

DIMDI

Deutsches Institut für Medizinische
Dokumentation und Information

Glycoprotein IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten in der Therapie akuter koronarer Syndrome

Ein gesundheitsökonomischer HTA-Bericht

Band 7

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

***Glycoprotein IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten
in der Therapie akuter koronarer Syndrome***
-
Ein gesundheitsökonomischer HTA-Bericht

Prof. Dr. Stefan Felder, Dr. Frank P. Meyer

ISBN 3-89906-721-5

1. Auflage 2003

© DAHTA@DIMDI. Alle Rechte, auch die des Nachdrucks von Auszügen, der photomechanischen 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 Sozialmedizin und Gesundheitsökonomie, Medizinische Fakultät, Universität Magdeburg mit der Erstellung dieses HTA-Berichts beauftragt.

Nach einer Überarbeitung und einem 2-fachen Begutachtungsverfahren wurde diese Arbeit im September 2003 veröffentlicht.

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

Die externe Begutachtung erfolgte durch Dr. A. Gandjour, Institut für Gesundheitsökonomie und Klinische Epidemiologie, Universität zu Köln.

Die Gutachter tragen keinerlei Verantwortung für den Inhalt des Berichts.

Die Erstellung, Begutachtung und Überarbeitung des Berichts erfolgte auf der Grundlage standardisierter Arbeitsanweisungen. Für alle an der Erstellung beteiligten Personen bestanden keine finanziellen oder sonstigen Interessenkonflikte.

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	Ziel des Berichts	1
2	Zusammenfassung	2
3	Wissenschaftliche Kurzfassung	4
3.1	Fragestellung	4
3.2	Methodik	4
3.3	Schlussfolgerung	4
4	Hauptdokument	6
4.1	Einführung und Hintergrund der Untersuchung	6
4.1.1	<i>Akute koronare Syndrome und therapeutische Optionen</i>	6
4.1.2	<i>Thrombozytenaktivierung und -aggregationshemmer</i>	8
4.1.3	<i>Glycoprotein-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten</i>	9
4.2	Fragen zur Evaluation	11
4.2.1	<i>Medizinische Evaluation</i>	11
4.2.2	<i>Ökonomische Bewertung</i>	13
4.3	Methodik des Assessments	14
4.3.1	<i>Datenbankrecherche</i>	14
4.3.2	<i>Ergänzende Literatur</i>	18
4.3.3	<i>Ein- und Ausschlusskriterien</i>	18
4.4	Ergebnisse	19
4.4.1	<i>Quantitatives Ergebnis (Anzahl der relevanten Studien)</i>	19
4.4.2	<i>Ergebnisse der Studien zur medizinische Bewertung (NNT) der Glycoprotein-Rezeptorantagonisten</i>	22
4.4.3	<i>Ergebnisse der Studien zur medizinische Bewertung der Komplikationen</i>	27
4.4.4	<i>Ergebnisse der Studien zur gesundheitsökonomische Bewertung der Glycoprotein-Rezeptorantagonisten</i>	30
4.5	Diskussion und Beantwortung der Forschungsfragen	36
4.5.1	<i>Akutes Koronarsyndrom</i>	36
4.5.2	<i>Akuter Herzinfarkt</i>	38
4.6	Schlussfolgerungen	39
5	Anhang	41
5.1	Abkürzungsverzeichnis	41
5.2	Tabellenverzeichnis	42
5.3	Abbildungsverzeichnis	43
5.4	Einzelarstellung der Studien	44
5.4.1	<i>Akutes Koronarsyndrom und primär invasives Vorgehen</i>	44
5.4.2	<i>Akutes Koronarsyndrom und primär konservatives Vorgehen</i>	52
5.4.3	<i>Akuter Herzinfarkt und primär invasives Vorgehen</i>	55
5.4.4	<i>Akuter Herzinfarkt und primär konservatives Vorgehen</i>	57
5.4.5	<i>Zusammenfassende ökonomische Bewertung der Effizienz</i>	59

6	Literaturverzeichnis.....	69
6.1	Bewertete Literatur.....	69

1 Ziel des Berichts

Die akuten koronaren Herzerkrankungen sind mit 85,5 Sterbefällen pro 100.000 Einwohner nach den chronischen ischämischen Herzerkrankungen die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. Die stationäre Morbiditätsziffer liegt bei 161 (Daten des Statistischen Bundesamts für 1999, beide Geschlechter, alle Altersklassen). Die mit den akuten koronaren Herzerkrankungen verbundene Krankheitslast ist somit beträchtlich.

