($< 100.000 / \mu$ l und $> = 25$ % Abfall vom Ausgangswert) nach 14 Tagen oder zum Zeitpunkt der Entlassung.

Resultate:

Die Flussrate verbesserte sich nach einer Stunde von 45 % (nach Reteplase allein) auf 63 % (nach Kombinationstherapie Halbdosis Reteplase plus Volldosis Abciximab), nach Verabreichung eines Reteplase-Bolus. Die üblichen Outcomeparameter betragen nach 30 Tagen 11,0 % nur bei Reteplase, sowie 6,1 % bei zusätzlicher Gabe von Abciximab, was aufgrund der geringen Anzahl der Patienten nicht statistisch signifikant war.

Trotzdem werden dafür aufgrund der Vergleichbarkeit mit anderen Studien die Kenngrößen für den kombinierten Endpunkt (Tod, Reinfarkt, dringende Revaskularisation nach 30 Tagen) angegeben. Die großen Konfidenzintervalle beruhen auf der geringen Anzahl der Patienten in der Phase B.

**Tabelle 17: Ergebnisse der SPEED-Studie.
(Eigene Berechnungen, Vernachlässigung der NNH)**

Parameter	Patientenzahl der Versuchsgruppe	Patientenzahl der Kontrollgruppe	Risiko Versuchsgruppe in %	Risiko Kontrollgruppe in %	Relative Risikoreduktion in %
Kombinierter Endpunkt	115	109	6,1	11,0	44,55
Absolute Risikoreduktion in %	95%iges Konfidenzintervall Absolute Risikoreduktion in %		NNT	95%iges Konfidenzintervall NNT	
4,90	(0,00 bis 12,22)		20	(8 bis ∞)	

4.4.2.1.2.13 STOP AMI (1997 – 1999)

Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction

Wirksubstanz: Abciximab.

Inhalte: Die Implantation von koronaren Stents unter Verwendung von Abciximab zur Blockierung der GP-IIb / IIIa-Rezeptoren, im Vergleich zur Behandlung mit einem Plasminogen-Aktivator (Thrombolysemedikament) bei AMI⁵⁰.

Studientyp: Prospektiv, randomisiert, Parallelgruppen.

Studienpopulation: n = 140.

Inklusionskriterien:

- Innerhalb 12 Stunden nach Eintreten des MI,
- Ischämische thorakale Schmerzen > = 20 Minuten,
- ST-Streckenhebung > 1 mm in mehr als zwei Extremitätenableitungen oder ST-Streckenhebung > 2 mm bei mehr als zwei aneinandergrenzenden präkordialen Ableitungen.

Exklusionskriterien:

- Schlaganfall innerhalb der letzten 3 Monate,
- Blutung oder Blutungsneigung,
- Trauma oder großer Eingriff innerhalb des letzten Monats,
- Verdacht auf Aortenschädigung,
- Nichtkomprimierbare vaskuläre Verletzung,
- Orale Antikoagulationstherapie mit Coumarin-Derivativen,
- Schwerer, unkontrollierbarer Bluthochdruck (systolisch > = 180 mmHg trotz Therapie).

Design: Zweiarmlige Studie:

1. Stentimplantation + Abciximab: Bolus: 0,25 mg / kg, Dauerinfusion: 0,125 µg / kg / min über 12 Stunden.

2. Keine Intervention + Alteplase Standarddosierung.

Komedikation: Nicht näher definiert, empfohlen: ASS, 100 mg 2mal täglich.

Endpunkte:

Primärer Endpunkt: Salvage-Index (misst das Ausmaß der Herz-Protektion).

Sekundärer Endpunkt: Kombination aus Tod, Reinfarkt und zerebrale Ischämie innerhalb von 6 Monaten.

Resultate:

Nach sechs Monaten war die Inzidenz des kombinierten Endpunkts aus Tod, Reinfarkt oder Schlaganfall 8,5 % in der Stent-Gruppe, verglichen mit 23,2 % in der Alteplase-Gruppe ($p = 0,02$). Der Salvage-Index war in der Stent-Gruppe hoch signifikant erhöht (0,57 Stent vs. 0,26 Alteplase, $p < 0,001$). Der absolute Risikounterschied vergrößerte sich kontinuierlich vom ersten Tag bis zum 120. Tag und blieb danach konstant bei 14,7 %.

Der kombinierte Endpunkt aus Tod, Reinfarkt und Schlaganfall wurde nur nach 6 Monaten angegeben, trotzdem werden die Kenngrößen angegeben.

**Tabelle 18: Ergebnisse der STOP-AMI-Studie.
(Eigene Berechnungen)**

Parameter	Patientenzahl der Versuchsgruppe	Patientenzahl der Kontrollgruppe	Risiko Versuchsgruppe in %	Risiko Kontrollgruppe in %	Relative Risikoreduktion in %
Kombinierter Endpunkt	71	69	8,5	23,2	63,36
Absolute Risikoreduktion in %	95%iges Konfidenzintervall Absolute Risikoreduktion in %		NNT	95%iges Konfidenzintervall NNT	
14,20	(2,81 bis 26,59)		7	(4 bis 36)	

4.4.2.1.2.14 TIMI 14 (1997 – 1998)

Wirksubstanz: Abciximab.

Inhalte: Die Studie hatte zum Ziel, die Rate und das Ausmaß der Wirkung des GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab auf die Thrombolyse zu überprüfen⁵⁴.

Studientyp: Prospektiv, randomisiert, Open-Label, zweiphasig (Dosisfindung/Anwendung), multizenter

Studienpopulation: n = 888.

Dosisfindungsphase: n = 677.

Anwendung: n = 211.

Inklusionskriterien:

- Ischämiebeschwerden über 30 Minuten, innerhalb der letzten 12 Stunden,
- ST-Streckenhebung über 0,1 mV in zwei angrenzenden Ableitungen,
- Alter 18 bis 75 Jahre.

Exklusionskriterien:

Kardiovaskulär

- Intraventrikulärer Reizleitungsdefekt,
- Rhythmus ohne stochastischer Komponente, der die Lokation des Infarkts maskiert,
- MI, behandelt entweder thrombolytisch oder mittels PCI in den letzten 7 Tagen,
- LSB,
- Vorangegangene Bypassoperation,
- Kardiogener Schock,
- Lungenödem mit erforderlicher Intubation.

Blutungsrisiken

- Blutdruck von über 180 mmHg systolisch, über 110 mmHg diastolisch (von Erstkontakt bis Randomisierung),
- Anamnestischer Schlaganfall, vorübergehende ischämische Attacke oder zentralnervöse Strukturverletzung,
- Aktive Blutung oder anamnestische Blutungsneigung,
- Schwere Operation innerhalb der letzten 2 Monate,
- Therapeutische Antikoagulation (INR > 1,4) ohne Heparin.

Vor begleitender Therapie

- Allergie gegenüber Abciximab oder ASS,
- Behandlung mit Abciximab oder einem anderen GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten innerhalb der letzten 7 Tage,
- Behandlung mit > = 6000 U Heparin in der letzten Stunde vor Randomisierung.

Allgemein

- Unmöglichkeit der kardialen Katheterisierung,
- Verdacht auf Kokain oder Amphetamin-induzierten MI.

Design: Vierarmige Studie:

1. Abciximab: Bolus: 0,25 mg / kg / min, Dauerinfusion über 12 Stunden ohne Fibrinolytikum (Alteplase / Streptokinase).
2. Abciximab: Bolus: 0,25 mg / kg / min Dauerinfusion über 12 Stunden mit reduzierter Streptokinasedosis.
3. Abciximab: Bolus: 0,25 mg / kg / min Dauerinfusion über 12 Stunden mit reduzierter Alteplasedosis.

4. Kontrollgruppe: Standarddosis Heparin plus Plasminogen-Aktivator.

Komedikation: Betablocker, niedrigdosiertes Heparin, Nitrate, Kalzium-Antagonisten.

Endpunkte:

Primäre Endpunkte:

- TIMI-Grad 3-Fluss, nach 90 Minuten in der infarktbezogenen Koronararterie (angiographischer Nachweis),
- Starke Blutung (Sicherheit).

Sekundäre Endpunkte:

- TIMI-Grad 2- oder 3-Fluss in der Infarktarterie nach 60 und 90 Minuten (angiographischer Nachweis),
- Zählung nach TIMI-Schema nach 60 und 90 Minuten (angiographischer Nachweis),
- Thrombozytopenie (nicht aufgrund Wechselwirkung mit einem intravenösen Antikoagulans, wie Zitrat oder Heparin) (Sicherheit),

Andere Endpunkte:

- Tod (jeder Ursache),
- Wiederholter MI,
- Wiederholte Ischämie länger als 5 Minuten,
- Schwere Ischämie mit dringender Revaskularisationserfordernis,
- Schweres Herzversagen,
- Rettungs-PCI,
- Bypassoperation.

Resultate:

Abciximab verbesserte die Rate und das Ausmaß der Thrombolyse und ergab frühzeitige signifikante Steigerungen im TIMI-3-Fluss (ein Maß für das Durchflussvermögen) in Kombination mit der halben Dosis Alteplase. Die Verbesserung der Reperfusion mit Alteplase erfolgte ohne eine Steigerung schwerer Blutungen. Die Ergebnisse im TIMI-3-Fluss bei Anwendung von Abciximab in Kombination mit Streptokinase waren nicht besser als unter Alteplase allein, bei gleichzeitig erhöhtem Blutungsrisiko.

In dieser Studie wurde auf Durchflussgrade nach TIMI-Kriterien als primären Endpunkt zurückgegriffen. Daher wurden die Kenngrößen aus Gründen der fehlenden Vergleichbarkeit nicht errechnet.

4.4.2.1.3 Ergebnisse der Studien zu Tirofiban

4.4.2.1.3.1 PRISM (1994 – 1996)

Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management

Wirksubstanz: Tirofiban.

Inhalte: Ein Vergleich der Wirksamkeit von Tirofiban plus ASS gegenüber ASS plus Heparin bei UA⁴³.

Studientyp: Prospektiv, randomisiert, doppelblind, Parallelgruppen, multizenter.

Studienpopulation: n = 3.232.

Inklusionskriterien:

- UA innerhalb der letzten 24 Stunden,
- mit mind. einem der folgenden Kriterien:
- Neue ST-Streckensenkung größer als 0,1 mV in zwei angrenzenden Ableitungen,
 - Transiente ST-Streckenhebung größer als 0,1 mV (1 mm),
 - Transiente ST-Streckenhebung länger als 20 Minuten,
 - Neue T-Wellen-Inversion,
 - Anstieg kardialer Enzyme,
 - Erwiesene koronararterielle Erkrankung (MI oder Revaskularisation in der Vergangenheit (länger als vor 6 Monaten), koronarer chirurgischer Eingriff (vor länger als einem Monat), positiver Stresstest (Positive Stress Test), Einschränkung von mehr als 50 % einer großen Arterie),
 - UA oder NQMI.

Exklusionskriterien:

- Thrombolytische Therapie innerhalb der vergangenen 48 Stunden,
- Allergie oder Intoleranz gegenüber Heparin,
- Serum-Kreatinin höher als 2,5 mg / dl (221 µmol / l),
- Aktive Blutungs-Erkrankung,
- Gastrointestinale Blutungen in der Vergangenheit,
- Hämaturie,
- Positiver Test auf okkultes Blut im Stuhl,
- Erwiesene Koagulopathie,
- Blutplättchen-Erkrankung, Thrombozytopenie in der Vergangenheit,
- Ständig erhöhter Blutdruck über 180 mmHg systolisch, 110 mmHg diastolisch,
- Zerebrovaskuläre Blutung in der Vergangenheit oder aktiver intrakranialer Prozess,
- Zerebrovaskuläre Erkrankung in der Vergangenheit / vorübergehender ischämischer Anfall innerhalb des letzten Jahres,

- Großer chirurgischer Eingriff innerhalb des vergangenen Monats,
- Aktives gastrointestinales Ulcus (Active Peptic Ulceration) innerhalb der vergangenen 3 Monate,
- Invasiver Eingriff innerhalb von 14 Tagen vor Studienteilnahme, welcher möglicherweise das Blutungsrisiko erhöht.

Design: Zweiarmlige Studie:

1. ASS: Standarddosierung + Tirofiban: Initialdosis 0,6 µg / kg für 30 Minuten., Dauerinfusion: 0,15 µg / kg / min für 47,5 Stunden.
2. ASS: Standarddosierung + Heparin: Im ärztlichen Ermessen.

Komedikation: Betablocker.

Endpunkte:

Primäre Endpunkte: Kombination aus Tod, MI und refraktärer Ischämie

Am Ende der 48-Stunden-Infusion

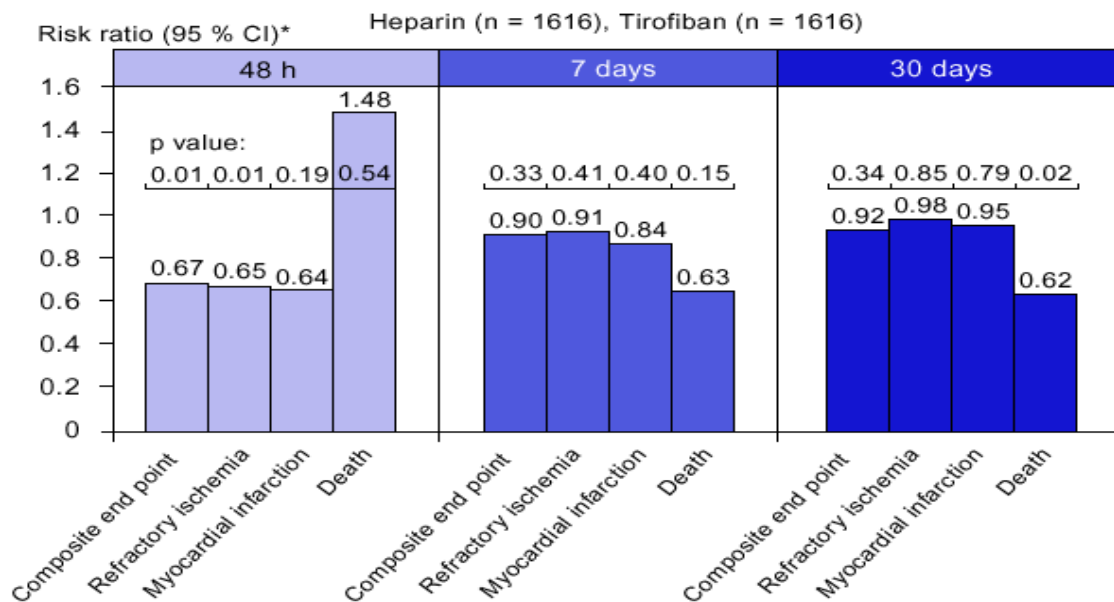
Sekundäre Endpunkte: Kombination aus Tod, MI und refraktärer Ischämie

Nach 7 Tagen.

Resultate:

Abbildung 8: Ergebnisse der PRISM-Studie⁴³.

Clinical events at 48 h, 7 days, and 30 days



The composite end point at 48 hours and 7 days consisted of death, myocardial infarction, or refractory ischemia. The composite end point at 30 days consisted of death, myocardial infarction, refractory ischemia, or readmission for unstable angina.

* Risk ratios are for the Tirofiban group as compared with the Heparin group. CI denotes confidence interval.

N Engl J Med 1998; 338: 1498-505

Nach 48 Stunden waren die Häufigkeiten des kombinierten Endpunkts in der Tirofiban-Gruppe im Verhältnis zur Heparin-Gruppe signifikant gesenkt ($p = 0,01$). Nach 7 bzw. 30 Tagen ergaben sich mit Ausnahme einer signifikanten Reduktion der Mortalität keine weiteren klinisch relevanten Verbesserungen. Die Hauptkomplikationen wie Blutungen (Major und Minor) entsprechend TIMI-Definition unterschieden sich nicht signifikant.

Der kombinierte Endpunkt aus Tod, MI und refraktäre Ischämie ist nur bei kurzfristiger Betrachtung (48 Stunden) signifikant. Andererseits konnte aber der als ebenfalls bedeutsam erachtete Tod als isoliertes Ereignis signifikant durch Tirofiban-Behandlung gesenkt werden. Aus diesem Grund werden für das Ereignis Tod die Kennzahlen angegeben.

**Tabelle 19: Ergebnisse der PRISM-Studie⁴³.
(Eigene Berechnungen)**

Parameter	Patientenzahl der Versuchsgruppe	Patientenzahl der Kontrollgruppe	Risiko Versuchsgruppe in %	Risiko Kontrollgruppe in %	Relative Risikoreduktion in %
Kombinierter Endpunkt	1616	1616	2,3	3,6	36,11
Absolute Risikoreduktion in %	95%iges Konfidenzintervall Absolute Risikoreduktion in %		NNT	95%iges Konfidenzintervall NNT	
1,30	(0,13 bis 2,47)		77	(41 bis 745)	

4.4.2.1.3.2 PRISM PLUS (1994 – 1996)

The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Syndromes

Wirksubstanz: Tirofiban.

Inhalte: Die Wirksamkeit der Behandlung mit Inhibition des GP-IIb / IIIa-Rezeptors mit Tirofiban bei UA und NQMI⁴⁴.

Studientyp: Prospektiv, randomisiert, doppelblind, Parallelgruppen

Studienpopulation: n = 1.915.

Inklusionskriterien:

- Angina Pectoris im Ruhezustand oder bei geringer Tätigkeit innerhalb der letzten 12 Stunden vor Randomisierung

mit mind. einem der folgenden Symptome

- ST-Streckensenkung / -hebung $\geq 0,1$ mV,
- T-Wellen Inversion von 0,3 mV oder mehr bei drei oder mehr Extremitätenableitungen,
- Prekordiale Ableitungen von 0,1 mV oder mehr,
- Anstieg der Kreatinkinase und Kreatinkinase-MB-Fraktionsspiegel im Plasma.

Exklusionskriterien:

- ST-Streckenhebung länger als 20 Minuten,
- Thrombolyse in den vorhergegangenen 48 Stunden,
- Koronarangioplastie innerhalb der letzten 6 Monate,
- Bypassoperation innerhalb des letzten Monats,
- Eine durch nachgewiesene Ursachen ausgelöste Angina Pectoris,
- Vorhandene Thrombozytenstörung oder Thrombozytopenie,
- Aktive Blutung oder hohes Blutungsrisiko und / oder
- Schlaganfall innerhalb des letzten Jahrs,

- Serum-Kreatinin Wert über 2,5 mg / dl (220 μ mol / l),
- Thrombozytenzahl unter 150.000 / mm³.

Design: Dreiarmige Studie

1. Tirofiban: Initialdosis: 0,6 6 μ g / kg für 30 Minuten, Dauerinfusion: 0,15 μ g / kg / min für 47,5 Stunden.
2. Tirofiban: Initialdosis: 0,6 μ g / kg für 30 Minuten, Dauerinfusion: 0,15 μ g / kg / min für 47,5 Stunden + Dosisadjustiertes Heparin.
3. Heparin (willkürliche Anpassung, wegen Verblindung).

Komedikation: ASS (in ärztlichem Ermessen).

Endpunkte:

Primäre Endpunkte:

- Kombination aus: Tod (jeder Ursache), neuer MI refraktäre Ischämie,
- Nach 7 Tagen, 30 Tagen und 6 Monaten.

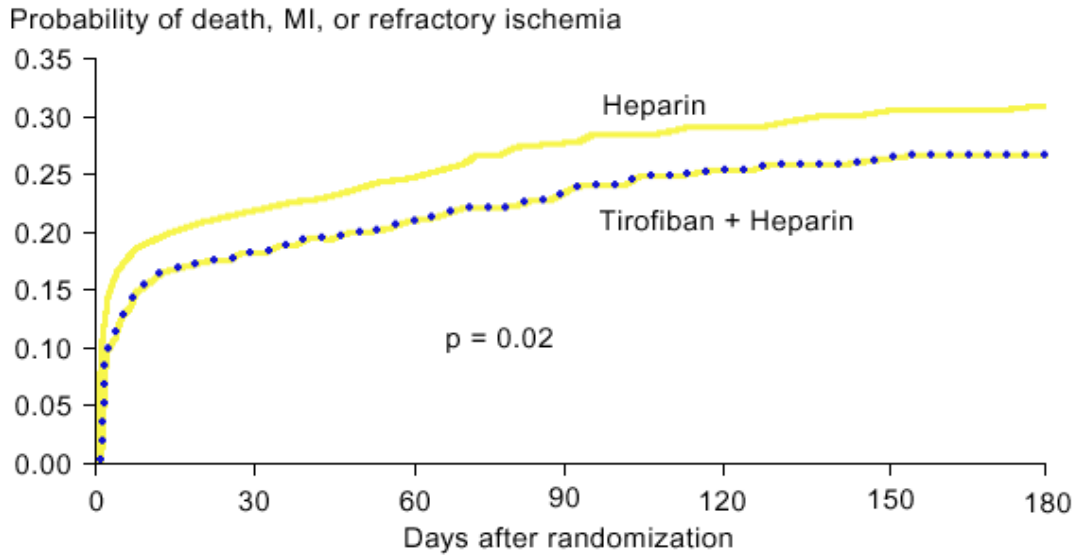
Sekundäre Endpunkte:

- Drei Komponenten als jeweils separate Messvariable,
- Kombination aus Tod und MI.

Resultate:

Abbildung 9: Kaplan-Meier Überlebensdauer PRISM-PLUS-Studie⁴⁴

Kaplan-Meier curves showing the cumulative incidence of events



P values were computed by Cox regression analysis. The panel shows the composite end point of death, myocardial infarction, refractory ischemia, or rehospitalization for unstable angina.

N Engl J Med 1998; 338: 1488-97

Der Studienarm mit Tirofiban allein wurde wegen erhöhter Sterblichkeit nach 7 Tagen vorzeitig abgebrochen (4,6 % gegenüber 1,1 % bei den nur mit Heparin behandelten Patienten). Den kombinierten primären Endpunkt am Tag 7 erreichten weniger Patienten, die mit Tirofiban + Heparin, als die nur mit Heparin behandelt wurden (12,9 % gegenüber 17,9 % - Risikoverhältnis 0,68, 95 % Konfidenzintervall 0,53 - 0,88, p = 0,004).

In dieser Studie zeigten sich auffällige Nebenwirkungen (vor allem Blutungen), diese waren in der Kombinations-Therapiegruppe erhöht (1,3 % bei Heparin gegenüber 3,5 % mit Tirofiban plus Heparin; p = 0,004).

Tabelle 20: Ergebnisse der PRISM-PLUS-Studie⁴⁴.

Zeit und Ereignis	Heparin	Tirofiban plus Heparin	RR	Absolute Risiko-differenz	p-Wert
48 Stunden					
Kombinierter Endpunkt	7,8 %	5,7 %	0,71	2,10%	0,08
Refraktäre Ischämie	5,9 %	4,8 %	0,78	1,10%	0,26
MI	2,4 %	0,8 %	0,32	1,60%	0,01

Tod	0,3 %	0,1 %	0,51	0,20%	0,58
MI oder Tod	2,6 %	0,9 %	0,34	1,70%	0,01
7 Tage					
Kombinierter Endpunkt	17,9 %	12,9 %	0,68	5,00%	0,004
Refraktäre Ischämie	12,7 %	9,3 %	0,70	3,40%	0,02
MI	7,0 %	3,9 %	0,53	3,10%	0,006
Tod	1,9 %	1,9 %	1,01	0,00%	0,99
MI oder Tod	8,3 %	4,9 %	0,57	3,40%	0,006
30 Tage					
Kombinierter Endpunkt	22,3 %	18,5 %	0,78	3,80%	0,03
Refraktäre Ischämie	13,4 %	10,6 %	0,76	2,80%	0,06
MI	9,2 %	6,6 %	0,70	2,60%	0,05
Tod	4,5 %	3,6 %	0,79	0,90%	0,36
MI oder Tod	11,9 %	8,7 %	0,70	3,20%	0,03
6 Monate					
Kombinierter Endpunkt	32,1 %	27,7 %	0,81	4,40%	0,02
Refraktäre Ischämie	13,4 %	10,6 %	0,76	2,80%	0,05
MI	10,5 %	8,3 %	0,76	2,20%	0,10
Tod	7,0 %	6,9 %	0,97	0,10%	0,85
MI oder Tod	15,3 %	12,3 %	0,78	3,00%	0,06

Für den kombinierten Endpunkt aus Tod, MI, refraktärer Ischämie oder erneuter stationärer Behandlung wegen UA werden die Kennzahlen für das Outcome nach 30 Tagen angegeben.

Tabelle 21: Ergebnisse der PRISM-PLUS-Studie⁴⁴.
(Eigene Berechnungen, Vernachlässigung der NNH)

Parameter	Patientenzahl der Versuchsgruppe	Patientenzahl der Kontrollgruppe	Risiko Versuchsgruppe in %	Risiko Kontrollgruppe in %	Relative Risikoreduktion in %
Kombinierter Endpunkt	773	797	18,5	22,3	17,04
Absolute Risikoreduktion in %	95%iges Konfidenzintervall Absolute Risikoreduktion in %		NNT	95%iges Konfidenzintervall NNT	
3,8	(0,00 bis 7,78)		26	(13 bis ∞)	

4.4.2.1.3.3 RESTORE (1995)

Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis

Wirksubstanz: Tirofiban.

Inhalte: Effekte des GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten Tirofiban bei kardialen Ereignissen bei Patienten mit UA oder AMI, die für koronare Angioplastie vorbereitet werden⁴⁷.

Studientyp: Prospektiv, randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert.

Studienpopulation: n = 2.141.

Inklusionskriterien:

- Koronarinterventionen (PTCA, DCA (Directional Coronary Angioplasty)) innerhalb der 72 Stunden der Überweisung mit einem ACS (UA, AMI),
- MI, innerhalb der letzten 72 Stunden aufgetreten.

Exklusionskriterien:

- Beabsichtigte elektive Stentimplantation,
- Thrombolytische Therapie innerhalb der letzten 24 Stunden,
- Kontraindikation zu Tirofiban,
- Blutplättchen-Erkrankung in der Vergangenheit oder Thrombozytopenie,
- Schlaganfall oder andere intrakranielle Pathologien in der Vergangenheit, die Blutungen begünstigen könnten,
- Angioplastie unter Verwendung von Rotablator oder geplante kathetergesteuerte transluminale Extraktion.

Design: Zweiarmlige Studie:

1. Tirofiban: Bolus: 10 µg / kg 3 Minuten, Dauerinfusion 0,15 µg / kg / min über 47,5 Stunden.
2. Placebo.

Komedikation: ASS 325 mg innerhalb 12 Stunden vor PTCA, Heparin individuell angepasst, maximal 10.000 U vor der Behandlung.

Endpunkte:

Primäre Endpunkte: Kombination aus Tod und MI.

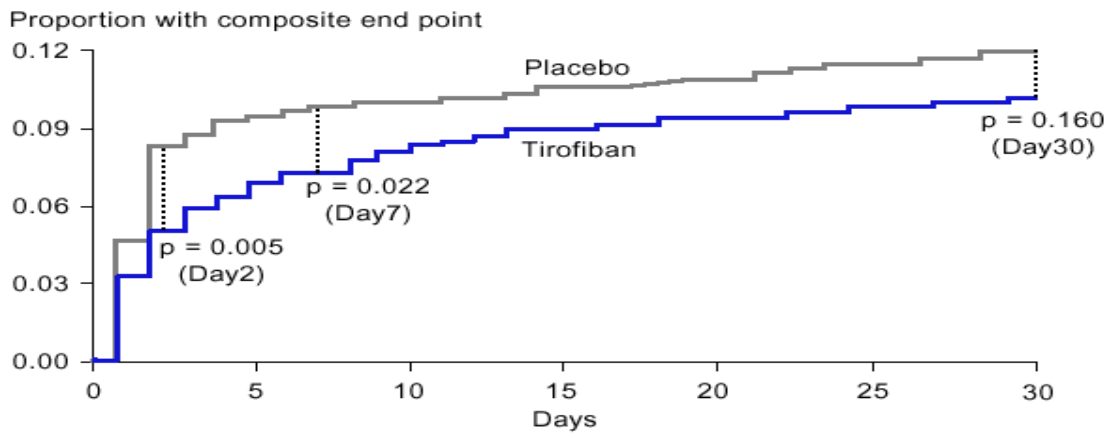
Sekundäre Endpunkte:

- Bypassoperation wegen Versagens der Angioplastie oder wiederauftretender Ischämie,
- Stentimplantation aufgrund drohenden Gefäßverschlusses innerhalb von 2,7 und 30 Tagen, und 6 Monaten.

Resultate:

Abbildung 10: Ergebnisse der RESTORE-Studie⁴⁷

Time to composite end point: primary analysis



The Kaplan-Meier curves show the proportion of patients treated with placebo and Tirofiban who experienced an adverse event of the composite end point (death,MI,CABG or repeat PTCA for ischemia or stent placement for abrupt closure) during the 30-day study period. The probability values (log-rank test) for the risk reduction attributable to Tirofiban at days 2, 7, and 30 are shown. The majority of events occurred shortly after the angioplasty procedure.

Circulation 1997; 96: 1445-1453

Tabelle 22: Ergebnisse der RESTORE Studie⁴⁷.

Zeitpunkt / Ereignis	Placebo	Tirofiban	Absolute Risikodifferenz	p-Wert
Nach 2 Tagen				
Kombinierter Endpunkt	8,7 %	5,2 %	3,5 %	0,002
Nach 7 Tagen				
Kombinierter Endpunkt	10,4	7,6 %	2,8 %	0,022
Nach 30 Tagen				
Kombinierter Endpunkt	12,2 %	10,3 %	1,9 %	0,160

Nach zwei Tagen war die stärkste Verbesserung der Behandlung mit Tirofiban zur Reduktion des kombinierten Endpunkts zu beobachten. Auch nach sieben Tagen war die Verbesserung durch Tirofiban gegenüber Placebo signifikant. Der Effekt schwächte sich immer mehr ab, um bis zum 30. Tag nicht signifikant zu bleiben.

Tabelle 23: Ergebnisse der RESTORE-Studie⁴⁷.
(Eigene Berechnungen)

Parameter	Patientenzahl der Versuchsgruppe	Patientenzahl der Kontrollgruppe	Risiko Versuchsgruppe in %	Risiko Kontrollgruppe in %	Relative Risikoreduktion in %
Kombinierter Endpunkt	1071	1070	10,3	12,2	15,57
Absolute Risikoreduktion in %	95%iges Konfidenzintervall Absolute Risikoreduktion in %		NNT	95%iges Konfidenzintervall NNT	
1,90	(0,00 bis 4,58)		53	(22 bis ∞)	

Die absolute Risikodifferenz ist jedoch marginal, woraus sich auch bei statistischer Absicherung eine sehr hohe Anzahl bei der Kennzahl NNT ergäbe.

4.4.2.1.3.4 TACTICS TIMI 18 (1997 – 1999)

Treat Angina with Aggrastat[®] and Determine Cost of Therapy with Invasive or Conservative Strategy

Wirksubstanz: Tirofiban.

Inhalt: Die Tactics-Studie ist die letzte in einer Serie von Versuchen zwei Hauptstrategien, die frühzeitige konservative Therapie gegenüber der frühzeitigen invasiven Therapie zu evaluieren. Historisch erste Versuche zeigten keinen Vorteil einer frühzeitigen invasiven oder frühkonservativen Therapie. Neue Techniken für Koronarinterventionen vor allem Stents und GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten haben Outcomes von Interventionen deutlich verbessert. Die Studie ging der Frage nach, ob die frühzeitige Koronarintervention der konservativen Therapie bei Berücksichtigung dieser neuen Technologien überlegen ist⁵¹.

Studientyp: Prospektiv, randomisiert, multizenter.

Studienpopulation: n = 2.220.

Inklusionskriterien:

- UA oder NQMI ohne ST-Streckenhebung innerhalb der letzten 24 Stunden vor Randomisierung

und / oder eines oder mehrere der folgenden Kriterien

- Erhöhtes Niveau kardialer Marker,
- Anamnestisch erhobenes Vorliegen einer koronaren Arterienerkrankung,
- und / oder alle Bedingungen.

Exklusionskriterien:

- Persistierende ST-Streckenhebung,
- Sekundäre Angina Pectoris,
- Percutane Koronarrevaskularisation oder Bypassoperation innerhalb der letzten 6 Monate,

- Anamnestische Gastrointestinalblutungen,
- Thrombozytenstörung,
- Thrombozytopenie,
- Jegliche Art einer nichthämorrhagischen zerebrovaskulären Erkrankung oder transiente schämische Attacke innerhalb des letzten Jahrs,
- Schweres verschlussbedingtes Herzversagen,
- Kardiogener Schock,
- Klinisch wichtige systemische Erkrankung,
- Serum-Kreatinin > 2,5 mg / dl (> 220 µmol / l),
- Behandlung mit Abciximab innerhalb der letzten 96 Stunden,
- Laufende Langzeitbehandlung mit Ticlopidine oder Clopidogrel oder Warafin,
- LBBB oder Herzrhythmusstörung,
- Teilnahme an einer anderen Studie oder Untersuchung eines Wirkstoffs oder eines Medizinprodukts.

Design: Zweiarmlige Studie:

1. Tirofiban: Initialdosis: 0,4 µg / kg / min, Dauerinfusion: 0,1 µg / kg / min über 47,5 Stunden, mit früher PCI (innerhalb 4 bis 48 Stunden).

2. Tirofiban: Initialdosis: 0,4 µg / kg / min, Dauerinfusion: 0,1 µg / kg / min über 47,5 Stunden, mit konservativer, später PCI.

Komedikation: ASS 325 mg / tgl., Heparin.

Endpunkte:

Primäre Endpunkte: Kombination aus Tod, MI und Rehospitalisierung aufgrund ACS innerhalb von 6 Monaten.

Resultate:

Tabelle 24: Ergebnisse der TACTICS (TIMI 18)-Studie⁵¹.

Zeitpunkt / Ereignis	Invasive Strategie	Konservative Strategie	Absolute Risiko-reduktion	p-Wert
30 Tage				
Primärer Endpunkt	7,4 %	10,5 %	3,10%	0,009
Tod oder MI	4,7 %	7,0 %	2,30%	0,020
MI	3,1 %	5,8 %	2,70%	0,002
Rehospitalisation wegen ACS	3,4 %	5,5	2,10%	0,018
6 Monate				
Primärer Endpunkt	15,9 %	19,4 %	3,50%	0,025
Tod oder MI	7,3 %	9,5 %	2,20%	< 0,05
MI	4,8 %	6,9 %	2,10%	0,029
Rehospitalisation wegen ACS	11,0 %	13,7 %	2,70%	0,054

Bei der folgenden Tabelle wird die frühzeitige invasive Strategie als Versuchsgruppe, die konservative späte Therapie als Kontrollgruppe bezeichnet.

Tabelle 25: Ergebnisse der TACTICS (TIMI 18)-Studie⁵¹.
(Eigene Berechnungen)

Parameter	Patientenzahl der Versuchsgruppe	Patientenzahl der Kontrollgruppe	Risiko Versuchsgruppe in %	Risiko Kontrollgruppe in %	Relative Risiko-reduktion in %
Kombinierter Endpunkt nach 30 Tagen	1.114	1.106	7,4	10,5	29,52
Absolute Risiko-reduktion in %	95%iges Konfidenzintervall Absolute Risikoreduktion in %		NNT	95%iges Konfidenzintervall NNT	
3,10	(0,73 bis 5,47)		32	(18 bis 137)	

Bei Patienten mit UA oder NSTEMI erwies sich die frühzeitige invasive Strategie kombiniert mit dem GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonist Tirofiban aufgrund der signifikanten Reduktion von definierten unerwünschten klinischen Ereignissen der konservativen Therapie überlegen. Diese signifikanten Unterschiede waren bei sämtlichen klinischen Parametern nach sowohl 30 Tagen, als auch nach 6 Monaten gegeben.

4.4.2.1.3.5 TARGET (2000)

Do Tirofiban and Abciximab for Revascularization Give Equivalent Outcomes Trial

Wirksubstanz: Trofiban, Abciximab.

Inhalte: Für beide Wirksubstanzen konnten Einzelstudien Erfolge in der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse nach perkutanen Koronarinterventionen gegenüber Placebo belegen, (Zeithorizonte unterschiedlich). Da die Substanzen Unterschiede im chemischen Aufbau und in der Bindungscharakteristik zum Rezeptor aufweisen, lag eine Vergleichsstudie zwischen ihnen nahe^{52,53}. Es handelt sich um eine Vergleichsstudie mit direktem 1:1-Matching. Die Studie prüft die Nicht-Inferiorität von Tirofiban und wurde entsprechend dimensioniert. Eine Prüfung auf Äquivalenz (was angemessener gewesen wäre) hätte das erforderliche Studienkollektiv deutlich erhöht.

Studientyp: Prospektiv, randomisiert, doppelblind, Abciximab-kontrolliert, multizenter.

Studienpopulation: n = 4.750-

Inklusionskriterien:

- Beabsichtigte Implantierung eines Stents,
- Elektives oder ACI, ausgenommen primärer Stent-MI,
- Serum-Kreatinin < 2,5 mg / dl.

Exklusionskriterien:

- Direkte oder Rettungs-PCI für AMI oder geplante Intervention,
- Niedermolekulares Heparin, Tirofiban oder Eptifibatide innerhalb der letzten 10 Stunden,
- Fibrinolytische Therapie innerhalb der letzten 24 Stunden,
- PCI oder Abciximab-Therapie innerhalb der letzten 14 Tage,
- Verzögerte kardiopulmonare Wiederbelebung innerhalb der letzten 2 Wochen,
- Schwerer chirurgischer Eingriff (auch nicht-kutane Biopsie, jegliche Art eines ophthalmologischen oder koronaren Bypassoperation im letzten Monat,
- Teilnahme an Medikamenten oder Gerätestudie im letzten Monat,
- Schweres körperliches Trauma in den letzten 6 Wochen,
- Gastrointestinale oder urogenitale Blutung innerhalb der letzten 3 Monate,
- Transiente neurologische ischämische Attacke in den letzten 6 Monaten,
- Nicht-hämorrhagischer Schlaganfall innerhalb der letzten 2 Jahre,
- Allergie, Intoleranz oder Kontraindikation gegenüber der Studienmedikation,
- Schwangerschaft,
- Pericarditis,
- Bedeutende Retinopathie,
- Persistierender systolischer Blutdruck < 90 oder > 180 mmHg, oder diastolischer Blutdruck > 105 mmHg,

- Koagulopathie oder klinisch relevante Blutanormalität (inkl. Protine International Normalized Ratio > 1,5, Thrombozytenzahl < 120,000 / mm³, Hämoglobin < 11 g / dL, Hämatokrit < 33 %, Kreatinin > 2,5 mg / dl),
- Über 50 % Stenose der linken Hauptstammarterie,
- Killip-Klasse > = III (Definition der NYHA, New York Heart Association),
- Schwere unkontrollierte Herz-Rhythmusstörungen oder laufende intravenöse antiarrhythmische Therapie,
- Kürzliche oder geplanter Verabreichung von Dextran,
- Kürzlicher oder bestehender Alkohol- oder Medikamentenmissbrauch,
- Sonstige Erkrankung, die eine Auswirkung auf das Überleben für die Dauer der Studie hat.

Design: Zweiarmlige Studie:

1. Abciximab: Bolus: 0,25 µg / kg, Dauerinfusion: 0,125 µg / kg / Min (max. 10 µg / Min) über 12 Stunden.

2. Tirofiban: Bolus: 10 µg / kg, Dauerinfusion: 0,15 µg / kg / Min über 18 bis 24 Stunden.

Komedikation: Plavix (Clopidogrel), ASS, Heparin,

Endpunkte:

Primärer Endpunkt: Kombination aus Tod, MI und dringende Revaskularisation (UTVR) innerhalb von 30 Tagen.

Sekundäre Endpunkte: Tod, innerhalb von 6 Monaten
MI, jede Art von Revaskularisation innerhalb eines Jahrs.

Resultate:

Tabelle 26: Ergebnisse der TARGET-Studie⁵².

Primäre Endpunkte, 30 Tage	Tirofiban	Abciximab	p-Wert
Kombinierter Endpunkt	7,56 %	6,01 %	0,037
Tod	0,5 %	0,5 %	n.s.
MI	6,9 %	5,4 %	0,04
Dringende TVR	0,9 %	0,7 %	n.s.
MI nach 72 Std.	6,09 %	5,01 %	n.s.
Schwere Blutungen	1,1 %	0,96 %	n.s.
Leichte Blutungen	3,5 %	5,3 %	<0,001
Schwere Thrombopenien	0 %	0,3 %	<0,001

In der Subgruppenanalyse war - altersunabhängig - ein Vorteil für Abciximab nur bei ACS vorhanden (dabei signifikant). Abciximab war hinsichtlich des kombinierten 30-Tage-Endpunkts als Begleittherapie bei koronarem Stenting wirksamer als Tirofiban.

Bei diesem Vergleich zweier Wirksubstanzen wird im Folgenden die überlegen erscheinende Substanz Abciximab als Versuchsgruppe und Tirofiban als Kontrollgruppe bezeichnet. Die Risikoreduktion bezieht sich somit auf die Abciximab-Anwendung. Die NNT sind analog zu interpretieren. Es müssten somit 65 Personen mit Abciximab behandelt werden um einen Fall des kombinierten Endpunkts (Tod, MI, dringende Revaskularisation) zu verhindern.

**Tabelle 27: Ergebnisse der TARGET-Studie⁵².
(Eigene Berechnungen)**

Parameter	Patientenzahl der Versuchsgruppe	Patientenzahl der Kontrollgruppe	Risiko Versuchsgruppe in %	Risiko Kontrollgruppe in %	Relative Risikoreduktion in %
Kombinierter Endpunkt	2150	2150	6,01	7,56	20,50
Absolute Risikoreduktion in %	95%iges Konfidenzintervall Absolute Risikoreduktion in %		NNT	95%iges Konfidenzintervall NNT	
1,55	(0,05 bis 3,05)		65	(33 bis 2113)	

4.4.2.1.4 Ergebnisse der Studien zu Eptifibatide

4.4.2.1.4.1 ESPRIT (1999 – 2000)

The Enhanced Suppression of the Platelet GPIIb / IIIa Receptor with Integrilin Therapy

Wirksubstanz: Eptifibatide.

Inhalte: Die Verwendung des GP-IIb / IIIa-Inhibitors Eptifibatide bei Stenimplantationen, Endpunkte innerhalb 48 Stunden, 30 Tagen und 6 Monaten^{36,37}.

Studientyp: Randomisiert, placebokontrolliert, doppelblind, Crossover (zugelassen), Parallelgruppen, multizenter.

Studienpopulation: n = 2.064.

Inklusionskriterien:

- Koronar-Arterielle Erkrankung mit vorgesehener Stentimplantation, ohne Routinebehandlung mit einem GP-IIb / IIIa-Inhibitor während PCI.

Exklusionskriterien

- MI innerhalb der 24 Stunden vor Randomisierung,
- Anhaltende ischämische thorakale Schmerzen welche schnelle Notfall-PCI erfordern,
- PCI innerhalb der letzten 90 Tage,
- Vorhergehende Stentimplantation der Ziel-Läsion,
- Behandlung mit einem GP-IIb / IIIa-Inhibitor oder einem Thienopyridine (thienopyridine) innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung,

- Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung,
- Gehirnblutung in der Vergangenheit,
- Blutungsneigung oder Vorhandensein abnormaler Blutung innerhalb der 30 Tage vor Randomisierung,
- Große chirurgische Eingriffe innerhalb der vergangenen 6 Wochen,
- Unkontrollierter Bluthochdruck (systolisch > 200 mmHg, diastolisch > 110 mmHg),
- Serum-Kreatinin größer als 350 µmol / l.

Design: Zweiarmlige Studie:

1. Eptifibatide: 2-maliger Bolus: 180 µg / kg (10 Minuten), gefolgt von 2,0 µg / kg / min (1,0 µg / kg / min bei Patienten mit Serum-Kreatinin Wert > 2,0 mg/dl) für 18 bis 24 Stunden.
2. Placebo.