Die letzten Jahre haben große Veränderungen in der Therapie der instabilen Angina pectoris gebracht. Der Einsatz von Glycoprotein (GP)-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten führt zur einer Verbesserung von kombinierten klinischen Endpunkten bei Patienten, die primär invasiv (PTCA) behandelt werden. Bei primär konservativem Vorgehen kann bei bestimmten Patientengruppen ein Vorteil im Kurz- und im Langzeitverlauf erkannt werden. Der Stellenwert dieser Wirkstoffe beim akuten Herzinfarkt wird derzeit noch geprüft. Trotz positiver Studienlage werden die Substanzen wegen der hohen Kosten - man schätzt ungefähr € 1.000 pro Applikation - in der Praxis noch sehr zurückhaltend eingesetzt.

Derzeit sind weltweit drei anwendbare Wirkstoffe von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten zugelassen: Abciximab (A; ReoProTM), Eptifibatid (E; IntegrilinTM) und Tirofiban (T; AggrastatTM). Die medizinische Effektivität dieser drei Wirkstoffe für die Behandlung von ACS und akuten Herzinfarkten ist in großen Studien untersucht worden. Diese Studien begleitend und ergänzend werden ökonomische Untersuchungen über die Vorteilhaftigkeit von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten durchgeführt.

Der vorliegende Bericht beleuchtet den Einsatz dieser Substanzen zur Behandlung akuter koronarer Syndrome (ACS) aus gesundheitsökonomischer Sicht. Auf der Grundlage einer systematischen Literaturübersichtsarbeit soll die Frage beantwortet werden, bei welchen Indikationen der Einsatz der IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten medizinisch effektiv und zu welchen Kosten der gegebenenfalls zusätzliche Nutzen zu erreichen ist. Zum Thema „Medizinische Effektivität beim Einsatz von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten in der Therapie von akuten Koronarsyndromen“ liegt ein separater HTA-Bericht vor.

2 Zusammenfassung

Die akuten koronaren Herzerkrankungen sind mit 85,5 Sterbefällen pro 100.000 Einwohner nach den chronischen ischämischen Herzerkrankungen die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. Die stationäre Morbiditätsziffer liegt bei 161 (Daten des Statistischen Bundesamts für 1999, beide Geschlechter, alle Altersklassen). Die mit den akuten koronaren Herzerkrankungen verbundene Krankheitslast ist somit beträchtlich.

In den letzten zehn Jahren hat sich das Management von ACS revolutionär entwickelt. Das betrifft einerseits ihre Differenzierung, da neben der instabilen Angina pectoris und dem manifesten Herzinfarkt als dritte Entität der kleine Infarkt definiert wird. Andererseits wird mit den Antagonisten des Thrombozytenrezeptors GP-IIb / IIIa eine neue Klasse von Wirkstoffen entwickelt, von denen man sich eine wirksamere Beschränkung der Thrombozytenaggregation verspricht.

Die medizinische Effektivität der drei zur Therapie von ACS zugelassenen Wirkstoffe A, E und T ist in mehreren groß angelegten Doppelblindstudien untersucht worden. Bei einigen Studien werden parallel ökonomische Untersuchungen durchgeführt, die sich mit der Änderung des Ressourcenaufwands befassen.

Die Recherche für den vorliegenden gesundheitsökonomischen HTA-Bericht erfolgt in einschlägigen Datenbanken über das Internet. Um Aussagen zu den Kosten der Medikation in Deutschland treffen zu können, werden die Apothekenpreise der Wirkstoffe erhoben. Angaben zu den Änderungen der Aufwände im stationären Bereich stützen sich wiederum auf die einschlägige internationale Literatur.

Wir präsentieren die medizinischen Ergebnisse in Form des NNT-Werts (NNT = Number-Needed-To-Treat). Dieser Wert zeigt an, wie viele Patienten mit dem untersuchten Wirkstoff behandelt werden müssen, um einen vordefinierten primären Endpunkt vermeiden zu können. Analog geben wir als ökonomische Kennziffer an, welcher Geldbetrag für die Medikation aufgewendet werden muss, um einen Endpunkt zu vermeiden.