Komedikation: ASS, gewichtsadjustierte Dosis Heparin empfohlen (Durchführung nach ärztlichem Ermessen).

Endpunkte:

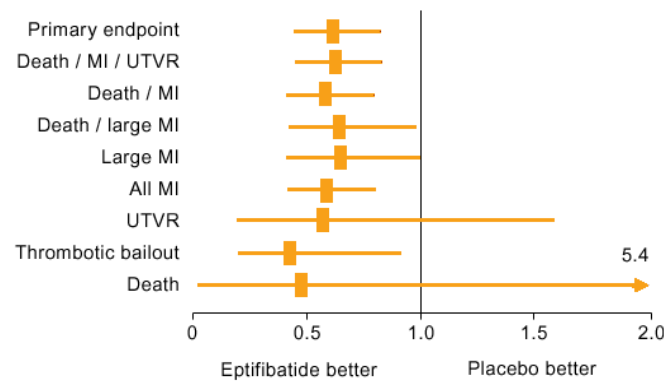
Primäre Endpunkte: Kombination aus Tod, MI, Notfallrevaskularisation, und thrombotische Rettungs-GP-IIb / IIIa-Inhibitor-Therapie innerhalb der ersten 48 Stunden nach Randomisierung.

Sekundäre Endpunkte: Kombination aus Tod, MI, Notfallrevaskularisation innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung.

Resultate:

Abbildung 11: Ergebnisse der ESPRIT-Studie³⁶

Risk ratios (95% CI) for major endpoint components at 48 h



UTVR = urgent target vessel revascularisation
MI = myocardial infarction
large MI = CK-MB more than five times upper limit of normal

Lancet 2000; 356:2037-44

Die Studie zeigte die klinische Wirksamkeit von Eptifibatide bei Stenting anhand klinisch relevanter Parameter.

Der kombinierte Endpunkt aus Tod, MI und Notfallrevaskularisation unterschied sich ebenfalls signifikant zwischen den Behandlungsgruppen (Eptifibatide 7,5 %, Placebo 11,0 %) nach 30 Tagen. Nach 6 Monaten verschlechterte sich die Placebo-Gruppe um weitere 0,5 % bei gleichbleibender Ereignisrate der Versuchsgruppe ($p = 0,002$). Bei den Einzelereignissen unterschied sich nur die Häufigkeit des MIs signifikant (Eptifibatide: 7,0 %, Placebo: 10,4 %; $p = 0,005$). Die Mortalität war reduziert, aber nicht signifikant. Die Revaskularisationshäufigkeit unterschied sich praktisch nicht. Die epidemiologischen Maßzahlen sind in der folgenden Tabelle angegeben.

Im Verhältnis zur Placebo-Gruppe war gemessen am kombinierten Endpunkt die Anwendung von Eptifibatide bei Patienten während koronarer Stentimplantation über die gesamte Dauer (bis 6 Monate) überlegen.

Tabelle 28: Ergebnisse der ESPRIT-Studie³⁶.
(Eigene Berechnungen)

Parameter	Patientenzahl der Versuchsgruppe	Patientenzahl der Kontrollgruppe	Risiko Versuchsgruppe in %	Risiko Kontrollgruppe in %	Relative Risikoreduktion in %
Kombinierter Endpunkt	1040	1024	7,5	11,0	31,82
Absolute Risikoreduktion in %	95%iges Konfidenzintervall Absolute Risikoreduktion in %		NNT	95%iges Konfidenzintervall NNT	
3,50	(1,00 bis 6,00)		29	(17 bis 100)	

4.4.2.1.4.2 IMPACT II (1993 – 1994)

Integrilin[®] to Minimize Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis II

Wirksubstanz: Eptifibatide.

Inhalte: Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit von Eptifibatide bei Komplikationen während PCI. Desweiteren wurde eine Übersichtsarbeit zur Wirkung von Eptifibatide bei akuten ischämischen Koronarsyndromen veröffentlicht^{40,41}.

Studientyp: Prospektiv, randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Parallelgruppen, multi-zenter.

Studienpopulation: $n = 4.010$.

Inklusionskriterien:

- Patienten die für elektive-, frühe- oder Notfall-PCI vorgesehen sind (PTCA, direkte Koronar-Atherektomie, Rotations-Atherektomie, Laser-Ablation).

Exklusionskriterien:

- Blutungsneigung,
- Ernsthafter Bluthochdruck (systolisch über 200 mmHg, diastolisch über 100 mmHg, in Therapie),

- Große chirurgische Eingriffe innerhalb der letzten 6 Wochen,
- Schlaganfall in der Vergangenheit, oder andere Krankheiten des Zentralnervensystems,
- Schwangerschaft,
- Gastrointestinale oder urogenitale Blutungen innerhalb der letzten 30 Tage,
- Andere schwere Erkrankungen.

Design: Dreiarstig, mit Eptifibatide in zwei verschiedenen Dosierungen

1. Eptifibatide: Bolus: 135 µg / kg, gefolgt von 0,5 µg / kg / min für 20 bis 24 Stunden.
2. Eptifibatide: Bolus: 135 µg / kg, gefolgt von 0,75 µg / kg / min für 20 bis 24 Stunden.
3. Placebo.

Komedikation: 100 U / kg Heparin, zusätzliches Heparin in ärztlichem Ermessen.

Endpunkte:

Primärer Endpunkt: Kombination aus Tod, Schlaganfall, wiederholte- oder Notfall-PCI, Notfall-Bypassoperation, Index-Fall eines intrakoronaren Stents für plötzliche Verschlüsse innerhalb von 30 Tagen.

Sekundäre Wirksamkeits-Analyse (Efficacy Analyses):

- Auftreten der Ereignisse des primären Endpunkts nach Beendigung der Medikamenteninfusion (nach 24 Stunden) und innerhalb von 6 Monaten,
- Kombinierte Endpunkte wie sie durch die lokalen Studienleiter ermittelt wurden,
- Outcomes der Risikosstratifizierung und aktueller Behandlungsstrategien,
- Häufigkeit der angiographisch dokumentierten plötzlichen Verschlüsse, Über 6 Monate

Sicherheits-Endpunkte (Safety Endpoints)

- Major Bleeding,
- Bluttransfusion,
- Schlaganfall.

Resultate:

Tabelle 29: Ergebnisse der IMPACT II-Studie⁴⁰.

Outcome	Placebo	Eptifibatide 135 / 0-5		Eptifibatide 135 / 0-75	
		OR	p-Wert	OR	p-Wert
24 Stunden kombinierter Endpunkt	9,6 %	0,67	0,006	0,70	0,014
30 Tage kombinierter Endpunkt	11,6 %	0,76	0,035	0,84	0,180

Der GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten Eptifibatide zeigte sich in der geringeren Dosierungsanwendung (0,5 µg / kg / min, 20 bis 24 Stunden) sowohl nach 24 Stunden als auch nach 30 Tagen gegenüber Placebo statistisch signifikant überlegen. Für die erhöhte Erhaltungsdosis konnte nach 30 Tagen kein signifikanter Unterschied zur Placebo-Gruppe festgestellt werden. Nach 24 Stunden waren die Unterschiede bei beiden Dosen statistisch gesichert und belegten die Überlegenheit der Anwendung von Eptifibatide während elektiver, dringender oder Notfallkoronarintervention.

Bei der höheren Dosierung (0,75 µg Eptifibatide) waren jedoch Nebenwirkungen, vor allem schwere Blutungen, zu beobachten.

Tabelle 30: Ergebnisse der IMPACT II-Studie⁴⁰.
(Eigene Berechnungen, Vernachlässigung der NNH)

Parameter	Patientenzahl der Versuchsgruppe	Patientenzahl der Kontrollgruppe	Risiko Versuchsgruppe in %	Risiko Kontrollgruppe in %	Relative Risikoreduktion in %
Kombinierter Endpunkt	1349	1328	9,2	11,4	19,30
	1333		9,9		13,16
Absolute Risikoreduktion in %	95%iges Konfidenzintervall Absolute Risikoreduktion in %		NNT	95%iges Konfidenzintervall NNT	
2,20	(0,00 bis 4,50)		45	(22 bis ∞)	
1,50	(0,00 bis 3,84)		67	(26 bis ∞)	

4.4.2.1.4.3 PURSUIT (1995 - 1997)

Platelet Glycoprotein IIb / IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin® Therapy

Wirksubstanz: Eptifibatide.

Inhalte: Die Wirksamkeit der Inhibition der GP-IIb / IIIa-Rezeptoren mit Eptifibatide bei Patienten mit ACS⁴⁵.

Studientyp: Prospektiv, randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, multizenter, Parallelgruppen.

Studienpopulation: n = 10.948.

Inklusionskriterien:

- Ischämische thorakale Schmerzen im Ruhezustand länger als 10 Minuten während der letzten 24 Stunden

Mit mind. einem der folgenden Kriterien:

- Vorübergehende oder persistierende ST-Streckensenkung größer als 0,5 mm,
- T-Wellen-Inversion größer als 0,1 mm innerhalb 12 Stunden vor oder nach dem Auftreten der ischämischen thorakalen Schmerzen,
- Anstieg der CK-MB-Werte (nach Krankenhauspezifischen Normwerten).

Exklusionskriterien:

- Persistierende ST-Streckenhebung größer als 1 mm,
- Aktive Blutung oder eine anamnestisch bekannte Blutungsneigung,
- Gastrointestinale oder urogenitale Blutung innerhalb der letzten 30 Tage,
- Systolischer Blutdruck > 200 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 110 mmHg,
- Größerer operativer Eingriff innerhalb der letzten 6 Wochen,
- Nicht-hämorrhagischer Insult innerhalb der letzten 30 Tage,
- Hinweis auf einen hämorrhagischen Insult,
- Niereninsuffizienz,
- Schwangerschaft,
- Geplante Therapie mit einem thrombozytärem GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten oder einem Thrombolytikum,
- Thrombolysetherapie innerhalb der letzten 24 Stunden.

Design: Zweiarmlige Studie

1. Eptifibatide: Bolus: 180 µg / kg, anschließend Infusion von 1,3 bzw. 2,0 µg / kg / min bis zu 96 Stunden.
2. Placebo: Entsprechende Dosierung.

Komedikation: ASS, Dosierung nach Ermessen des Arzts, Empfehlung zur Verabreichung von intravenösem Heparin von 5000 U mit folgenden 1000 U / Stunde.

Endpunkte:

Primärer Endpunkt: Kombination aus Tod (jeder Ursache) und MI

Innerhalb von 30 Tagen

Sekundäre Endpunkte:

- Mortalität (jeder Ursache),
- MI,
- Kombination aus Tod und MI,

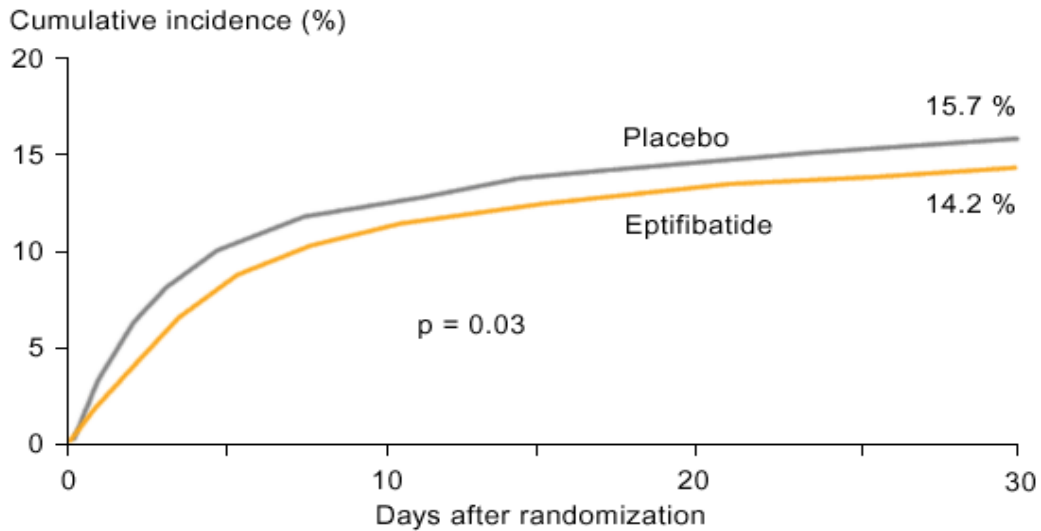
Innerhalb von 30 Tagen

- Sicherheits- und Wirksamkeitsparameter der Behandlung von Patienten mit einer perkutanen Revaskularisation.

Resultate:

Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve zur PURSUIT-Studie⁴⁵

Kaplan-Meier curves showing the incidence of death or nonfatal myocardial infarction at 30 days



This analysis is based on end points as assessed by the central clinic-events committee. The percentages shown are for the incidence at 30 days.

N Engl J Med 1998; 339: 436-43

Die absolute Risikoreduktion (des kombinierten Endpunkts) von 1,5 % wurde bereits relativ rasch (nach rund vier Tagen) erreicht und hielt bis zum 30. Tage an. Die Anwendung von Eptifibatide war jedoch mit statistisch gesicherten erhöhten Blutungskomplikationen assoziiert.

Tabelle 31: Ergebnisse aus der PURSUIT-Studie⁴⁵

Zeitpunkt / Ereignis	Eptifibatide-Gruppe	Placebo-Gruppe	p-Wert
96 Stunden			
Tod	0,9	1,2	0,11
MI	7,1	8,3	0,03
Tod oder MI	7,6	9,1	0,01
7 Tage			
Tod	1,5	2,0	0,05
MI	9,3	10,4	0,08
Tod oder MI	10,1	11,6	0,02
30 Tage			
Tod	3,5	3,7	0,53
MI	12,6	13,5	0,14
Tod oder MI	14,2	15,7	0,04

In der folgenden Tabelle werden für den kombinierten Endpunkt aus Tod sowie MI die Kennzahlen für die Ereignisrate nach 30 Tagen angegeben. Die 1.487 Patienten mit niedrig dosiertem Eptifibatide wurden bei dieser Tabelle ausgeschlossen.

**Tabelle 32: Ergebnisse der PURSUIT-Studie⁴⁵.
(Eigene Berechnungen)**

Parameter	Patientenzahl der Versuchsgruppe	Patientenzahl der Kontrollgruppe	Risiko Versuchsgruppe in %	Risiko Kontrollgruppe in %	Relative Risikoreduktion in %
Kombinierter Endpunkt	4722	4739	14,2	15,7	9,55
Absolute Risikoreduktion in %	95%iges Konfidenzintervall Absolute Risikoreduktion in %		NNT	95%iges Konfidenzintervall NNT	
1,50	(0,06 bis 2,94)		67	(34 bis 1580)	

4.4.2.2 Ergebnisse der Studien zum Risikofaktor Diabetes

Die klinische Relevanz für die Wirksamkeit der GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten soll anhand einer im Dezember 2001 veröffentlichten und als methodisch vertretbar bewerteten Metaanalyse dargelegt werden⁶². Nach einer Literatursuche in der Datenbank MEDLINE nach relevanten Schlagworten wurden sechs randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Versuche mit intravenösen GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten mit Diabetikern identifiziert.

Es waren dies: PURSUIT⁶⁴, PRISM⁶⁵, PRISM-PLUS⁶⁶, GUSTO IV⁶⁷, PARAGON A⁶⁸, PARAGON B⁶⁹.

Bei diesen Studien handelt es sich hauptsächlich um Studien an UA- / NSTEMI-Patienten, bei denen primär ein konservatives Vorgehen geplant war.

4.4.2.2.1 Mortalität

Die Metaanalyse⁶² umfasste 6.458 Diabetiker mit Nicht-ST-Streckenhebungs-ACS, was 22 % der Studienpopulation ausmachte. Die generelle Anwendung der verschiedenen GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten führte bei diesen Patienten zu einer signifikanten Reduktion der aggregierten 30-Tages-Mortalität von 6,2 % auf 4,6 % ($p = 0,007$). Innerhalb der einzelnen Studien war die Mortalität bei der GUSTO IV-Studie signifikant reduziert ($OR = 0,62$, $p = 0,022$). Die stärkste relative Mortalitätsreduktion war in der PRISM-Studie zu finden ($OR = 0,42$), jedoch statistisch nicht signifikant. Im Kontrast dazu war die Mortalität bei nichtdiabetischen Patienten nicht reduziert.

Der Wechselwirkungsterm in der logistischen Regression zeigte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das logarithmierte relative Mortalitätsrisiko nach 30 Tagen (adjustiertes $OR 0,75$, $p = 0,036$). Diabetiker wiesen bei Placebobehandlung innerhalb dieser Studien eine signifikant höhere 30-Tages-Mortalität auf ($OR = 2,05$, $p < 0,0001$). Im Gesamtkollektiv war keine Mortalitätsreduktion nachweisbar ($OR 1,01$, $P = 0,85$), was den Ergebnissen der Einzelstudien bei der alleinigen Betrachtung der Mortalität als klinischem Endpunkt entspricht.

Mortalität bei PCI

Bei den 1.279 Patienten, die sich einer PCI unterzogen haben, war die gepoolte Mortalität 1,2 % bei der Behandlungsgruppe im Vergleich zu 4,0 % in der Placebo-Gruppe signifikant reduziert ($OR = 0,30$, $p = 0,0002$).

4.4.2.2.2 Kombiniertes Endpunkt: Tod oder Myokardinfarkt

Die Anwendung von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten war bei Diabetikern auch mit einer signifikanten Reduktion des kombinierten Endpunkts aus Tod oder MI nach 30 Tagen verbunden ($OR = 0,50$, $p = 0,038$ PRISM, oder $OR = 0,27$, $p = 0,0001$ PRISM-PLUS).

Kombiniertes Endpunkt bei PCI

Dieser kombinierte Endpunkt war bei den diabetischen Patienten, die sich einer PCI unterzogen homogen (nichtsignifikante Heterogenität) und signifikant reduziert (15,8 % bei GP-IIb / IIIa-Anwendung gegenüber 9,9 % bei Placebo, $OR = 0,58$, $p = 0,0002$).

Die Mortalitätsreduktion war in gleicher Weise gegeben, unabhängig ob es sich um eine Insulintherapie, eine reine Diättherapie oder um die Einnahme von oraler hypoglykämisch wirkender Medikation handelte.

Nicht in dieser Metaanalyse erfasste Studien zeigten bei Subgruppenanalysen im Einzelnen sehr ähnliche Ergebnisse. Abciximab konnte in der Studie EPISTENT eine Mortalitätsreduktion von 2,4 % auf 1,0 % bei Durchführung eines koronaren Stents bei Diabetikern nachweisen ($p = 0,037$). Eine gepoolte Analyse der Studien EPIC, EPILOG und EPISTENT zeigte bei Diabetikern, die sich einer Stent Implantation unterzogen ebenfalls eine Mortalitätsreduktion von 4,5 % auf 2,5 % ($p = 0,031$, Wirksubstanz: Abciximab)⁷⁰.

Die PRISM-PLUS-Studie hatte 362 Patienten mit Diabetes eingeschlossen. Sämtliche Patienten hatten kardialen Brustschmerz mit entweder bedeutsamen EKG-Abweichungen oder enzymati-

sche Evidenz einer Myokardnekrose⁷¹. Innerhalb der diabetischen Subgruppe war die Inzidenz des kombinierten Endpunkts Tod oder MI nach sieben Tagen bereits signifikant durch die Behandlung mit GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten (Tirofiban) reduziert ($p = 0,004$). Der Nutzen war sowohl nach 30 Tagen (15,5 % vs. 4,7 %, $p = 0,002$) als auch nach sechs Monaten (19,2 % vs. 11,2 %, $p = 0,044$) nachhaltig und signifikant. Die Behandlung war direkt mit einer Reduktion des Risikos gegen wiederholten MI verbunden.

4.4.2.2.3 Wirkmechanismus

Der genaue Mechanismus, warum Diabetiker eine vermehrte Neigung zur Thrombozytenaggregation aufweisen ist nicht vollständig geklärt^{60,61,72}. Eine mögliche Erklärung liegt in der Oxidation von Aminosäuren durch Glukose, was direkt zu einer vermehrten Bildung von Stoffwechselendprodukten führen soll⁷³. Endprodukte des Glukosestoffwechsels (Glukolyse) förderten die Thrombozytenaggregation in vitro⁷⁴. Zusätzlich haben Diabetiker größere Thrombozyten⁷⁵, eine größere Anzahl an GP-IIb / IIIa-Rezeptoren am einzelnen Thrombozyt, sowie eine größere Anzahl an aktivierten Thrombozyten⁷⁶.

4.4.2.3 Ergebnisse der Studien zu prognoserelevanten Risikofaktoren

Die Ergebnisse zu den prognoserelevanten Risikofaktoren sind Teil einer unsystematischen Literaturrecherche und sollen Hinweise auf mögliche Marker zur Risikostratifizierung geben. Es konnte dabei keine Vollständigkeit erzielt werden.

Ein Gesamtsystem mit Risikofaktoren (Risikoscore) wurde bei Sabatine et al.⁷⁸ vorgeschlagen, wobei es sich um die Analyse eines bestimmten ausgewählten Datensatzes handelt. Dabei wurden das Alter, eine vorangegangene Bypassoperation, eine vorausgegangene ASS-Einnahme, eine Betablockerverwendung und ST-Streckensenkung am EKG vorgeschlagen.

Eine sehr ausführliche Darstellung mit mehr als 300 Literaturziten stammt von Mathis et al.⁷⁹.

4.4.2.3.1 Troponin

Ein erhöhter Troponinwert ist ein unabhängiger Marker für unerwünschte Ergebnisparameter (Formen der Gefäßschädigung) mit folgender thrombotischer Mikroembolisation bei Patienten mit instabilen ischämischen Syndromen⁸⁰. Eine Analyse von 1.404 Patienten im TIMI IIIB-Versuch zeigte, dass ein Troponin-Wert größer als 0,4 ng / ml von einer signifikant erhöhten Mortalität nach 42 Tagen, im Vergleich zu nichterhöhten Troponin-Werten begleitet war. Eine lineare Beziehung, ohne Schwellenwert zwischen Mortalität und 0,1 ng / ml-Stufen wurde beobachtet⁸¹. Die Prognoseinformation durch Troponin war unabhängig von den Werten der CK-MB-Enzymerhöhung, elektrokardiographischen Veränderungen sowie dem Alter, die selbst prognostische Faktoren für Mortalität sind.

Die Behandlung mit Tirofiban verhindert laut der PRISM-PLUS-Studie bei Patienten mit instabilen ischämischen Syndromen den Anstieg von Troponin-I⁸². In dieser Studie war kein Unterschied in den Troponin-Niveaus vor Randomisierung in der Behandlungs- und Placebo-Gruppe gegeben. Im Heparin-Monotherapiearm war der Troponin-I-Wert jedoch signifikant erhöht (15,5 ng / ml im Vergleich zur Gruppe Heparin plus Tirofiban mit 5,2 ng / ml, $p = 0,017$). Bei erhöhten Werten sollte eine frühzeitige Hospitalisierung erfolgen und eine Therapie so rasch wie möglich begonnen werden⁸³.

In der CAPTURE-Studie, mit UA, war das Risiko eines MI bei Behandlung mit Abciximab sowohl 18 bis 24 Stunden vor, als auch während der Angioplastie reduziert. Für Patienten mit

erhöhten Troponin ($> 0,10$ ng / ml), war das Risiko eines kardialen Ereignisses in der Behandlungsgruppe signifikant erhöht (OR = 0,23; $p < 0,002$).

Die Erhöhung des Troponin-I zeigte für den GP-Rezeptorantagonisten Tirofiban einen Voraussagenutzen beim kombinierten Endpunkt aus Tod oder Myokardinfarkt von 20,6 % (relativ 83 %) ⁸⁴.

Bei Anwendung des nicht-zugelassenen GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten Lamifiban ist der Troponin-T-Wert laut der Arbeit von Newby et al. (2001) ⁸⁵ ebenfalls ein Indikator für eine schlechte Prognose, wenngleich sich der Wirknutzen von Lamifiban vor allem auf Troponin-T-positive Personen beschränkt, und nach 30 Tagen nahezu mit den Troponin-T-Negativen übereinstimmt.

4.4.2.3.2 Prognostische Bedeutung von erhöhten CK-MB-Niveaus

Die biochemische Früherkennung einer Verletzung des Myokards korreliert mit dem Sterblichkeitsrisiko bei Patienten mit ACS. Zu diesen biochemischen Markern gehört vor allem auch die Kreatinkinase-Fraktion CK-MB.

Alexander et al. untersuchten das Verhältnis zwischen maximaler CK-MB und der Mortalität nach 30 Tagen bzw. 6 Monaten bei 9.529 Patienten mit Nicht-ST-Streckenhebungs-Koronarsyndromen ⁸⁶. Die Autoren fanden einen direkten bzw. linearen Zusammenhang zwischen der 30 Tage und 6-Monats-Mortalität und den Spitzenwerten des CK-MB-Niveaus ($P < 0,001$ Trend). Selbst geringfügige Erhöhungen des Isoenzym im Vergleich zum Normalwert waren prognostisch bedeutsam.

4.4.2.3.3 Prognosewert einer ST-Streckensenkung bei ACS

Das Basis-EKG liefert wichtige Hinweise und eine Abschätzung der Prognose bei Patienten mit ACS. Der häufigste unerwünschte EKG-Marker ist das Vorliegen einer ST-Streckensenkung.

Die Beziehung zwischen verschiedenen Ergebnissen des EKG und den klinischen Ereignissen wurden im GUSTO-IIb-Versuch (Global Use of Strategies To Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndrome) untersucht. Darin wurde retrospektiv untersucht, ob bestimmte EKG-Formen einen Prognosewert für Tod oder MI bei 12.142 Patienten erkennen ließen. Bei Patienten mit beschriebenen Symptomen einer kardialen Ischämie konnte das bestätigende EKG (innerhalb von 12 Stunden nach Aufnahme) nachweisen, dass die 30 Tage Inzidenz von Tod oder MI 5,5 % bei T-Wellen-Inversion, 9,4 % bei ST-Streckenhebung, 10,5 % bei ST-Streckensenkung und 12,4 % bei Patienten mit sowohl ST-Streckenhebung als auch ST-Streckensenkung ($p < 0,0001$) betrug ⁸⁷. Das EKG ermöglicht daher auch die Vornahme einer Risikostratifizierung bei ACS.

Eine prospektive Analyse der Bedeutung von EKG-Veränderungen bei 1.899 Patienten mit UA oder NQMI hat gezeigt, dass die Mortalität nach 90 Tagen am höchsten bei Patienten mit ST-Streckensenkung ($> 0,1$ mV), und am geringsten bei Vorliegen keiner EKG-Veränderungen war ⁸⁸. Die Spezifität der ST-Streckensenkung für den AMI war relativ hoch. In einer weiteren Studie zeigte das EKG eine 42-prozentige Sensitivität und eine 80-prozentige Spezifität für die Diagnose AMI bei Vorliegen einer ST-Streckensenkung. Ein Vorliegen einer ST-Streckensenkung im Ausmaß von mehr als 0,3 mV war hoch spezifisch für den AMI mit einer Spezifität von 97 % ⁸⁹.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass EKG-Abweichungen von mehr als einem Millimeter ein Hochrisikomarker für unerwünschte kardiale Ereignisse darstellt und einen Hinweis für

eine schnelle invasive Therapie unter Einschluss von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten bedeutet.

4.4.2.3.4 Bedeutung einer vorzeitigen Behandlung mit Acetylsalicylsäure

Die Beziehung zwischen einer vorangegangenen ASS-Therapie und dem Effekt des GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten Eptifibatide wurde im PURSUIT-Versuch¹⁴ untersucht. Bei den 10.948 Patienten erhielten nahezu zwei Drittel eine vorangegangene ASS-Therapie. Eine 25 % höhere Ereignisrate (Tod oder MI) wurde im Placebo-Arm dieser Untersuchung festgestellt, wobei auch in dieser Gruppe die Patienten vorher mit ASS behandelt wurden (17,3 % mit ASS im Vergleich zu 12,9 % ohne ASS). Dieses Risiko konnte durch die Anwendung eines GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten gesenkt werden⁹¹.

4.4.2.3.5 C-Reaktives Protein und Troponin

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein Reaktant der akuten Phase, das für Patienten bei instabilen ischämischen Syndromen Relevanz besitzt. Der Voraussagewert von Troponin-T im Vergleich zu CRP wurde bei Patienten mit UA oder Non-Q-Wellen-Infarkt in der TIMI-IIa-Studie untersucht^{92,93}.

Beide Marker wurden bei 432 Patienten nach Auftreten der Symptome für zumindest sechs Stunden gemessen. Nahezu 20 % der Patienten mit negativem Troponin-T hatten einen erhöhten CRP-Wert (> 1,55), was dem 99-igsten Percentil der Normalbevölkerung entsprechen soll.

Darüber hinaus haben Studien gezeigt, dass ein erhöhter CRP-Wert mittels GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten unterdrückt werden kann (Tirofiban). ASS allein konnte diese Senkung bei Patienten mit UA oder NQMI erzielen. In der PRISM-PLUS-Studie⁹⁴ wurde CRP am Anfang der Behandlung, nach 6 Stunden, 24 Stunden und am Behandlungsende gemessen (nach ca. 72 Stunden) sowie 24 Stunden nach diesem Zeitpunkt. Die Werte für CRP stiegen kontinuierlich nach dem Eintreten einer UA/NQWMI. Der mittlere CRP-Level war signifikant geringer bei Patienten, die mit GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (Tirofiban) behandelt wurden (15,9 Tirofiban plus Heparin vs. 31,8 bei alleiniger Heparin-Verabreichung) zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Ende der medikamentösen Therapie (p = 0,0007).

4.4.2.3.6 Geschlechtsunterschiede und frühe Mortalität nach Myokardinfarkt

Die Letalität nach MI ist bei Frauen gegenüber Männern bis zum ungefähren Alter von 75 Jahren höher⁹⁵. Das höhere Sterberisiko bei jungen Frauen kann gegenwärtig nur teilweise aufgrund anamnestischer Feststellungen auf eine geringere Inanspruchnahme von medizinischen Hilfsmaßnahmen⁹⁶ und mögliche klinische Charakteristika erklärt werden.

Analysen des US-amerikanischen nationalen Registers für MI (das 384.878 Patienten umfasste) lassen erkennen, dass bei Patienten, die jünger als 50 Jahre sind, das weibliche Sterblichkeitsrisiko aufgrund MI mehr als doppelt so hoch ist wie bei Männern.

4.4.2.3.7 Einfluss des Alters auf die Mortalität und Myokardinfarkt bei ACS

Das Alter ist ein hochrelevanter Einflussfaktor auf die Prognose zu jedem Zeitpunkt der Entwicklung eines ACS. Patienten, die älter als 75 Jahre sind haben eine dreifache Erhöhung der Inzidenz von Tod oder MI über sechs Wochen nach dem Auftreten einer UA oder eines NQMI⁹⁷.

4.5 Diskussion

4.5.1 Diskussion der methodischen Qualität der Studien

Insgesamt kann die Qualität der verwendeten Studien als sehr gut bezeichnet werden. Folgende Kriterien wurden beachtet:

- Präzision der Angabe der Einschluss- und Ausschlusskriterien von Patienten (die Einschlusskriterien der Patienten waren in den verwendeten Studien sehr detailliert und genau angegeben).
- Behandlungsdetails (Angabe der genauen Dosis des jeweiligen GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten), Komedikation, Dauer, Darreichungsform, wurden ebenfalls sehr detailliert angegeben.
- Umgang mit fehlenden Werten: durchwegs keine Angaben in den Studien. Durch die Wahl professioneller Statistiksoftware kann jedoch von einem sachgerechten Umgang mit fehlenden Werten ausgegangen werden.
- Interpretation in Zusammenhang mit ähnlichen Studien: Bei sämtlichen Arbeiten wurde eine Einbettung der Ergebnisse aus den gefundenen Erkenntnissen bereits abgeschlossener Studien vorgenommen.
- Generalisierungsanspruch, Limitierungen der Aussagekraft: Ein Großteil der Arbeiten tendierte zu allgemein gehaltenen Verallgemeinerungen, ohne auf die teils sehr restriktiven Ein- und Ausschlusskriterien Bezug zu nehmen. Die Einschätzung, ob es sich um „Niedrig-“, oder „Hochrisikokollektive“ handelte war in keinem Fall angegeben und musste aus den Patientencharakteristika abgeleitet werden.
- Umgang mit Patienten ohne weiterer Verlaufskontrolle (lost for follow up): Die quantitative Angabe der Lost-To-Follow-Up-Fälle wurde durchwegs vorgenommen, die präzise Weiterbehandlung wurde in aller Regel nicht angegeben, die gewählten statistischen Analysemethoden waren jedoch durchaus geeignet, solch zensierte Daten sachgerecht zu berücksichtigen.

4.5.2 Diskussion der Ergebnisse der Studien

4.5.2.1 Diskussion der Ergebnisse zur Wirksamkeit der Rezeptorantagonisten

4.5.2.1.1 Diskussion zu den Ergebnissen der Studien zu Abciximab

4.5.2.1.1.1 Ad. ADMIRAL

Abciximab ist bei Anwendung vor Katheterisierung und primärem Stenting bei AMI (STEMI) dem Placebo überlegen. Leichte Blutungen (entsprechend TIMI-Klassifikation) waren um mehr als das dreifache (RR 3,65) signifikant erhöht, schwere Blutungen jedoch nicht.

Diese Resultate müssen erstens aufgrund ihrer relativen Deutlichkeit und andererseits aufgrund der relativ kleinen Stichprobengröße trotz signifikanter Verbesserungen als überraschend bezeichnet werden. Es handelt sich um eine sehr aktuelle Arbeit, bei der erstmals die erfolgreiche Anwendung von GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten bei primärer Revaskularisation eines STEMI und primärem Stenting belegt wurde. Es wird auch daraus gefolgert, dass bei ST-Streckenhebungsinfarkten aggressiv und rasch ein Stenting, mit Gabe von Rezeptorantagonisten und der Komedikation ASS zu verbesserten Ergebnisparametern führt.

4.5.2.1.1.2 Ad. CADILLAC

Die Studie konzentriert sich neben der wahlweisen Verabreichung von Abciximab vor allem auf den Vergleich von PTCA und Stenting. Wird jedoch versucht die Fragestellung der Wirkung von Abciximab daraus zu isolieren, fällt sowohl nach 30 Tagen als auch nach 6 Monaten auf, dass die kombinierten Endpunkt durch die Gabe von Abciximab verbessert werden konnte. Diese Verbesserung fällt bei der Betrachtung der Ergebnisse nach 30 Tagen in erster Linie bei jenen Patienten auf, die PTCA erhielten. Bei Stenting konnte keine signifikante Verbesserung erzielt werden. Der kombinierte Endpunkt erwies sich ausschließlich aufgrund der Senkung der TVR als signifikant.

Nach 6 Monaten zeigte sich ein vergleichbares Bild. Der kombinierte Endpunkt war jeweils bei Gabe von Abciximab im Vergleich zur Gruppe ohne Abciximab verbessert, auch hier erwies sich der Effekt bei PTCA-Patienten als deutlicher gegenüber den Stenting-Patienten. Auch hier kommt das signifikante Ergebnis ausschließlich durch den Endpunkt TVR zustande.

4.5.2.1.1.3 Ad. CAPTURE

Bei Patienten mit UA reduzierte Abciximab vor, während und nach PTCA signifikant das Risiko von thrombotischen Komplikationen, im Speziellen MI/Tod, gegenüber Placebo.

Jedoch wies Abciximab eine doppelt so hohe und signifikante schwere Blutungsinzidenz (Major bleeding) auf (1,9 % Placebo vs. 3,8 % Abciximab, $p = 0,043$). Auch bei leichten Blutungen (Minor bleeding) war das Risiko signifikant erhöht (2,9 % Placebo vs. 4,8 % Abciximab, $p = 0,008$). Als Ursache der Blutungskomplikationen könnte jedoch die Verwendung von unfraktioniertem Heparin in hohen Dosen anzusehen sein, da diese in den folgenden Studien mit niedriger Dosierung (und geringeren Komplikationsraten) angewendet wurde.

4.5.2.1.1.4 Ad. EPIC

Patienten mit Koronarinterventionen wiesen sowohl nach 30 Tagen, als auch nach 6 Monaten in der Behandlungsgruppe mit Abciximab eine signifikant reduzierte Häufigkeit von koronaren Ereignissen auf, im Vergleich mit Placebo. Die Verabreichung eines Bolus und einer anschließenden Dauerinfusion zur Erhaltung des Wirkstoffspiegels erschien der alleinigen Bolusgabe überlegen. Aus der Perspektive der Anzahl der zu behandelnden Patienten kann nur die Verabreichung eines Bolus mit einer anschließenden Erhaltungsinfusion gerechtfertigt werden.

4.5.2.1.1.5 Ad. EPILOG

Die Häufigkeit des kombinierten Endpunkts sowie des MI allein unterschied sich hoch signifikant zwischen der Abciximab- und der Placebo-Gruppe, jedoch nicht hinsichtlich der unterschiedlichen Dosierung der Komedikation Heparin.

Aufbauend auf der EPIC-Studie wird mit dieser Studie aufgezeigt, dass die Komedikation Heparin auch für die Anwendung des GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten in ihrer Dosis beachtet werden muss. Die Überlegenheit der Wirksubstanz gegenüber Placebo konnte für sämtliche klinisch relevanten Outcomeparameter bis zu einem Jahr belegt werden. Aufgrund der überzeugenden Ergebnisse wurde nach etwas mehr als der Hälfte der beabsichtigten Patientenzahl der Versuch abgebrochen. Die geringe Heparindosierung erscheint gegenüber der Standarddosierung nur tendenziell überlegen zu sein, dies ist statistisch jedoch nicht gesichert.

Diese Studie belegt, dass die Nebenwirkungsraten (Blutungsrisiko) auch in engem Zusammenhang mit den Begleittherapien (Heparinisierung) stehen. Hier war die Nebenwirkungsrate bei niedriger Heparindosierung deutlich geringer als unter der normalen Heparindosierung.

4.5.2.1.1.6 Ad. EPISTENT

Die Verwendung von Abciximab verbesserte die Sicherheit bei koronarem Stenting. PTCA unter Anwendung von Abciximab war ebenfalls sicherer und lieferte bessere klinische Ergebnisse als Stent ohne GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten-Anwendung. Auch die Kombination von Stents mit Abciximab führte im Verhältnis zur alleinigen Verwendung der Komedikation ASS und Ticlopidin zu einer hoch signifikanten Reduktion der Mortalität und der primären Endpunkte bis zu einem Jahr.

Abciximab kann aufgrund dieser Studie als wirksames Begleitmedikament zur Setzung von Stents betrachtet werden.

4.5.2.1.1.7 Ad. ERASER

Die ERASER-Studie ist im Verhältnis zu vergleichbaren Studien mit 215 (225 Intention to treat) Studienteilnehmern sehr klein. Die Ereignisraten der seltenen Ereignisse unterliegen daher einem stärkeren Zufallseffekt, so ist im Rahmen der gesamten Studie kein einziger Patient verstorben. Interpretiert werden hier nur die Ergebnisse aufgrund der „Intention to treat“ Analyse. Die Studie kombiniert durch die zwei Versuchsgruppen einen Dosisfindungsaspekt und einen Aspekt der Wirksamkeitsanalyse.

Grundsätzlich ist bei dem kombinierten Endpunkt (sekundärer Endpunkt) sowohl bis zur Spitalsentlassung als auch nach sechs Monaten die Anwendung von Abciximab jener der reinen Placeboanwendung überlegen. Bei genauer Betrachtung der Dosierung werden eine 12- und 24-Stunden-Infusion einander gegenübergestellt, wobei für den kombinierten Endpunkt die 12-Stunden-Infusion jener der größeren Dosierung deutlich überlegen scheint. Zusätzlich tritt der unerwartete Fall auf, dass die höhere Dosierung ein geringeres Ausmaß an schweren Blutungen bei kurzzeitiger Betrachtung (bis zur Entlassung) aufweist, was sonst eine der Hauptkomplikationen darstellt. Auch scheint die höhere Dosierung tendenziell mit einem vermehrten Auftreten eines MI in Zusammenhang zu stehen.

Die Studie zeigte, dass Abciximab das neointimale Volumen (Primärer Endpunkt) nach Stenting nicht reduziert, obwohl entweder das gleiche Dosierungsprotokoll, oder eine längere Dauer der Infusion als in der EPIC-Studie verwendet wurde, in welcher Abciximab erfolgreich Revaskularisationen unterstützt hat.

4.5.2.1.1.8 Ad. GUSTO IV

Diese Studie steht in Kontrast zu einer Reihe anderer Studien, da kein den üblichen klinischen Endpunkten zurechenbarer Wirkeffekt nachgewiesen werden konnte. Der eine oder andere singuläre Parameter zu entweder 48 Stunden oder 7 Tagen oder 30 Tagen lässt eine tendenzielle Richtung erkennen, diese war aber in der Regel nicht positiv für den GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten. Signifikant erhöht waren hingegen die unerwünschten Nebenwirkungen wie schwere Blutungen.

Die Autoren geben zu, die Ursachen dieser unerwartbaren Ergebnisse nicht zu verstehen. Einer Spekulation, der zufolge die Dosierungen nicht angepasst gewesen wären, kann entgegengehalten werden, dass in dieser Studie für diesen Rezeptorantagonisten eine bei anderen ACS-Studien übliche Dosis zur Anwendung kam. Auffallend ist vielmehr hingegen, dass im Design

der Studie wesentliche Unterschiede zu anderen bestehen. Zunächst handelt es sich um keine „Intention to Treat“ Analyse. Desweiteren wurden sämtliche Personen ausgeschlossen, die auch nur annähernd ein erhöhtes Komplikationsrisiko oder behandlungerschwerende Charakteristika aufwiesen. Es handelt sich um eine „Low Risk“ Patientengruppe, wobei dem nur das Kriterium der Troponin-Positivität entgegensteht. Daraus kann geschlossen werden, dass die unkritische Anwendung bei Niedrigrisikopatienten keinen therapeutischen Nutzen erzielen kann, und möglicherweise eine Risikoabhängigkeit bei der Patientenselektion vorliegt.

Dies legt die Vermutung nahe, dass bei Niedrigrisikopatienten, bei denen keine PCI geplant ist, für GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten (oder möglicherweise nur Abciximab) kein positiver Wirkeffekt besteht. Darüber hinaus (und dies ist durchaus in Widerspruch zu anderen Studien) war kein positiver Nutzen bei der Troponin-positiven Subgruppe erkennbar.

Anhand später durchgeführter Analysen (Effizienz der Rezeptorbindung) konnte festgestellt werden, dass die Frage der Erhaltung des Wirkstoffspiegels entscheidend sein könnte und daher die verwendeten Dosierungen noch genaueren Analysen zugeführt werden müssten.

4.5.2.1.1.9 Ad. GUSTO V

Zu keinem der Zeitpunkte (24 Stunden, 7 Tage, 30 Tage) konnte ein signifikanter Unterschied in der Mortalität festgestellt werden, was als primärer Endpunkt vorgesehen war. Auch in Form des relativen Risikos, aus der Perspektive der Non-Inferiorität erwies sich der GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonist als nicht schlechter und nicht besser als Reteplase.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen ergab sich ein unterschiedliches Bild. Während sich sämtliche Formen des Schlaganfalls nicht zwischen den Gruppen unterscheiden, die Reinfarkthäufigkeit sich für Abciximab signifikant verbessert hat, haben sich schwere und leichte Blutungen und Transfusionsbedarf unter diesem Medikament jeweils signifikant erhöht. Es lässt sich insgesamt erkennen, dass einer nicht reduzierten Mortalität jedoch eine reduzierte Morbidität (erkennbar an Revaskularisationserfordernissen) gegenübersteht. Jedoch ist einerseits Morbidität hier nicht mit anderen Studien vergleichbar definiert, andererseits teilweise nicht signifikant, jedoch tendenziell erkennbar.

Die nicht signifikante um 0,3 % reduzierte Mortalität nach 30 Tagen zeigt, wie auch in anderen Studien, dass der isolierte Endpunkt Mortalität aufgrund der Vielfältigkeit der Einflussfaktoren in seiner Validität eingeschränkt ist. Die meisten Studien verwenden deshalb kombinierte Endpunkte mit höherer und trennschärferer Ereignisrate.

Sekundäre Endpunkte sind isolierte Ereignisse, wobei die beiden Komplikationen Reinfarkt und wiederkehrende Ischämie signifikant zugunsten Abciximab waren. Aus diesem Grund wurde auf die Ermittlung weiterer abgeleiteter Maße verzichtet. Die Reduktion ischämischer Ereignisse bzw. Reinfarkte ist jedoch statistisch signifikant, was sich positiv auf die mittelfristige Mortalität auswirken könnte.

4.5.2.1.1.10 Ad. NEUMANN (ISAR II)

Die Stichprobengröße dieser Studie (n = 401) zielte auf die Entdeckung einer 25-prozentigen Reduktion der wesentlichen Outcomeparameter bei einem Signifikanzniveau von 0,05 und einem Fehler zweiter Art von maximal 20 %. Folglich war die statistische Macht der Auswertungsverfahren relativ gering im Verhältnis zu anderen (ungleich größeren) Studien.

Das relative Risiko von 0,47 war mit einer relativen Risikoreduktion von 53 % gegenüber der Standardtherapie signifikant. Auch der Tod als alleiniges Outcomekriterium erreichte eine 56-

prozentige relative Risikosenkung, wenngleich diese aufgrund der relativ geringen Stichprobengröße nicht die statistische Signifikanz erreichte. Revaskularisationsmaßnahmen waren ebenfalls relativ gesenkt, PTCA 45 %, CABG 33 %, beides nicht signifikant. Der relativen Risikoreduktion von 53 % des kardiologischen Ereignisses jeder Art entsprach eine absolute Reduktion von 5,5 % innerhalb der ersten 30 Tage. Die zentrale Studienfrage, der nachhaltige Nutzen von Abciximab zur Verhinderung einer Restenose konnte nicht belegt werden, da sich danach keine signifikanten Unterschiede mehr gezeigt haben. Daraus muss gefolgert werden, dass Abciximab nach Stenting aufgrund eines MIs nur einen kurzfristig protektiven Effekt aufweist. Dieses nicht signifikante Ergebnis bedeutet aber gleichzeitig eine sich trotzdem vergrößernde absolute Risikoreduktion von 5,5 % nach einem Monat auf 5,7 % nach einem Jahr.

Die geringe Macht der Verfahren der Überlebensdauer-Schätzung könnten als der Hauptgrund für die Nicht-Signifikanz angesehen werden.

4.5.2.1.1.11 Ad. RAPPORT

Nach sieben Tagen betrug die absolute Risikodifferenz des kombinierten Ereignisparameters Tod (jeder Ursache), Reinfarkt, wiederholte Revaskularisation 6,6 % ($p = 0,003$), nach 30 Tagen 5,4 %. Dieser Effekt konnte nach sechs Monaten nicht bestätigt werden (28,1 % bei Placebo vs. 28,2 % bei Abciximab; $p = 0,90$). Bei rund 80 Tagen kehrte sich der positive Wirkeffekt in einen negativen um, jedoch statistisch nicht signifikant.

Abciximab wies bei primärer PTCA beim AMI (STEMI) einen signifikanten Nutzen hinsichtlich wesentlicher ischämischer Ereignisse in der akuten Phase auf. Ebenfalls signifikant reduziert waren bei isolierter Betrachtung dringende Revaskularisationen (7 Tage: Risikoreduktion um 78 %, $p = 0,01$; 30 Tage: Risikoreduktion 76 %, $p = 0,006$, 6 Monate: Risikoreduktion 64 %, $p = 0,01$). Tod bzw. Reinfarkt waren bei keinem der Zeitpunkte signifikant reduziert, wobei nur bis zum 7. Tag eine tendenzielle Risikoreduktion erkennbar war. Die Blutungen (Major Bleeding) waren signifikant erhöht (16,6 vs. 9,5 % Placebo, $p = 0,02$), was auch mit der früher üblichen Hochdosierung von Heparin in Zusammenhang gebracht wurde.

Aufgrund der relativ geringen Gruppengrößen (242 vs. 241 Personen) muss die Studie hinsichtlich ihrer Aussagekraft als eingeschränkt angesehen werden.

4.5.2.1.1.12 Ad. SPEED

Die Kombination von Halbdosis Reteplase mit Volldosis Abciximab-Behandlung beim AMI erwies sich als geringfügig überlegen gegenüber der Standarddosis Reteplase.

Die Flussrate verbesserte sich nach einer Stunde von 45 % (nach Reteplase allein) auf 63 % (nach Kombinationstherapie Halbdosis Reteplase plus Volldosis Abciximab), nach Verabreichung eines Reteplase-Bolus. Die üblichen Outcomeparameter betragen nach 30 Tagen 11,0 % nur bei Reteplase, sowie 6,1 % bei zusätzlicher Gabe von Abciximab, was aufgrund der geringen Anzahl der Patienten nicht statistisch signifikant war.

Die kombinierten Endpunkte verbesserten sich durch die Anwendung von Abciximab deutlich. Bei kutem Myokardinfarkt (STEMI) war die Senkung unerwünschter kardialer Ereignisse bei Volldosis Abciximab sowie bei Heparin und Reteplase Komedikation einer alleinigen Reteplasebehandlung überlegen, wenngleich dieses Ergebnis statistisch nicht signifikant war.

4.5.2.1.1.13 Ad. STOP AMI

Nach sechs Monaten war die Inzidenz des kombinierten Endpunktes aus Tod, Reinfarkt oder Schlaganfall 8,5 % in der Stent-Gruppe, verglichen mit 23,2 % in der Alteplase-Gruppe ($p = 0,02$).

Die Ergebnisse zeigen, dass bei Patienten mit akutem STEMI primäres Stenting kombiniert mit Abciximab zu einem signifikant größeren Ausmaß von Myokardsalvage führt als eine Fibrinolyse mit beschleunigter Infusion von Alteplase. Obwohl die Basischarakteristika in beiden Gruppen ähnlich waren, zeigten die Patienten mit vorgenommenem Stenting eine kleinere Infarktgröße und ein geringeres Risiko an wesentlichen klinischen Nebenwirkungen in den ersten sechs Monaten nach der Primärtherapie auf.

Der Salvage-Index war in der Stent-Gruppe hoch signifikant erhöht (0,57 Stent vs. 0,26 Alteplase, $p < 0,001$). Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (STEMI) führte das primäre Stenting durch die Anwendung von Abciximab zu einem besseren klinischen Ergebnis als mit einer Fibrinolyse-Therapie. Der absolute Risikounterschied vergrößerte sich kontinuierlich vom ersten Tag bis zum 120. Tag und blieb danach konstant bei 14,7 %.

4.5.2.1.1.14 Ad. TIMI 14

Abciximab verbesserte die Rate und das Ausmaß der Thrombolyse und ergab frühzeitige signifikante Steigerungen im TIMI-3-Fluss in der Bedingung mit der halben Dosis Alteplase. Die Verbesserung der Reperfusion mit Alteplase erfolgte ohne eine Steigerung schwerer Blutungen. Die Ergebnisse im TIMI-3-Fluss bei Anwendung von Abciximab in der Bedingung mit Streptokinase waren nicht besser als unter Alteplase alleine, bei gleichzeitig erhöhtem Blutungsrisiko.

Da diese Studie vor allem der Suche nach der geeigneten Komedikation gewidmet war, wurde auf andere als die üblichen klinischen Endpunkte zurückgegriffen. Daher sind die Ergebnisse nicht vergleichbar.

4.5.2.1.2 Diskussion zu den Ergebnissen der Studien zu Tirofiban

4.5.2.1.2.1 Ad. PRISM

Nach 48 Stunden waren die Häufigkeiten des kombinierten Endpunktes in der Tirofiban-Gruppe im Verhältnis zur Heparin-Gruppe signifikant gesenkt ($p = 0,01$). Nach 7 bzw. 30 Tagen ergaben sich mit Ausnahme einer signifikanten Reduktion der Mortalität keine weiteren klinisch relevanten Verbesserungen. Die Mortalitätsreduktion nach 30 Tagen bei gleichzeitiger Nichtreduktion der klinisch relevanten Parameter ist ein unerklärbarer Effekt.

Nebenwirkungen: Die Hauptkomplikationen wie Blutungen (Major und Minor) entsprechend TIMI-Definition unterschieden sich nicht signifikant.

Eine nachträglich durchgeführte Risikofaktorenanalyse mit diesem Datensatz bestätigte erhöhte Troponin-T und Troponin-I-Werte als mögliche Prädiktoren für ein Hochrisikokollektiv bei ACS. Patienten mit erhöhten Troponin-Werten seien daher als Hochrisikopatienten zu klassifizieren und mit Tirofiban könnte ein signifikanter therapeutischer Effekt erzielt werden⁵⁵. In dieser Studie ist hervorzuheben, dass die für die Beurteilung mitentscheidende Frage in Form der Intervention (Revaskularisation) zurückgestellt wurde, bis die Studienmedikation nach 48 Stunden abgesetzt wurde.

4.5.2.1.2.2 Ad. PRISM PLUS

Der Studienarm mit Tirofiban allein wurde wegen erhöhter Sterblichkeit nach 7 Tagen vorzeitig abgebrochen (4,6 % gegenüber 1,1 % bei den nur mit Heparin behandelten Patienten). Den kombinierten primären Endpunkt am Tag 7 erreichten weniger Patienten, die mit Tirofiban + Heparin, als die nur mit Heparin behandelt wurden (12,9 % gegenüber 17,9 % – Risikoverhältnis 0,68, 95 % Konfidenzintervall 0,53 - 0,88, $p = 0,004$). Die erhöhte beobachtete Mortalität in diesem abgebrochenen Studienarm war aufgrund der geringen Ereignisrate möglicherweise zufallsbedingt. In dieser Studie zeigten sich auffällige Nebenwirkungen (vor allem Blutungen), diese waren in der Kombinations-Therapiegruppe erhöht (1,3 % bei Heparin gegenüber 3,5 % mit Tirofiban plus Heparin; $p = 0,004$).

Daraus ist zu folgern, dass bei gleichzeitiger Gabe von Heparin und ASS der GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonist Tirofiban bei Patienten mit UA sowie **Nicht-Q-Wellen-Myokardinfarkt** zu einer geringeren Inzidenz an ischämischen Ereignissen führte, als bei Patienten die nur mit Heparin und ASS behandelt wurden.

Die Inzidenz des kombinierten Endpunktes war sowohl nach 30 Tagen als auch nach 6 Monaten in der Tirofiban-plus-Heparin-Gruppe niedriger als in der nur mit Heparin behandelten Gruppe. Schwere Blutungen traten nicht signifikant häufig auf. Die Wirksamkeit für Patienten mit UA konnte nachhaltig eindeutig belegt werden.

4.5.2.1.2.3 Kritische Betrachtungen der Kombination der Prism und Prism-Plus Studie

Oftmals wurde ein direkter metaanalytischer Vergleich zwischen der PRISM- und der PRISM-PLUS-Studie vorgenommen, da die gleiche Wirksubstanz angewendet wurde und Folgefragen beantwortet werden sollten. Dabei ist festzuhalten, dass diese beiden Studien sich in wesentlichen Charakteristika voneinander unterscheiden, z.B. war die Inzidenz einer ST-Streckensenkung im EKG zum Zeitpunkt der Randomisierung 58,5 % in der PRISM-PLUS-Studie vs. 31,5 % in der PRISM-Studie. Zusätzlich bekamen rund 70 % der Patienten der PRISM-PLUS Studie zum Zeitpunkt der Randomisierung intravenöses Heparin. In der PRISM-PLUS Studie wurden Patienten innerhalb von 12 Stunden nach der qualifizierenden Schmerzperiode oder ischämischen EKG-Veränderungen aufgenommen während in der PRISM-Studie diese innerhalb von 24 Stunden erfolgte. Die Einschlusskriterien der PRISM-PLUS-Studie zeigen ein klinisch schwereres Bild der UA als die der PRISM-Studie. Obwohl die Dosis von Tirofiban ohne Heparin in beiden Studien gleich war wurde Tirofiban in der PRISM-PLUS Studie länger verabreicht und auch den Patienten weiter verabreicht, die sich einer Angiographie oder koronaren Eingriffen unterziehen mussten. Tirofiban wurde in der PRISM-Studie über einen festgelegten Zeitraum von 48 Stunden infundiert und während Interventionen pausiert.

Bezüglich der Frage der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse der PRISM-Studie war die Rolle der Komedikation möglicherweise ausschlaggebend. Während die PRISM-Studie belegt, dass die alleinige Anwendung von Tirofiban eine signifikante Senkung der kombinierten Endpunkte kurz nach Intervention erzielte (48 Stunden), so ist gerade die Tirofiban-Monotherapie jener Arm in der PRISM-PLUS-Studie, der aufgrund erhöhter Komplikationen und Mortalität vorzeitig abgebrochen werden musste. Darüber hinaus war bei der PRISM-PLUS-Studie die signifikante Senkung und eine Verstärkung der absoluten Risikoreduktion der kombinierten Endpunkte nicht unmittelbar nach Intervention, sondern danach (7 Tage und danach, auch nach 30 Tagen) zu beobachten.

Sowohl in der PRISM- als auch der PRISM-PLUS-Studie wurde eine Dosis Tirofiban angewendet, die im Vergleich zu den Dosierungen der nachfolgenden Studien und der gegenwärtig zugelassenen Dosis um 50 % erhöht war.

4.5.2.1.2.4 Ad. RESTORE

Nach zwei Tagen war die stärkste Verbesserung der Behandlung mit Tirofiban zur Reduktion des kombinierten Endpunktes zu beobachten. Auch nach sieben Tagen war die Verbesserung durch Tirofiban gegenüber Placebo signifikant. Dieser Effekt schwächt sich bis zum siebenten Tag kontinuierlich ab um bis zum 30 Tag nicht signifikant zu verbleiben.

Der kurzfristige Nutzen war vor allem auf eine signifikante Reduktion der wiederholten PTCA bzw. auf die reduzierte MI Inzidenz zurückzuführen. Die absolute Risikodifferenz verkleinert sich bis zum 30. Tag auf 1,9 % beim kombinierten Endpunkt. Einer der Gründe für die nicht nachhaltige signifikante Reduktion des kombinierten Endpunktes könnte auch darin liegen, dass - wie die Autoren vermuten - die Studie als „Nicht-Inferioritäts-Studie“ gegenüber dem Placebo ausgelegt war, nicht jedoch als „Superioritäts-Studie“.

Bei Interpretationen dieser Resultate in Zusammenhang mit ähnlichen Studien anderer Wirksubstanzen ist die biologische Halbwertszeit der Substanzen, die Reversibilität bzw. die gesamte Pharmakokinetik von Relevanz. Schwere Blutungen traten in der Versuchsgruppe um 1,6 % häufiger auf, was jedoch nicht signifikant war. „Major Bleeding“ nach den TIMI-Kriterien traten 0,3 % häufiger auf, ebenfalls nicht signifikant. Daraus ist zu schließen, dass Tirofiban bei Personen mit geplanter Koronarangioplastie frühe unerwünschte ischämische Ereignisse bis zum siebenten Tag signifikant und erfolgreich reduziert.

4.5.2.1.2.5 Ad. TACTICS TIMI 18

Bei Patienten mit UA oder MI ohne ST-Streckenhebung ist die frühzeitige invasive Strategie kombiniert mit dem GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonist Tirofiban aufgrund der signifikanten Reduktion von definierten unerwünschten klinischen Ereignissen der konservativen Therapie überlegen. Diese in ihrem Ausmaß relativ deutlichen Unterschiede sind bei sämtlichen klinischen Parametern (Tod, MI, Rehospitalisierung wegen ACS) nach sowohl 30 Tagen, als auch nach 6 Monaten gegeben.

Eine Substudie dazu bestätigt Troponin-T als einen möglichen Risikoprädiktor, bei dessen Positivität die frühzeitige invasive Strategie (mit Tirofiban) der konservativen überlegen ist. Die Mortalität war zu keinem der Zeitpunkte signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen⁵⁶.

4.5.2.1.2.6 Ad. TARGET

Die Studie war als einzige Vergleichsstudie zweier GP-IIb / IIIa-Antagonisten (Abciximab und Tirofiban) angelegt.

In der Subgruppenanalyse war ein Vorteil für Abciximab nur bei ACS vorhanden (dabei signifikant), altersunabhängig, jedoch größtenteils auf die nicht-US-amerikanischen Zentren beschränkt. Diese regionale Unterschiedlichkeit führte zu vielen Spekulationen über die Gründe.

Abciximab war hinsichtlich des kombinierten 30-Tage-Endpunkts als Begleittherapie bei koronarem Stenting besser als Tirofiban. Der Vorteil begann nach acht Stunden – möglicherweise spielte ein Effekt von Abciximab außerhalb seiner Plättchenwirkung eine Rolle. Weitere Evaluationsstudien (nach sechs Monaten) ließen eine Angleichung der Ergebnisse (wechselseitige „Non-Inferiorität“) erkennen.

Bei der Wirksubstanz Tirofiban war eine unübliche Dosierung erkennbar, da sie (nach Kontrollrechnungen) 50 % höher als die gegenwärtig empfohlene Dosis liegen dürfte. Tirofiban wird darüber hinaus im allgemeinen nicht in Form eines Bolus dargereicht, sondern in Form einer halbstündigen erhöhten Erstdosierung (Loading Dose). Genau diese Dosierung hat sich in der

RESTORE-Studie als jene herausgestellt, die gegenüber einem Placebo keine nachhaltige Wirksamkeit erzielen konnte. Eine den gegenwärtigen Dosierungsempfehlungen entsprechende Darreichung zöge vermutlich signifikant andere Ergebnisse nach sich. Diese pharmakokinetische und -dynamische Besonderheit könnte möglicherweise ebenfalls interpretationsrelevant sein und würde weiterer Forschung bedürfen.

4.5.2.1.3 Diskussion zu den Ergebnissen der Studien zu Eptifibatide

4.5.2.1.3.1 Ad. ESPRIT

Die Studie zeigte die klinische Wirksamkeit von Eptifibatide bei Stenting anhand klinisch relevanter Parameter.

Der kombinierte Endpunkt aus Tod, MI und Notfallrevaskularisation unterschied sich nach 30 Tagen und auch nach 6 Monaten signifikant zwischen den Behandlungsgruppen (Eptifibatid und Placebo). Bei den Einzelereignissen unterschied sich nur die Häufigkeit des MI signifikant. Die Mortalität war reduziert, aber nicht signifikant. Die Revaskularisationshäufigkeit unterschied sich praktisch nicht. Im Verhältnis zur Placebo-Gruppe war gemessen am kombinierten Endpunkt die Anwendung von Eptifibatide bei Patienten während koronarer Stentimplantation über die gesamte Dauer (bis 6 Monate) überlegen.

Das Studienkollektiv kann vor dem Hintergrund der Ein- und Ausschlusskriterien als „Low-Risk“-Kollektiv betrachtet werden. Aus ethischen Gründen wurde bei Hochrisikopatienten die Behandlung mit einem bereits in Vorstudien als wirksam belegten GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten als vorrangig betrachtet.

Die Dosis war höher als in den bisherigen Studien, die Behandlung mit Ticlopidin oder Clopidogrel war nur am Tage der Intervention untersagt.

4.5.2.1.3.2 Ad. IMPACT II

Die Überlegenheit des GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten Eptifibatide gegenüber Placebo erreichte mit den hier gewählten klinischen Endpunkten statistische Signifikanz. Die 0,5 µg Dosierung scheint der höheren Dosierung überlegen zu sein, wobei sich bei den Nebenwirkungen, vor allem schwere Blutungen, keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Therapiearmen ergaben.

Die Anwendung von Eptifibatide in der geringeren Dosierung (0,5 µg) zeigte sich sowohl nach 24 Stunden als auch nach 30 Tagen gegenüber Placebo signifikant überlegen. Die höhere Dosierung hingegen (0,75 µg) zeigte nach 30 Tagen keinen signifikanten Unterschied zur Placebogruppe.

4.5.2.1.3.3 Ad. PURSUIT

Die absolute Risikoreduktion (des kombinierten Endpunktes) von 1,5 % wurde durch die Anwendung von Eptifibatide gegenüber Placebo bereits relativ rasch (nach rund vier Tagen) erreicht und hielt bis zum 30. Tage an.

Die Analyse der Patienten, die sich einer koronaren Revaskularisation unterzogen muss jedoch mit Vorsicht betrachtet werden, da die Interventionen nach Ermessen der Ärzte vorgenommen wurden und nicht der Randomisierung unterlagen.

Die Anwendung von Eptifibatide war darüber hinaus mit statistisch gesicherten erhöhten Blutungskomplikationen assoziiert. Es gab bedeutsame Geschlechtsunterschiede bei der Wirksamkeit (bei Männern signifikant besser, bei Frauen nicht signifikant und trendmäßig schlechter) als Placebo. Sowohl bei Patienten, die sich einer Bypassoperation unterzogen als auch jenen ohne einer solchen waren die schweren Blutungen sowohl nach der TIMI-Skala (s. „Ergebnisse der Studien, CAPTURE 1993 - 1995“) als auch nach der GUSTO-Skala signifikant erhöht (größtenteils $p < 0,001$), absolute Risikodifferenz bis zu 1,7 %. (GUSTO-Skala: Schwere oder lebensbedrohende Blutung: starke intrakranielle Blutung, oder hämodynamische Blutung, die einen Eingriff erfordert; mäßige Blutung: Blutung, die eine Bluttransfusion erfordert, ohne hämodynamische Komplikation.)

Bei Patienten mit ACS ohne persistierende ST-Streckenhebung führte die Hemmung der Thrombozytenaggregation mit Eptifibatide zu einer Reduktion der Inzidenz des kombinierten Endpunktes nach 96 Stunden, 7 Tagen und auch 30 Tagen. Besonders deutlich profitierten jene Patienten, die sich binnen 72 Stunden nach Randomisierung einer perkutanen Revaskularisation unterzogen. Bei diesen Patienten war jedoch nur ein deutlicher kurzfristiger Effekt erkennbar, 96 Stunden, 7 Tage und 30 Tage-Ergebnisse zeigten keine statistisch signifikante, dem Placebo überlegene Wirkung des GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten.

Bei Teilanalysen mit eindeutigen Kriterien ergaben sich eine Reihe von unerklärlichen Phänomenen. In der Wirksamkeit war ein deutlicher Geschlechterunterschied gegeben (Männer signifikante erwünschte Wirkung, bei Frauen erschien, obwohl nicht signifikant das Placebo überlegen zu sein).

Es profitierten nur Patienten aus Nordamerika, nicht jedoch Patienten aus Westeuropa. Bei Patienten aus Osteuropa oder Lateinamerika war das Placebo besser als die GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonist (statistisch jedoch nicht signifikant).

Desweiteren profitierten auch nur Patienten statistisch signifikant, die jünger als 65 Jahre waren von der Therapie mit GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten.

4.5.2.2 Diskussion der Ergebnisse zum Risikofaktor Diabetes

Die harten Einschränkungen der Evidenzsynthese wurden bei der Analyse der Ergebnisse der Studien zur Wirksamkeit der GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten bei Diabetikern entschärft, damit es möglich wurde, die sechs Substudien miteinander zu vergleichen.

4.5.2.2.1 Evidenzsynthese beim Diabetes

Auf Unterschiede in den Studienkollektiven wurde nicht eingegangen, auch wurde der nicht zugelassene Rezeptorantagonist Lamifiban durch die Berücksichtigung der Studie PARAGON A eingeschlossen. Als Methode wurde die Metaanalyse mittels logistischer Regression gewählt, wobei die logarithmierten OR als Linearkombination ihrer Regressoren erklärt werden. Die Regressoren waren GP-Rezeptorantagonist vs. Placebo, Diabetes ja / nein sowie ein Wechselwirkungsterm zwischen Behandlung und Diabetes. Auf die unterschiedlichen Dosierungen, Wirksubstanzen und Komedikation wurde inhaltlich hingewiesen, diese Unterschiede wurden jedoch nicht statistisch modelliert.

Als klinischer Endpunkt wurde die Kombination aus Tod und MI nach 30 Tagen auf der Basis der Intention-To-Treat-Analyse für die Evaluation herangezogen.

Da neben der Relevanz der Unterschiedlichkeit der Rahmenbedingungen auch die Eindeutigkeit der Ergebnisse für die Interpretation ausschlaggebend ist, wurde diese Arbeit als ausrei-

chend methodisch korrekt befunden, um auf deren Inhalte in diesem HTA-Bericht spezieller einzugehen. Die Autoren weisen deutlich darauf hin, dass ausschließlich eine univariate Analyse mit dem primären Fokus Diabetes vorgenommen wurde, was aus der Betrachtung der einzelnen gepoolten Versuche die Subgruppen darstellen. Daher sind Selektionsfehler nicht ausgeschlossen, wie auch die mangelnde Randomisierung bei den Revaskularisationsmaßnahmen gegeben ist. Die Ergebnisse werden als explorativ und hypothesengenerierend bezeichnet, denen eine externe Untersuchung zur Validierung folgen müsste.

4.5.2.2.2 Diskussion zur Mortalität und zum kombinierten Endpunkt

Die Metaanalyse⁶² zeigte signifikante Mortalitätsenkungen in der Gruppe der Diabetiker, im Gegensatz zur Nicht-Diabetiker-Gruppe durch Anwendung verschiedener GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten. Dabei wiesen Diabetiker unter Placebobehandlung innerhalb dieser Studien eine signifikant höhere Mortalität innerhalb von 30 Tagen. Bei den 1.279 Patienten, die sich einer PCI unterzogen haben, war die gepoolte Mortalität 1,2 % bei der Behandlungsgruppe im Vergleich zu 4,0 % in der Placebogruppe signifikant reduziert. Dieses Detailergebnis anhand der Subgruppe war als homogen zwischen den sechs Studien anzusehen, da die Prüfung auf Heterogenität mittels des Breslow-Day-Tests nicht signifikant war.

Auch in der Reduktion des kombinierten Endpunkts (Tod und MI) zeigte sich eine signifikante Reduktion durch Anwendung der GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten bei den Diabetikern. Die metaanalytische Synthese (Unterschiede zwischen diesen beiden Studien s. bei der Detailbeschreibung der Studie PRISM PLUS (1994 - 1996)) führte folglich ebenfalls zu einer signifikanten Reduktion dieses kombinierten Endpunktes, wobei bereits bei diesem „noch am ehesten“ vergleichbaren Studienpaar (gleiche Wirksubstanz, aufbauende Studienfragestellung) die Breslow-Day-Statistik eine Studienheterogenität belegte ($p = 0,024$, Breslow-Day).

4.5.2.2.3 Diskussion zum Wirkmechanismus

Falls der Wirkmechanismus auf die im Abschnitt „Ergebnisse der Studien zum Risikofaktor Diabetes, Wirkmechanismus“ beschriebene Weise funktioniert, wäre es naheliegend, dass eine Behandlung mit GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten erfolgsversprechend ist, da bei Diabetikern ein vergrößertes Potenzial an Anknüpfungspunkten für die GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten besteht. Dies könnte die Ursache für die noch deutlicheren Wirkungseffekte der Behandlung mit GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten bei Diabetikern sein. Selbst die bei Nichtdiabetikern nicht reduzierte Mortalität ist bei Diabetikern signifikant reduziert.

4.5.2.2.4 Interpretation der Wirkung von GP-IIb / IIIa-Antagonisten bei Diabetikern

Bei Diabetikern, die eine im Vergleich zu Nichtdiabetikern erhöhte Mortalität an koronaren Arterienerkrankungen aufweisen⁶³ konnten nicht nur die kombinierten Endpunkte, sondern sogar die Mortalität signifikant reduziert werden. Es kann dieses Ergebnis als eine im Vergleich zu Nichtdiabetikern verstärkte Effektivität der Anwendung von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten für Diabetiker betrachtet werden.

Die Wirkung dieser Substanzklasse ist bei Diabetikern eindeutig gegeben und ist in ihrem Ausmaß den Nichtdiabetikern überlegen.

Die teilweise Nichtsignifikanz der Reduktion der Mortalität bei Nichtdiabetikern bei dieser Metaanalyse bzw. bei den in diesem Kapitel angegebenen Studien darf nicht zum Schluss führen, dass die Anwendung bei Nichtdiabetikern nicht angezeigt sei, sondern hier ist auf die Ausfüh-

rungen bei den Outcomekriterien hinzuweisen, im Speziellen auf die Validität der Mortalität für die Beurteilung der Wirksamkeit.

4.5.2.3 Diskussion der Ergebnisse zu prognoserelevanten Risikofaktoren

Auf weitere Einflussfaktoren außerhalb der ärztlichen Therapieentscheidung (wie z.B. belegte Unterschiede bei den Ergebnissen zwischen Rauchern und Nichtrauchern) wird hier nicht näher eingegangen. Gleiches gilt für die Wahl der entsprechenden Therapie, wo sich die Wahl der Komedikation ebenfalls in mehreren Studien als prognoserelevant erwiesen hat.

4.5.2.3.1 Diskussion bezüglich Troponin

Troponin sollte zu Beginn bzw. der Aufnahme in das Krankenhaus bzw. nach vier bis acht Stunden nachgemessen werden. Falls der Troponin-Wert erhöht ist, kann auf ein erhöhtes MI-Risiko geschlossen werden, damit wird in der klinischen Praxis eine Behandlung mit GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten in Erwägung gezogen.

Bei erhöhten Troponin-Werten hat sich die Wirksamkeit einer Behandlung mit GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten noch deutlicher herausgestellt als bei nichterhöhten Troponin-T-Werten.

Die Risikoklassifikation Troponin zieht in den neueren Studien eine aggressive und frühzeitige Behandlung nach sich. Die Wirksamkeit der GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten unterliegt daher einem klassischen Confounding, da die Intervention, die zusätzlich in der Regel frühzeitig erfolgte, selbst Konsequenzen für die Wirksamkeitsbemessung hat. Die Rolle des positiven Troponin wird in der Studie PARAGON B (mit dem nichtlizensierten GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten Lamifiban) tendenziell relativiert. Während die Troponin-positiven von Lamifiban nicht profitierten, hatten jene mit frühzeitiger Intervention sehr wohl einen Nutzen. Dies könnte jedoch auch an der Wirksamkeit von Lamifiban liegen.

4.5.2.3.2 Diskussion bezüglich Kreatinkinase-MB (CK-MB)

Nach den Erkenntnissen der Studie von Alexander et al. (1998)⁸⁶ stellten sich die CK-MB-Niveaus als deutlicher Parameter zur Erkennung eines Mortalitätsrisikos heraus.

Folglich sollten Patienten mit jeglichem Ausmaß an CK-MB-Erhöhungen als Hochrisikopatienten eingestuft werden und als Kandidaten für eine aggressive Intervention betrachtet werden.

4.5.2.3.3 Diskussion zum Prognosewert einer ST-Streckensenkung

In den Ergebnissen, wie sie im Abschnitt „Ergebnisse der Studien zu prognoserelevanten Risikofaktoren“ beschrieben werden, wurde eine deutliche Beziehung zwischen Ergebnissen im EKG, vor allem Veränderungen der ST-Strecke (ST-Streckensenkung) und AMI gefunden. Dieses Ergebnis des EKG ist also vor allem in einer Höhe von $> 0,3$ mV ein hochspezifischer Marker für AMI.

Auch ST-Streckensenkungen im Ausmaß ab einem Millimeter können bereits als Hochrisikomarker für unerwünschte kardiale Ereignisse angesehen werden. Als solche liefern sie wertvolle Hinweise für schnelle invasive Therapie unter Einschluss von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten.

4.5.2.3.4 Diskussion zu den Ergebnissen bezüglich frühzeitiger Behandlung mit Acetylsalicylsäure

Patienten mit ACS wiesen trotz einer vorausgehenden Behandlung mit ASS ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von unerwünschten kardialen Ereignissen auf. Dieses Risiko konnte durch eine Behandlung mittels GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten reduziert werden.

Diese Patienten stellen ebenfalls eine Hochrisikogruppe dar, die einer schnellen invasiven Therapie zugeführt werden müsste. Die Wirkung der Rezeptorantagonisten wurde durch die Anwendung von ASS in der Regel verstärkt.

4.5.2.3.5 Diskussion zum C-Reaktiven Protein und Troponin

C-Reaktives Protein und Troponin-Niveaus prognostizieren unabhängig voneinander Mortalität bei Patienten mit ACS. Dazu muss gesagt werden, dass ein negatives Ergebnis des Troponin-Werts noch keine gute Prognose bedeutet (obwohl erhöhte Niveaus von Troponin auf ein erhöhtes Risiko für unerwünschte kardiale Ereignisse hinweisen). Dies ist vor allem zu beachten, wenn gleichzeitig das CRP-Niveau erhöht ist.

4.5.2.3.6 Diskussion zu den Geschlechtsunterschieden und zum Einfluss des Alters

Analysen des US-amerikanischen nationalen Registers für MI (das 384.878 Patienten umfasste) lassen erkennen, dass bei Patienten, die jünger als 50 Jahre sind, das weibliche Sterblichkeitsrisiko aufgrund MI mehr als doppelt so hoch ist wie bei Männern. Daraus kann gefolgert werden, dass junge Frauen mit MI automatisch eine Hochrisikogruppe darstellen.

Das Alter ist ein hochrelevanter Einflussfaktor auf die Prognose zu jedem Zeitpunkt der Entwicklung eines ACS. Trotz der Gefahr einer Blutungsneigung älterer Patienten wäre epidemiologisch genauer zu prüfen, ob dem Alter als Faktor eine Einstufung als Risikofaktor zugestanden werden kann und ob die publizierte Einstufung als Hochrisikopatient gerechtfertigt ist.

4.5.3 Beantwortung der Forschungsfragen

Die Forschungsfragen hatten die Wirksamkeit der GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab, Tirofiban und Eptifibatid in der Therapie von ACS zum Inhalt. Im Speziellen sollten die Fragen nach der Wirksamkeit der genannten Medikamente bei bestimmten Patientenkollektiven, bei Diabetikern und unter Beachtung prognoserelevanter Risikofaktoren untersucht werden. Da die Studien sich als heterogen herausstellten konnte keine der üblichen methodischen Syntheseverfahren angewendet werden. Die Patientenkollektive wurden aus den Ein- und Ausschlusskriterien der Studien gebildet, wobei einige Studien mehrere Kollektive verwendeten.

Zusammenfassend soll zunächst eine Studienübersicht gegeben werden. Dabei wird ausnahmsweise die unterschiedliche Zusammensetzung der kombinierten Endpunkte vernachlässigt und jeweils nur die Zeitpunkte für den positiven Wirkungsbeleg aufgrund der Originalstudie angegeben. Diese Darstellung besitzt somit vor dem Hintergrund teils bereits vorliegender Langzeitbeobachtungen keine Vollständigkeit.

Tabelle 33: Studienübersicht

STUDIE	WS	N	Haupt-Indikation	Intervention	Wirkung
ADMIRAL	A	300	STEMI	Angioplastie, Stent	30 d, 6 m
CADILLAC	A	2082	MI	PCI	30 d, 6 m
CAPTURE	A	1265	UA	PCI	3 d bis 30 d
EPIC	A	2099	MI, UA	Hochrisiko PCI	30 d, 6 m
EPILOG	A	2792	Stenose	Revaskularisation	30 d, 6m, 1 y
EPISTENT	A	2399	Läsions-Stenosen	Stent + PTCA	30 d, 1 y
ERASER	A	215	In-Stent-Restenosen	Stent	n. v.
ESPRIT	E	2064	ACS	Stent	48h, 30d
GUSTO IV	A	7800	nonQ-wave-MI	keine	n.s.
GUSTO V	A	16588	STEMI	keine	n.s.
IMPACT II	E	4010	ACS	PCI	24 h, 30 d
NEUMANN	A	401	STEMI	Stent	30 d
PRISM	T	3232	UA	Medikamentös	48 h
PRISM+	T	1915	UA	Medikamentös	7 d, 30 d, 6 m
PURSUIT	E	10948	NQMI	Medikamentös	4 d bis 30 d
RAPPORT	A	483	STEMI	Angioplastie	5 d bis 30 d
RESTORE	T	2141	UA, NQMI	PCI	2 d, 7 d
SPEED	A	528	STEMI	Medikamentös	n.s. (zu klein)
STOP AMI	A	140	STEMI	Stent	6 m
TACTICS	T	2220	UA, NQMI	Frühe / späte PCI	30 d, 6 m
TARGET	T,A	4750	UA, NQMI	Revaskularisation, Stent	30 d (Wirkstoffvergleich)
TIMI 14	A	888	STEMI	Fibrinolytikum	n.v.
N (Gesamt)	A;E;T	69260			

Legende: WS = .Wirksubstanz, A = Abciximab, E = Eptifibatide, T = Tirofiban

n.v. = nicht verfügbar, n.s. = nicht signifikant

d = Tag, h = Stunden, m = .Monat, y = Jahr

STEMI = ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt, UA = Instabile Angina Pectoris, ACS = Akutes Koronarsyndrom, PCI = perkutane koronare Intervention

4.5.3.1 Wirksamkeit bei bestimmten Patientenkollektiven

Die Patientenkollektive sind verschiedenen Risikogruppen zuzuordnen, die sich von Niedrigrisikogruppen wie den Patienten mit UA über verschiedene Formen des MI (Non-Q-Wellen,,,, Q-Wave, ohne ST-Streckenhebung) bis zu Hochrisikogruppen wie den ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt-Patienten bewegt.

4.5.3.1.1 Hochrisikopatienten

In den Inklusionskriterien der Studien kommen so gut wie nie Hochrisikokollektive vor. Die einzige Ausnahme diesbezüglich stellt die EPIC-Studie dar (s. Abschnitt „EPIC (1991 - 1992)“). In dieser Studie wurden Patienten mit klinisch- angiographischen Charakteristika die ein hohes Risiko für plötzlichen Gefäßverschluss darstellten einbezogen. Die Patienten wurden während ihrer Koronarintervention mit Abciximab behandelt und wiesen sowohl nach 30 Tagen als auch nach sechs Monaten eine signifikant reduzierte Häufigkeit weiterer koronarer Ereignisse im Vergleich zur Placebo-Gruppe auf.

Weitere Hochrisikogruppen können aus den Ein- und Ausschlusskriterien der Studien gebildet werden, wobei vor allem STEMI-Patienten und Patienten mit erhöhten Troponin-T-Werten diesem Kollektiv zugeordnet werden können. Diese Gruppen werden gesondert erwähnt.

4.5.3.1.2 Patienten mit ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt

Das Kollektiv der STEMI-Patienten stellt ein Hochrisikokollektiv dar. Sämtliche Studien mit diesem Patientenkollektiv wurden mit dem GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab erstellt.

In der Studie ADMIRAL zeigte sich Abciximab gegenüber Placebo signifikant überlegen, konnte jedoch nicht die Mortalität senken. In der Studie RAPPORT zeigte sich ein ähnliches Bild, nach sieben Tagen war die Abciximab-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe deutlich verbessert, hinsichtlich des kombinierten Endpunktes, dies war jedoch nach sechs Monaten nicht mehr zu sehen.

In den drei übrigen Studien mit diesem Patientenkollektiv wurden Medikamente miteinander verglichen. In der GUSTO-V-Studie zeigte sich kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Abciximab und Reteplase, In der Studie SPEED war die Gruppe mit einer Volldosis Abciximab und Halbdosis Reteplase geringfügig im Vorteil, gegenüber der Gruppe mit Reteplase allein. In der Studie TIMI-14 wurden Gruppen mit Alteplase, Streptokinase und Abciximab in verschiedenen Kombinationen behandelt. Hier zeigte sich eine Verbesserung der Thrombolyse unter einer Behandlung mit Abciximab und Halbdosis Alteplase.

Für das Patientenkollektiv der ST-Streckenhebungsinfarkte (STEMI) erwies sich Abciximab als wirksam, jedoch nicht hinsichtlich Mortalität.

4.5.3.1.3 Patienten mit Non-ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt

Studien mit diesen Patientenkollektiven wurden mit zwei verschiedenen GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten, Abciximab und Tirofiban, erstellt.

Sowohl in der CADILLAC- als auch in der EPIC-Studie erwies sich Abciximab gegenüber Placebo hinsichtlich des kombinierten Endpunktes als überlegen. Es zeigte sich signifikante Überlegenheit von Abciximab über 30 Tage und sechs Monate in beiden Studien.

Die GUSTO-IV-Studie hatte einen Vergleich von Abciximab-Gaben über 24 Stunden und über 48 Stunden zum Inhalt. Es zeigte sich kein positiver Wirkeffekt der Substanz, eher ein negati-

ver. Bei längerdauernder Anwendung (48 Stunden) kam es zu erhöhten Nebenwirkungen, vor allem schwere Blutungen.

Die beiden Studien mit dem GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten Tirofiban zeigten einerseits einen kurzfristigen signifikanten Effekt hinsichtlich des kombinierten Endpunkts, nach zwei Tagen und sieben Tagen. Nach 30 Tagen war das Ergebnis nicht mehr signifikant (RESTORE), andererseits eine Überlegenheit der invasiven Therapie gegenüber der konservativen Therapie unter Tirofiban (TACTICS).

In der TARGET-Studie zeigte sich Abciximab geringfügig gegenüber Tirofiban überlegen. Diese Studie hatte Stentpatienten als Patientenkollektiv dabei. Auch bei diesen erwies sich Abciximab überlegen gegenüber Tirofiban.

4.5.3.1.4 Patienten mit Stenting

Drei Studien, die ein Patientenkollektiv mit Stentimplantationen zum Inhalt hatte, verwendeten Abciximab als GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten. Eine Studie (ESPRIT) verwendete Eptifibatide.

Die EPISTENT-Studie zeigte eine hoch signifikante Reduktion der Mortalität und der primären Endpunkte bis zu einem Jahr der Kombination von Stenting mit Abciximab, verglichen mit Stenting mit ASS oder Ticlopidin. In der ERASER-Studie zeigte sich jedoch keine Verringerung des neointimalen Volumens nach Stenting durch Abciximab. In der NEUMANN-Studie zeigte sich eine relative Risikoreduktion von 56 % durch Abciximab, gegenüber Standardbehandlung innerhalb von 30 Tagen, jedoch nicht länger.

In der STOP-AMI-Studie wurde eine Stent-Gruppe mit Abciximab mit einer Nicht-Interventionsgruppe mit Alteplase verglichen. Es zeigte sich eine Inzidenz des kombinierten Endpunkts (Tod, Reinfarkt oder Schlaganfall) von 8,5 % in der Stent-Gruppe verglichen mit 23,2 % in der Alteplase-Gruppe. Auch über sechs Monate zeigte die Stent-Gruppe eine geringere Infarktneigung.

In der ESPRIT-Studie konnte sich die klinische Wirksamkeit von Eptifibatide gegenüber Placebo bei Stenting zeigen. Der kombinierte Endpunkt unterschied sich nach 30 Tagen und sechs Monaten signifikant von der Placebo-Gruppe.

Insgesamt erwiesen sich die GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten bei Stenting als wirksam gegenüber Placebo.

4.5.3.1.5 Patienten mit instabiler Angina pectoris

Die Studien mit dem Patientenkollektiv UA hatten zumeist Tirofiban als GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonist verwendet. Nur die CAPTURE-Studie verwendete Abciximab.

In dieser Studie reduzierte die Gabe von Abciximab während der PTCA den kombinierten Endpunkt (Tod und MI) signifikant, erhöhte jedoch die Blutungen um das Doppelte gegenüber Placebo.

In der Studien PRISM zeigte sich Tirofiban nach 48 Stunden gegenüber Placebo überlegen, nach 7 und 30 Tagen jedoch nicht mehr. Es kam zu vermehrten Nebenwirkungen, vor allem Blutungen. In der PRISM-PLUS-Studie musste der Therapiearm mit Tirofiban allein wegen schweren Blutungen abgebrochen werden. Der Therapiearm mit Heparin, ASS und Tirofiban zeigte geringere Inzidenzen ischämischer Ereignisse.

In der RESTORE-Studie zeigte sich Tirofiban gegenüber Placebo nach zwei und sieben Tagen überlegen, nach 30 Tagen jedoch nicht mehr. In der TACTICS-Studie wurden invasive und konservative Therapie auch für UA-Patienten miteinander verglichen. Auch hier erwies sich die invasive Therapie mit Tirofiban als besser.

Die Überlegenheit des GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten Tirofiban zeigte in den Studien jeweils kurzfristige Effekte. Das häufige Vorkommen schwerer Blutungen sollte nicht ignoriert werden.

4.5.3.2 Wirksamkeit der GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten bei Diabetes

Diabetische Patienten machten 22 % der gesamten Studienpopulation aus (n = 6458). Da es sich bei diesem Krankheitsbild um einen häufigen Risikofaktor handelt, wurden die Ergebnisse für Diabetiker gesondert beschrieben.

4.5.3.2.1 Wirksamkeit der GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten im Hinblick auf Mortalität

Die Anwendung der verschiedenen GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten führte bei diesen Patienten zu einer signifikanten Reduktion der aggregierten 30-Tages-Mortalität. In der GUSTO-IV-Studie war die Mortalität signifikant reduziert. Die stärkste relative Mortalitätsreduktion war in der PRISM-Studie zu finden, jedoch statistisch nicht signifikant. Im Kontrast dazu war die Mortalität bei nichtdiabetischen Patienten nicht reduziert.

Bei diabetischen Patienten, die sich einer PCI unterzogen konnte eine signifikante Reduktion der gepoolten Mortalität festgestellt werden.

Der Wechselwirkungsterm in der logistischen Regression zeigte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das logarithmierte relative Mortalitätsrisiko nach 30 Tagen. Diabetiker wiesen bei Placebobehandlung innerhalb dieser Studien eine signifikant höhere 30-Tages-Mortalität auf. Im Gesamtkollektiv war keine Mortalitätsreduktion nachweisbar, was den Ergebnissen der Einzelstudien bei der alleinigen Betrachtung der Mortalität als klinischem Endpunkt entspricht.

4.5.3.2.2 Wirksamkeit der GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten im Hinblick auf den kombinierten Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt

Die Anwendung von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten war bei Diabetikern laut den Ergebnissen der PRISM- und PRISM-PLUS-Studien, welche Tirofiban verwendeten, auch mit einer signifikanten Reduktion des kombinierten Endpunkts aus Tod oder MI nach 30 Tagen verbunden. Dieser kombinierte Endpunkt war bei den diabetischen Patienten, die sich einer PCI unterzogen homogen und signifikant gegenüber Placebo reduziert.

Die Mortalitätsreduktion war in gleicher Weise gegeben, unabhängig ob es sich um eine Insulintherapie, eine reine Diättherapie oder um die Einnahme von oraler hypoglykämisch wirkender Medikation der Patienten handelte.

Nicht in dieser Metaanalyse erfasste Studien zeigten bei Subgruppenanalysen im Einzelnen sehr ähnliche Ergebnisse. Abciximab konnte in der Studie EPISTENT eine signifikante Mortalitätsreduktion Implantation eines koronaren Stents bei Diabetikern nachweisen. Eine gepoolte Analyse der Studien EPIC, EPILOG und EPISTENT, die alle Abciximab verwendeten, zeigte bei Diabetikern, die sich einer Stent Implantation unterzogen ebenfalls eine signifikante Mortalitätsreduktion.

4.5.3.3 Beachtung der prognoserelevanten Risikofaktoren

Die drei in dieser Ergebnisübersicht berücksichtigten Risikofaktoren sind laut Studien die einflussreichsten Faktoren, mit beträchtlichem prognostischem Potenzial. Diese Risikofaktoren konnten jedoch nicht im Gesamtbild der Behandlung mit GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten betrachtet werden, sondern stellen eine Sammlung von beachtenswerten Nebenfaktoren bei der Behandlung von akuten Koronarerkrankungen dar.

4.5.3.3.1 Beachtung des Faktors Troponin

Ein erhöhter Troponinwert ist ein unabhängiger Marker für unerwünschte Ergebnisparameter (Formen der Gefäßschädigung) mit folgender thrombotischer Mikroembolisation bei Patienten mit instabilen ischämischen Syndromen. In einer Analyse von 1.404 Patienten im TIM-III-B-Versuch wurde darauf hingewiesen, dass ein Troponinwert größer als 0,4 ng / ml von einer signifikant erhöhten Mortalität nach 42 Tagen begleitet war. Die Prognoseinformation durch Troponin war unabhängig von den Werten der CK-MB-Enzymerhöhung, elektrokardiographischen Veränderungen sowie dem Alter, die selbst prognostische Faktoren für Mortalität sind.

Die Behandlung mit Tirofiban verhindert laut der PRISM-PLUS-Studie bei Patienten mit instabilen ischämischen Syndromen den Anstieg von Troponin-I. In dieser Studie zeigte sich ein signifikant erhöhter Troponin-I-Wert im Heparin-Monotherapiearm erhöht. Die Erhöhung des Troponin-I zeigte für den GP-Rezeptorantagonisten Tirofiban einen Voraussagenutzen beim kombinierten Endpunkt aus Tod oder MI.

Insgesamt kann gesagt werden, dass bei Beachtung des Risikofaktors eines erhöhten Troponin-Werts der Einfluss von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten auf die Endpunkte ein positives Ergebnis aufweisen.

4.5.3.3.2 Beachtung des Faktors erhöhter Kreatinkinase-MB (CK-MB)-Niveaus

Die biochemische Früherkennung einer Verletzung des Myokards korreliert mit dem Sterblichkeitsrisiko bei Patienten mit ACS. Zu diesen biochemischen Markern gehört vor allem auch die Kreatinkinase-Fraktion CK-MB.

In der Studie von Alexander et al. (1998) fanden einen direkten bzw. linearen Zusammenhang zwischen der 30 Tage und 6-Monats-Mortalität und den Spitzenwerten des CK-MB-Niveaus. Selbst geringfügige Erhöhungen des Isoenzym im Vergleich zum Normalwert waren prognostisch bedeutsam.

Folglich ist ein erhöhter CK-MB-Wert ein deutlicher Prognosefaktor, der vor einer Intervention bei ACS Beachtung finden sollte.

4.5.3.3.3 Beachtung des Faktors der ST-Streckensenkung

Das Basis-EKG liefert wichtige Hinweise und eine Abschätzung der Prognose bei Patienten mit ACS. Der häufigste unerwünschte EKG-Marker ist das Vorliegen einer ST-Streckensenkung.

Im GUSTO-II-B-Versuch zeigte das bestätigende EKG bei Patienten mit beschriebenen Symptomen einer kardialen Ischämie (innerhalb von 12 Stunden nach Aufnahme), dass die 30 Tage Inzidenz von Tod oder MI signifikant bei T-Wellen-Inversion, bei ST-Streckenhebung, bei ST-Streckensenkung und bei Patienten mit sowohl ST-Streckenhebung als auch ST-Streckensenkung war. Das EKG ermöglicht daher auch die Vornahme einer Risikostratifizierung bei ACS.

Eine prospektive Analyse der Bedeutung von EKG-Veränderungen hat gezeigt, dass die Mortalität nach 90 Tagen am höchsten bei Patienten mit ST-Streckensenkung ($> 0,1$ mV), und am geringsten bei Vorliegen keiner EKG-Veränderungen war. Die Spezifität der ST-Streckensenkung für den AMI war relativ hoch. In einer weiteren Studie zeigte das EKG eine 42-prozentige Sensitivität und eine 80-prozentige Spezifität für die Diagnose AMI bei Vorliegen einer ST-Streckensenkung. Ein Vorliegen einer ST-Streckensenkung im Ausmaß von mehr als 0,3 mV war hoch spezifisch für den AMI mit einer Spezifität von 97 %.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass EKG-Abweichungen von mehr als einem Millimeter ein Hochrisikomarker für unerwünschte kardiale Ereignisse darstellt und einen Hinweis für eine schnelle invasive Therapie unter Einschluss von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten darstellt.

4.6 Schlussfolgerungen

Studien mit GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten werden seit rund acht Jahren durchgeführt. Die Erkenntnisse der ausgewählten 22 Studien basieren auf einem Gesamtkollektiv von rund 70.000 Patienten. In diesem HTA-Bericht wurden sämtliche drei zugelassenen, intravenös zu verabreichenden GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten in ihrer klinischen Wirksamkeit beurteilt.

Die Studienergebnisse sind in hohem Maße uneinheitlich und weisen teils unerklärliche Phänomene auf. Dabei wurden die risikofaktorenbezogenen Subanalysen aufgrund methodischer Gründe nicht herangezogen.

Bei Patienten mit ACS und hohem Risiko besteht in der kardiologischen Praxis eine Tendenz zur frühzeitigen interventionellen Therapie mit entsprechender Verabreichung von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten. Als führender Indikator der Risikobeurteilung wird derzeit Troponin T bzw. Troponin I und / oder eine ST-Streckensenkung im Aufnahme-EKG herangezogen. In beiden Fällen wird gegenwärtig aufgrund der Studienerkenntnisse in aller Regel aggressiv therapiert.

4.6.1 Besondere Probleme

Die Dosierung ist in den Studien bei zwei der drei GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten (Eptifibatide, Tirofiban) bis zu $+ / - 100$ % variierend. Dies trifft sowohl auf die Initial- als auch auf die Erhaltungsdosis zu. Zudem ist auch aus jüngeren Studien erkennbar, dass der therapeutisch optimale Wirkspiegel als Balance zwischen Initial- und Erhaltungsdosis noch weiterer Untersuchungen bedarf, vor allem auch unter Berücksichtigung einer etwaigen Darreichungspause bei katheterinterventioneller Therapie (PCI).

Die Frage der Dosierung ist für die Erzielung optimaler Ergebnisse äußerst sensibel. Sowohl geringe Variationen bei der Dosierung, ihrer Dauer als auch Variationen bei der gewählten Kommedikation beeinflussen die Ergebnisse, als auch die Komplikationshäufigkeiten stark. Die therapeutische Dosis hat ein enges Fenster und die Ergebnisse gegenüber Abweichungen sind offenbar sehr sensibel. Eine für die praktische Anwendung äußerst gewissenhafte und aufmerksame Anwendung ist erforderlich. Auch der Wahl, Dosis und Dauer der Begleitmedikation ist große Aufmerksamkeit zu schenken. Diese scheint vorrangig bei nicht optimaler Dosierung mit dem Auftreten von Komplikationen in Zusammenhang zu stehen.

Die Sensitivität der Dosierung sowohl der GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten als auch der Begleitmedikation (vor allem ASS, Heparin) hinsichtlich ihrer erzielten Ergebnisse ist insofern problematisch, da ernsthafte, teils tödliche Komplikationen auftreten können. Die genaue Einhaltung

der Dosierung ist weniger wegen der erzielbaren Wirkung erforderlich, sondern vielmehr zur Reduzierung der Gefahr der Nebenwirkungen. Die isolierten erzielbaren Effekte sind mit einer absoluten Risikoreduktion mit rund 8 % nach oben limitiert. Viele Studien wiesen geringere absolute Risikoreduktionen (um 2 bis 6 %) gegenüber Placebo auf, was dazu führt, dass gelegentlich die obere Grenze des Konfidenzintervalls für den Parameter NNT unendlich beträgt. Die Wirkungen sind daher als moderat zu bezeichnen.

Studienübergreifend einheitliche Ergebnisse sind rar. Bei primärer PCI (das bedeutet Katheterintervention bei ST-Strecken-Hebungsinfarkt, STEMI) wurden vier Studien mit einem mehr oder weniger konsistenten Ergebnis vorgelegt, wobei ein Rezeptorantagonist (Abciximab) signifikante Reduktionen aufwies.

Die Nebenwirkung der Behandlung mit GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten besteht vor allem in der erhöhten Blutungsneigung. Die Abwägung zwischen dem therapeutischen Nutzen und den damit verbundenen, klinisch jedoch in der Regel beherrschbaren erhöhten Blutungskomplikationen, die teils hochsignifikant sind, wäre vor allem von ethischer, psychologischer und ökonomischer Seite zu beleuchten.

4.6.2 Anwendungsempfehlungen

Sämtliche drei GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten weisen bei bestimmten Indikationen, bestimmten Interventionen, bestimmten Outcomeparametern und bestimmten Zeitpunkten eine statistisch gesicherte positive Wirkung auf. Die Beurteilung des positiven Nutzens ist in dieser Hinsicht eindeutig. Eine Verbesserung der Ergebnisparameter bei optimaler Anwendung (Verdachtsdiagnose, Dosierung, Verabreichungsdauer, Begleitmedikation, Risikofaktorenprofil) wäre vermutlich zu erzielen.

Bei Anwendung quantitativer Syntheseverfahren (ohne Berücksichtigung der Voraussetzungen) über die drei Substanzen und sämtliche Studien wäre bei kombinierten Endpunkten trotz mehrfach besprochener Unzulässigkeit ein metaanalytisch gesicherter positiver Nutzen sicher gegeben. Der klinisch positive Wirkungsnachweis gegenüber den jeweiligen Kontroll- oder Placebogruppen liegt vor.

Unklar ist eine vergleichende Betrachtung der drei Wirksubstanzen. Die Unterschiedlichkeit der Wirkmechanismen der derzeit zugelassenen GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten (als auch der Zulassungsindikationen) wurden bislang nur in einer einzelnen direkten Vergleichsstudie gegeneinander geprüft (TARGET). Diese zeigt eine tendenzielle Überlegenheit der Wirksubstanz Abciximab gegenüber Tirofiban bei Hochrisikokollektiven bei gleichzeitig signifikant erhöhten unerwünschten Nebenwirkungen.

Bei bestimmten Patientengruppen (z.B. keine Troponin-Erhöhung oder keine beabsichtigte Intervention) erscheint eine Anwendung von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten nicht angezeigt.

Die Rolle der Begleitmedikation hat (wie durch Sensitivitätsanalysen der Unterschiede erkennbar war) vermutlich einen wesentlichen Einfluss auf die Komplikationen und unerwünschten Nebenwirkungen. Eine explizite Analyse sowie ein evidenzbasiertes Komplikationsmanagement wäre für die klinische Praxis sehr bedeutsam.

Über die abseits von Studien realen Anwendungspraktiken liegen in der Kürze der Bearbeitungszeit keine Informationen vor. Aus den vielfältigen Ergebnissen der Studien und den prognoserelevanten Einflussfaktoren soll jedoch der Versuch der Indikationspräzisierung zur Verabreichung von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten vorgenommen werden. Diese Abgrenzung beruht auf einem nichtquantitativen Synthesemodell. Die Evidenzlage dafür ist teilweise sehr

schwach. Die reale Anwendungspraxis handelt angeblich stark individuell patientenbezogen, was die Bedeutung zur Erarbeitung einer evidenzbasierten Behandlungsleitlinie unterstreicht.

Bei der Gesamtbetrachtung der Studienergebnisse, der verschiedensten Einschluss-Ausschlusskriterien sowie der Diagnosemöglichkeiten lassen sich folgende Indikationsbereiche sowie Kontraindikationsbereiche qualitativ erkennen. Diese Schlussfolgerungen sind ein Versuch der Grenzziehung ohne Anwendung systematischer Methodik.

4.6.2.1 Anwendungsgebiete für GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten

- Personen mit geplanter PCI (Stent oder Dilatation), fraglich bei stabilen Patienten,
- Patienten mit erhöhten Troponin-Werten,
- Patienten mit wiederholten Ischämien (wiederholtes Auftreten von Schmerzen im Brustbereich, dynamische Veränderungen der ST-Strecke, insbesondere ST-Streckensenkungen oder vorübergehende ST-Streckenhebungen),
- Patienten mit anamnestischer Postinfarktangina (Risiko für Reinfarkt),
- Patienten mit frischem STEMI, die einer primären PCI ± Stent unterzogen werden,
- Abciximab erscheint vorteilhaft bei primärer PCI.
- Aus der einzigen direkten Vergleichsstudie (TARGET) lässt sich ein geringfügiger kurzfristiger Vorteil von Abciximab gegenüber Tirofiban erkennen, aus weiteren Analysen besteht eine mögliche Einschränkung der Gültigkeit dieser Aussage auf Hochrisikopatienten.
- Der Einsatz bei Diabetikern erscheint trendmäßig sehr positiv zu sein, die Evidenzlage ist gegenwärtig jedoch als mittelmäßig zu beurteilen, weitere Forschungsergebnisse wären für eine Beurteilung erforderlich.

4.6.2.2 Gegen die Anwendung von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten

Für die folgenden Kriterien ist eine geringe bis keine Evidenzlage für den erfolgreichen Einsatz vorhanden:

- Patienten, bei denen es im Beobachtungszeitraum nicht erneut zu Brustschmerzen kommt,
- Patienten ohne Troponin-Anstieg oder anderer Marker für eine Myokardnekrose,
- Patienten ohne ST-Streckensenkung oder -hebung, Tendenz zu negativen T-Wellen, flachen T-Wellen oder mit einem unauffälligen EKG.

4.6.3 Forschungsbedarf

Im Rahmen dieses HTA-Berichts konnten viele Details bzw. die Relevanz der Rahmenbedingungen erörtert werden. Präzise Fragestellungen, Anwendungsindikationen sowie ein Vergleich der drei sehr unterschiedlich wirkenden GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten sollten im Rahmen von ausführlichen Übersichtsarbeiten bearbeitet werden.

In Anbetracht der Bedeutung der Fragestellung und der Forschungsdynamik ist eine Aktualisierung der Ergebnisse des vorliegenden HTA-Berichts in spätestens 1,5 Jahren empfehlenswert.

Folgende Fragestellungen wären in einem ausführlicherem Setting klärungsbedürftig:

- Bewertung des in der Praxis nunmehr sehr beliebten ADP-Rezeptorantagonisten Clopidogrel (Ticlopidin-Derivat),

- Die Einbeziehung neuer Substanzklassen in die Gesamttherapie, vor allem niedrigmolekulare Heparine,
- Ausführlicher Klärung bedürften die Rahmenbedingungen der Anwendung von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten (Wirkung bei frühzeitiger Darreichung, Zusammenhang mit Begleitmedikation, Zusammenhang mit Durchführung einer Intervention und welcher). Eine Zusammenlegung der Erkenntnisse mit bereits durchgeführten HTA-Gutachten über Stenting, Dilatation und Bypassoperation wäre angebracht.
- Fokussierung auf die offensichtlich nicht abschließend geklärte Dosierung (Balancefindung zwischen Bolusgabe und Erhaltungsdosis).
- Klärung einer evidenzbasierten Risikoklassifikation, Troponin scheint derzeit ein vielversprechender Parameter zu sein, die weiteren wären evidenzmässig zu klären (Braunwald-Schema, TIMI-Risk-Score 2000 / 2001), genauso wie der gegenwärtig übliche Troponin-Grenzwert. Die Rolle des Troponin als Therapieindikator für GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten wurde vielfach analysiert, jedoch nicht widerspruchsfrei.
- Integration weiterer Behandlungsmöglichkeiten (Betablocker, Nitrate, Kalziumantagonisten, Thrombinantagonisten, Thrombozytenaggregationshemmer).
- Die nunmehr beliebte Anwendung von Adensindiphosphat (ADP)-Hemmern bedarf im Zusammenhang mit GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten sowohl einer isolierten als auch kombinierten Betrachtung.

Im Zusammenhang mit der großen Zahl von Einflussfaktoren bei der Behandlung des ACS sind Fragen nach der Analyse weiterer spezieller Subgruppen oder Risikokollektive offen. Es gibt eine Reihe von relevanten Medikationen (z.B. Clopidogrel), die in Zusammenhang mit GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten gesehen werden sollten.

Auch wäre der Zusammenhang zwischen frühzeitiger medikamentöser und invasiver Intervention, der Art der Medikation und der Verdachtsdiagnose im Zusammenhang mit einem Risikoprofil im Rahmen einer umfassenden Übersichtsarbeit zu klären.

Aufgrund der Bedeutung des ACS für die individuellen Patienten, das Gesundheitswesen, seiner epidemiologischen Inzidenz und der damit verbundenen Ressourcenbindung wäre für das Gesamtbild unter Einbeziehung der Risikofaktoren, der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten, der Diagnostik ein Gesamtbehandlungskorridor im Sinne der Erstellung einer evidenzbasierten Richtlinie anstrebenwert. Das Management des ACS ist aufgrund der Komplexität und Dringlichkeit der Durchführung von Maßnahmen grundsätzlich leitlinientauglich. Eine empirische Analyse über die tatsächlich angewendeten Therapieverfahren erscheint zur Bewertung der Evidenzorientierung der klinischen Praxis ebenfalls von Bedeutung.

5 Anhang

5.1 Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
AHA	American Heart Association
ACC	American College of Cardiology
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AMI	Akuter Myokardinfarkt
ARR	Absolute Risikoreduktion
ASS	Acetylsalicylsäure
CABG	Coronary Artery Bypass Graft (Bypassoperation)
CCTR	Cochrane Controlled Trials Register
CK	Creatinin Kinase, Kreatinkinase
CK-MB	Creatinine Kinase, Myocardial Band (Kreatininkinase; dimäres Iso-Enzym mit Vorkommen im Herzmuskel), erhöht nach MI
CVA	Cerebrovascular Accident, zerebrovaskuläres Ereignis
DCA	Directional Coronary Angioplasty
GP	Glykoprotein
GUSTO-IIb-Versuch	Global Use of Strategies To Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndrome
HTA	Health Technology Assessment
Inkl.	Inklusive, einschließlich
INR	International Normalized Ratio
IVUS	Ablagenklassifizierung gewundener Gefäße
KHK	Koronare Herzerkrankung
LBBB	Left-Bundle-Branch-Block, Linksschenkelblock
LHH	Likelihood-Of-Being-Helped-Versus-Harmed
MACE	Kombiniertes Maß aus Tod, Reinfarkt, ischämiebedingten Reinterventionen und Schlaganfall
MI	Myokardinfarkt
Mind.	Mindestens
NICE	National Institute of Clinical Excellence
NNH	Number-Needed-To-Harm

NNT	Number-Needed-To-Treat, ein epidemiologisches Maß
NQMI	Non-Q-Wellen-Myokardinfarkt
NSTEMI	Non-ST-Streckenhebungs-Infarkt
OR	Odds-Ratilo
PCI	Percutane Coronare Intervention, perkutane Koronarintervention
PTCA	Perkutane transluminale k(c)oronare Angioplastie, Koronardilatation
RCT	Randomised Controlled Trial, randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
STEMI	Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung
Resp.	Respektive
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction Study
TLR	Target Lesion Revascularisation
TVR	Target Vessel Revascularisation, wiederholte Revaskularisation
UA	Unstable Angina , instabile Angina Pectoris
UTVR	Urgent Target Vessel Revascularisation, dringende Revaskularisation
Vs.	Versus
z.B.	Zum Beispiel

6 Literaturverzeichnis

6.1 Verwendete Literatur

1. Britton, A., McKee, M. et al.: Choosing between randomised and non-randomised studies: a systematic review. *Health Technology Assessment* 1998; 2 (13).
2. Ioannidis, J.P.A., Lau, J.: The impact of high-risk patients on the results of clinical trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997; 50:1089-1098.
3. Glaser, Strauss: *The discovery of grounded theory: strategies for qualitative research.* 1967; New York. Aldine.
4. Breslow, N.E., Day, N.E.: *Statistical Methods in Cancer Research, 1980; Volume 1. The Analysis of Case-Control-Studies.* Lyon. International Agency for Research on Cancer (IARC).
5. Davis, M.J., Falk, E. *Heart Journal* 1985; 53; 363-373, *Circulation* 1985; 71: 699-705.
6. Produktmonographie Aggrastat. MSD SHARP & DOHME GMBH. Lindenplatz 1, D-85540 Haar.
7. Produktmonographie Reo-Pro. Lilly, Centocor. Nov. 1997, Lilly Deutschland GmbH. Saalburgstr.153, D-61350 Bad Homburg.
8. Pschyrembel, *Klinisches Wörterbuch*, 258. Auflage. 1998, De Gruyter, Berlin.
9. Smyth, S.S. et al.: *Blood. The Journal of The American Society of Hematology.* 1993; June, 1; 11: 2827-2843.
10. Azrin, M.A.: The use of antibody in clinical cardiology. *Am.Heart J.* 1992; 124:753-768.
11. Coller, B.S. et al.: Monoclonal antibodies to platelet glycoprotein IIb / IIIa as antithrombotic agents. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1991; 614: 193-213.
12. Foster, R.H., Wisemann, L.R.: Abciximab: An update review of its use in ischemic heart disease. *Drugs*, 1998; Oct.; 56 (4): 629-665.
13. Mascelli, M.A. et. al.: Pharmacodynamic profile of short-term abciximab treatment demonstrates prolonged platelet inhibition with gradual recovery from GP-IIb / IIIa-receptor blockade. *Circulation.* 1998 May; 97: 1680-1688.
14. Antmann, E.M. et al.: Cardiac-specific Troponin-I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronar syndromes. *New Engl. J. of Med.* 1996; 335: 1342-1349.
15. Hamm, C.W. et al.: The prognostic value of serum Troponin-T in unstable angina. *New Engl. J. Med.* 1992; 327: 146-150.
16. Hamm, C.W. et al.: Value of troponins in predicting therapeutic efficacy of Abciximab in patients with unstable angina. *Journ. Am. Coll. Cardiology*, 1998; 31: 2. Suppl. A: 837-846.
17. Neumann, F.J. et al.: Effect of glycoprotein-IIb / IIIa-receptor blockade on recovery of conorar flow and left ventricular funktion after the placement of coronary-artery stents in acute myokardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 2695-2701.
18. Egbertson, M.S. et al.: Non-peptide Fibrinogen receptor antagonists. 2. Optimization of a tyrosin template as a mimic for Arg-Gly-Asp. *J. Med. Chem.* 1994; 37 (16): 2537-2551.

19. Hartmann, G.D. et al.: Non-peptide Fibrinogen receptor antagonists. 1. Discovery and design of exosite inhibitors. *J. Med. Chem.* 1992; 35 (24): 4640-4642.
20. Deckelbaum, L.I. et al.: Tirofiban, a non-peptide inhibitor of the platelet glycoprotein IIb / IIIa receptor. In: Sasahara A.A., Loscalzo J. Eds.: *New Therapeutic Agents in Thrombosis and Thrombolysis*. New York: Marcel Dekker, 1997: 355-365.
21. Barrett, J.S. et al.: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of MK-383, a selective non-peptide platelet glycoprotein-IIb / IIIa receptor antagonist, in healthy men. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1994; 56 (4): 377-388.
22. Kereiakes, D.J. et al.: Randomized, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study of tirofiban (MK-383) platelet IIb / IIIa blockade in high risk patients undergoing coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27 (3): 536-542.
23. Produktmonographie Integrilin® (Epifibatid), 1999, Aesca GmbH., Badener Str. 23, 2514 Traiskirchen.
24. ADMIRAL
Collet et al. (ADMIRAL-Investigators): Effects of abciximab on the architecture of platelet-rich clots in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Circulation* 2001;103:2328-2331.
25. CADILLAC
Gregg, W., Stone, M.D. et al.: Comparison of Angioplasty with Stenting, with or without Abciximab, in Acute Myocardial Infarction. *New Engl. J. Med.* March 2002; Vol 346: 957-966.
26. CAPTURE
CAPTURE Investigators: Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997;349:1429-1435.
27. CAPTURE troponin substudy
Hamm, C.W. et al.: Benefit of abciximab in-patients with refractory unstable angina in relation to serum Troponin-T levels. *New Engl. J. Med.* 1999; 340:1623-1629.
28. EPIC 30 day.
EPIC Investigators: Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb / IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *New Engl. J. Med.* 1994; 330:956-961.
29. EPIC 3 years
Topol, E.J. et al.: Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin β_3 blockade with percutaneous coronary intervention. *JAMA* 1997; 276:479-483.
30. EPILOG 30 day
EPILOG Investigators: Platelet glycoprotein IIb / IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *New Engl. J. Med.* 1997; 336:1689-1696.
31. EPILOG 1-year
Lincoff, A. et al.: Sustained suppression of ischemic complications of coronary intervention by platelet GP IIb / IIIa blockade with Abciximab. One-Year outcome in the EPILOG trial *Circulation* 1999; 99:1951-1958.

32. EPISTENT

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.

33. EPISTENT 1 year

Topol, E.J. et al.: Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb / IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: result from a multicentre randomised trial. *Lancet* 1999; 354:2019-2024.

34. EPISTENT diabetics

Marso, S.P. et al.: Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus - Results of the EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb / IIIa Inhibitor for Stenting Trial) Diabetic Substudy. *Circulation* 1999;100:2477-2484.

35. ERASER

The ERASER Investigators: Acute Platelet Inhibition With Abciximab Does Not Reduce In-Stent Restenosis (ERASER Study). *Circulation* 1999;100:799-806.

36. ESPRIT 30 days

ESPRIT Investigators: Novel dosing regimen of Eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356:2037-2044.

37. ESPRIT 6 months

O'Shea, J.C. et al.: Platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with Eptifibatide in coronary stent intervention - The ESPRIT trial: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:2468-2473.

38. GUSTO IV

GUSTO IV ACS Investigators.: Effect of glycoprotein IIb / IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001; 357:1915-1924.

39. GUSTO V

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 randomised trial. *Lancet* 2001; 357:1905-1914.

40. IMPACT II

IMPACT II Investigators: Randomised placebo-controlled trial of effect of Eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. *Lancet* 1997; 349:1422-1428.

41. IMPACT II – Review

Tcheng, J.E. et al.: Impact of Eptifibatide on early ischemic events in acute ischemic coronary syndromes: A review of the IMPACT II Trial. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80 (4A):21B-28B.

42. NEUMANN (ISAR II)

Neumann 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. Cardiology* 2000; 35:915-921.

43. PRISM
PRISM Investigators: A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *New Engl. J. Med.* 1998; 338:1498-1505.
44. PRISM Plus
PRISM PLUS Investigators: Inhibition of the platelet glycoprotein IIb / IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-q-wave myocardial infarction. *New Eng. J. of Med.* 1998; 338:1488-1497.
45. PURSUIT
Pursuit Investigators: Inhibition of platelet glycoprotein IIb / IIIa with Eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *New Engl. J. Med.* 1998; 339:436-443.
46. RAPPORT
RAPPORT Investigators: Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb / IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98:734-741.
47. RESTORE
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; 96:1445-1453.
48. SPEED
Trial of Abciximab with and without low-dose Reteplase for acute myocardial infarction
The SPEED (Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department) Investigators. *Circulation* 2000;101:2788-2794.
49. SPEED Facilitated PCI analysis
Hermann, et al.: Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiology* 2000; 36:1489-1496.
50. STOP-AMI
Schömig, A. et.al.: Coronary Stenting plus platelet Glycoprotein IIb/IIIa Blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *New Engl. J. Med.* 2000; Aug.10 Vol. 343: 385-391.
51. TACTICS (TIMI 18)
Cannon, M.D. et al.: Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb / IIIa inhibitor tirofiban. *New Engl. J. Med* 2001; 344:1879-1887.
52. TARGET
Topol, M.D. et al: Comparison of two platelet glycoprotein IIb / IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *New Engl. J. Med.* 2001; 344:1888-1894.
53. TARGET: Rationale and design of the Target Study
Moliterno, M.D., Topol, M.D. et al.: A direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularization and stent placement. *Am. Heart J.*, 2000; Vol 140; 722-726.
54. TIMI 14
Elliot, M., Antman, M.D. et al.: Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis.

- Results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 14 Trial. *Circulation* 1999; 99: 2720-2732.
55. Heesch, C. et al.: Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. *Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. Lancet*; 1999; 354:1757-1762.
 56. Morrow, D., Rifai, N., Antman, E. et al.: C-Reactive Protein is a Potent Predictor of Mortality independantly of and in Combination with Troponin-T in Acute Coronary Syndrome: A TIMI 11A Substudy. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31; 1460-1465.
 57. Granger, C.B., Califf, R.M., Young, S. et. al.: Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplastie in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *J. Am. Coll. Cardiology.* 1993; 21:920-925.
 58. Mak, K.H., Moliterno, D.J., Granger, C.B. et al.: Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. *Global Utilisation of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. J. Am. Coll. Cardiology.* 1997; 30:171-179.
 59. Malmberg, K., Yusuf, S., Gerstein, H.C. et al.: Impact of diabetes on long-term prognosis in patients of the OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102:1014-1019.
 60. Shukla, S.D., Paul, A., Klachka, D.M.: Hypersensitivity of diabetic human platelets to platelet activation factor. *Thromb. Research* 1992; 66:239-246.
 61. Davi, G., Gresele, P., Violi, F. et al.: Diabetes mellitus, hypercholesterolemia and hypertension but nor vascular disease per se are associated with persistent platelet activation in vivo. Evidence derived from the study of peripheral arterial disease. *Circulation* 1997; 96:69-75.
 62. Roffi, M.D., Derek, P. et al.: Platelet Glycoprotein-IIb / IIIa Inhibitors Reduce Mortality in Diabetic Patients With Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2001; 104:2767-2771.
 63. Bierman, E.L.: George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherogenesis in diabetes. *Arterioscler Thromb.* 1992; 12:647-656.
 64. PURSUIT Investigators: Inhibition of platelet glycoprotein IIb / IIIa with Eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *New Engl. J. Med.* 1998; 339:436-443.
 65. PRISM Investigators: A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *New Engl. J. Med.* 1998; 338:1498-1505.
 66. PRISM PLUS Investigators: Inhibition of the platelet glycoprotein IIb / IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-q-wave myocardial infarction. *New Eng. J. of Med.* 1998; 338:1488-1497.
 67. GUSTO IV ACS Investigators: Effect of glycoprotein IIb / IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001; 357:1915-1924.

68. PARAGON Investigators: International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb / IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. *Circulation* 1998; 97:2386-2395.
69. PARAGON B – ACC 2000 highlights. Harrington et al.: Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. *J. Am. Coll. Cardiology* 2000;36:319.
70. Bhatt, D.L., Marso, S.P., Lincoff, A.M. et al.: Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. *J. Am. College Cardiology* 2000; 35: 922-928.
71. Thérroux, P., Ghannan, A., Nesmith, J. et al.: Improved cardiac outcomes in diabetic unstable angina/non-wave myocardial infarction treated with tirofiban and heparin. *Circulation* 1998; 98:1-395.
72. Knobler, H., Savion, N., Shenkman, B., et al. Shear-induced platelet adhesion and aggregation on subendothelium are increased in diabetic patients. *Thromb Res.* 1998; 90:181-190.
73. McCance, D.R., Dyer, D.G., Dunn, J.A. et al.: Maillard reaction products and their relation to complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal on Clinical Investigations* 1993; 91;2470-2478.
74. Hangaishi, M., Taguchi, J., Mijata, T. et al.: Increased aggregation of human platelets produced by advanced glycation end products in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998; 248:285-292.
75. Sharpe, P.C., Trinick, T.: Mean platelet volume in diabetes mellitus. *Q. J. Med.* 1993; 86:739-742.
76. Tschoepe, D., Roesen, P., Kauffmann, L., et al.: Evidence from abnormal platelet glycoprotein expression in diabetes mellitus. *Eur. J. Clin. Invest.* 1990; 20;166-170.
77. Antman, E.M., Cohen, M., Bernink, P.J. et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST-elevation MI. a method for prognostication and therapeutic decision making. *J. Am. Coll. Cardiology* 2000; 284:835-842.
78. Sabatine, M.S. et al.: A risk score system for predicting adverse outcomes and magnitude of benefit with glycoprotein IIb / IIIa inhibitor therapy in patients with instable angina pectoris. *Am. J. Cardiology* 2001; 88:488-492.
79. Mathis, A.S., Parag, M., Spindler, S.: Risk Stratification in Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. Aus Internetdatenbank Medscape. Nksscne
80. Zaachs, S.M., Liebbson, P.R., Calvin, J.E., et al. Unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: Does the clinical diagnosis have therapeutic implications? *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33:107-118.
81. Antman, E.M., Tanasijevic, M.J., Thompson, B., et al.: Cardiac-specific Troponin-I levels to predict the risk of mortality in patients with Acute Coronary Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335:1342-1349.
82. Hahn, S.S., Chae, R., Giugliano, R., et al.: Troponin levels in unstable angina / non-Q-wave myocardial infarction patients treated with tirofiban, a glycoprotein IIb / IIIa antagonist. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31 (suppl A): 229 A.
83. Goldmann, B.U., Hamm, C.W.: Risk stratification in acute coronary syndrome. *Herz* 2001; 26:24-29.

84. Januzzi, J.L., Chae, C.U. et al.: Elevation in Serum Troponin-I Predicts the Benefit of Tirofiban. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2000; 11(3): 211-215.
85. Newby, L.K., Ohman, E.M., Christenson, R.H. et al.: Benefit of glycoprotein IIb / IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes and Troponin-T-positive status: the paragon-B Troponin-T substudy. *Circulation* 2001; 103(24):2891-2896.
86. Alexander, J.H., Sparapani, R.A., Mahaffey, K.W. et al.: 30-Day and 6-Month Mortality is Proportional to the Magnitude of Peak Creatine Kinase Elevation in the Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome [Abstract]. *Circulation* 1998 (suppl): 1-629.
87. Savonitto, S., Ardissino, D., Granger, C.B. et al.: Prognostic Value of the Admission Electrocardiogram in Acute Coronary Syndrome. *J. Am. Coll. Cardiology* 1999; 281:707-713.
88. Lopez de Sa'E., Lopez-Senon J. et al.: Prognostic Value of ECG Changes During Chest Pain in Patients With Unstable Angina: Results of the Proyecto de Estudio del Prognostico de la Angina (PEPA). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31 (Suppl A): 79A.
89. Lloyd-Jones, D.M., Camargo, C.A., Lapuerta, P. et al.: Electrographic and Clinical Predictors of Acute Myocardial Infarction in Patients with Unstable Angina Pectoris. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81:1182-1186.
90. The PURSUIT Trial Investigators: Inhibition of Platelet Glycoprotein IIb / IIIa with Eptifibatid in Patients With Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 1998; 339: 436-443.
91. Alexander, J.H., Harrington, R.A., Guerci, A. et al.: Prior Aspirin use Potentiates the Effect of GP IIb / IIIa inhibition in Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31(Suppl A): 93A.
92. Morrow, D., Rifai, N., Antman, E., et al.: C-Reactive Protein is a Potent Predictor of Mortality independantly of and in Combination with Troponin-T in Acute Coronary Syndrome: A TIMI 11A Substudy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31; 1460-1465.
93. Theroux, P., Barr, E., Snapinn, S. et al.: Rise in C-Reactive Protein Levels is Suppressed with Tirofiban and Heparin but not with Heparin Alone in Patients with Unstable Angina / Non-Q-Wave Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 330A.
94. PRISM PLUS Investigators: Inhibition of the platelet glycoprotein IIb / IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-q-wave myocardial infarction. *New Eng. J. of Med.* 1998; 338:1488-1497.
95. Vaccarino, V., Parson, L., Every, N. et al.: Sex Based Differences in Early Mortality After Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341:217-225.
96. Chandra, N.C., Ziegelstein, R. C., Rogers, W.J. et al.: Observations of the Treatment of Women in the United States with Myocardial Infarction: A Report from the National Registry of Myocardial Infarction-I. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 981-988.
97. Stone, P.H. et al. *J. Am. Coll. Cardiology* 1996; 275: 1104-1112.
98. Muhlestein et al.: «Rescue» utilisation of abciximab for the dissolution of coronary thrombus developing as a complication of coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Card.* 1997; 1755-1759.
99. Gold et al.: Restoration of coronary flow in myocardial infarction by intravenous chimeric 7E3 antibody without exogenous plasminogen activators. Observations in animals and humans. *Circulation* 1997; 95: 1755-1759.

100. Cheseboro, J.H. et al.: Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I. *Circulation* 1987; 76: 142-154.

6.2 Kontextdokument

Guidance on the Use of glycoprotein IIb / IIIa inhibitors in the treatment of acute coronary syndromes.

des National Institutes for Clinical Excellence (NICE)

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die wesentlichen Eigenschaften der drei Wirksubstanzen.

Tabelle 2: Endpunkte und Ergebnisse der ADMIRAL-Studie²⁴.

Tabelle 3: Epidemiologische Beurteilungskriterien für den zentralen kombinierten Endpunkt.

Tabelle 4: Endpunkte und Ergebnisse der CADILLAC-Studie²⁵

Tabelle 5: Epidemiologische Kenngrößen des primären Endpunkts nach 30 Tagen.

Tabelle 6: Endpunkte und Ergebnisse der EPIC-Studien^{28,29}

Tabelle 7: Epidemiologische Kenngrößen des kombinierten Endpunkts nach 30 Tagen, für die beiden Dosierungsschemata im Vergleich zur Placebo.

Tabelle 8: Endpunkte und Ergebnisse der Epilog-Studien^{30,31}

Tabelle 9: Epidemiologische Beurteilungskriterien für die kombinierten Endpunkte nach 30 Tagen die beiden Dosierungsschemata.

Tabelle 10: Endpunkte und Ergebnisse der EPISTENT-Studien^{32,33}

Tabelle 11: PTCA unter Anwendung von Abciximab und Stent ohne GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten-Anwendung.

Tabelle 12: Endpunkte und Ergebnisse der ERASER-Studie³⁵

Tabelle 13: Abciximab gegenüber der Placebo-Bedingung.

Tabelle 14: Endpunkte und Ergebnisse der NEUMANN (ISAR II)-Studie⁴²

Tabelle 15: Für jegliche kardiale Ereignisse innerhalb von 30 Tagen abgeleitete Kenngrößen.

Tabelle 16: Ergebnisse der RAPPORT-Studie⁴⁶.

Tabelle 17: Ergebnisse der SPEED-Studie.

Tabelle 18: Ergebnisse der STOP-AMI-Studie.

Tabelle 19: Ergebnisse der PRISM-Studie⁴³.

Tabelle 20: Ergebnisse der PRISM-PLUS-Studie⁴⁴-Studie⁴⁴.

Tabelle 21: Ergebnisse der PRISM-PLUS-Studie⁴⁴.

Tabelle 22: Ergebnisse der RESTORE Studie⁴⁷.

Tabelle 23: Ergebnisse der RESTORE-Studie⁴⁷.

Tabelle 24: Ergebnisse der TACTICS (TIMI 18)-Studie⁵¹.

Tabelle 25: Ergebnisse der TACTICS (TIMI 18)-Studie⁵¹.

Tabelle 26: Ergebnisse der TARGET-Studie⁵².

Tabelle 27: Ergebnisse der TARGET-Studie⁵².

Tabelle 28: Ergebnisse der ESPRIT-Studie³⁶.

Tabelle 29: Ergebnisse der IMPACT II-Studie⁴⁰.

Tabelle 30: Ergebnisse der IMPACT II-Studie⁴⁰.

Tabelle 31: Ergebnisse aus der PURSUIT-Studie⁴⁵

Tabelle 32: Ergebnisse der PURSUIT-Studie⁴⁵.

Tabelle 33: Studienübersicht

6.4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über die gefundenen Studien in der Literaturrecherche.

Abbildung 2: Ergebnisse der CAPTURE Studie²⁶

Abbildung 3: Ergebnisse der CAPTURE Studie²⁶

Abbildung 4: Ergebnisse der CAPTURE Studie²⁶

Abbildung 5: Ergebnisse der CAPTURE Studie²⁶

Abbildung 6: Kaplan-Meier Überlebensdauer GUSTO V-Studie³⁹

Abbildung 7: Ergebnisse der RAPPORT-Studie⁴⁶

Abbildung 8: Ergebnisse der PRISM-Studie⁴³

Abbildung 9: Kaplan-Meier Überlebensdauer PRISM-PLUS-Studie⁴⁴

Abbildung 10: Ergebnisse der RESTORE-Studie⁴⁷

Abbildung 11: Ergebnisse der ESPRIT-Studie³⁶

Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve zur PURSUIT-Studie⁴⁵