Die Ergebnisse des HTA-Berichts lassen sich aufgeteilt auf die instabile Angina pectoris und den kleinen Herzinfarkt einerseits und den großen Herzinfarkt andererseits wie folgt zusammenfassen.

Instabile Angina pectoris und kleiner Herzinfarkt

- Die medizinische Wirksamkeit von A, E und T ist bei primär invasivem (PTCA, Stent) deutlich besser als bei primär konservativem Vorgehen. A erweist sich hier eindeutig als die wirksamste Substanz. Die NNT-Werte zur Vermeidung eines primären Endpunkts (Tod, Herzinfarkt und / oder Revaskularisation) innerhalb von 30 Tagen betragen bei A je nach Studie zwischen 15 und 22.
- Die Kosten von A belaufen sich bei einem Patienten mit 70 kg Körpergewicht auf € 1.050. Um einen primären Endpunkt zu vermeiden, müssen zwischen € 15.500 und € 30.300 ausgegeben werden.
- Bei primär konservativem Vorgehen schneidet T gegenüber E deutlich besser ab. Wenn zusätzlich Heparin (H) eingesetzt wird, erreichen die NNT-Werte 31. Die Kosten bei T betragen pro Patient € 655. Die Kosten zur Vermeidung eines primären Endpunkts liegen bei € 20.000.

- Einen besonderen Nutzen von der Behandlung mit A und T haben Patienten mit hohen Troponin-Werten. Die NNT-Werte werden deutlich reduziert, mit A von 22 auf 7 und mit T von 71 auf 11.
- Sowohl beim invasiven als auch beim konservativen Vorgehen führt der Einsatz der GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten zu einem Rückgang der Revaskularisationen. Dadurch wird die Verweildauer im Krankenhaus gesenkt. Die damit verbundenen Kosteneinsparungen können die Medikationskosten kompensieren, wie mehrere Untersuchungen gezeigt haben.

Großer Herzinfarkt

- Bei Patienten mit primär invasivem Vorgehen kann ein primärer Endpunkt vermieden werden, wenn 12 bis 18 Patienten mit A behandelt werden. Die Kosten zur Vermeidung eines Endpunkts sind zu vergleichen mit denen beim ACS (zwischen € 12.400 und € 18.600).
- Die Zahl der Revaskularisationen geht beim großen Herzinfarkt durch den Einsatz von A zurück, wenn auch um 50 % weniger stark als beim kleinen Herzinfarkt (NNT = 30 vs. NNT = 20). Obwohl ökonomische Untersuchungen dazu vollständig fehlen, können die Revaskularisationen den Ausschlag für die ökonomische Bewertung geben.

3 Wissenschaftliche Kurzfassung

3.1 Fragestellung

Die letzten Jahre haben große Veränderungen in der Therapie der instabilen Angina pectoris und des kleinen Herzinfarkts gebracht. Der Einsatz von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten führt zur einer Verbesserung von kombinierten klinischen Endpunkten bei Patienten, die primär invasiv (PTCA, Stent) behandelt werden. Bei primär konservativer Behandlung kann ein Vorteil im Kurz- und im Langzeitverlauf bei bestimmten Patientengruppen erkannt werden.

Der Stellenwert dieser Substanzen beim akuten Myokardinfarkt (großer Herzinfarkt) wird derzeit noch geprüft. Trotz positiver Studienlage werden GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten wegen der hohen Kosten - bei A schätzt man ungefähr € 1.000 pro Applikation - noch sehr zurückhaltend eingesetzt.

Derzeit sind weltweit drei anwendbare GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten zugelassen: A (ReoPro™), E (Integrilin™) und T (Aggrastat™). Die medizinische Effektivität dieser drei Wirkstoffe ist in großen Studien untersucht worden. Parallel dazu sind ökonomische Untersuchungen gelaufen, allerdings in ganz geringer Zahl. Die Ergebnisse der Studien sollen im vorliegenden Bericht zusammengefasst werden. Es soll deutlich werden, ob und in welchem Umfang die Wirkstoffe in der Therapie von ACS medizinisch wirksam sind und zu welchen Kosten der zusätzliche Nutzen zu erreichen ist.

3.2 Methodik

Im Rahmen dieser Untersuchung wird systematisch in geeigneten Datenbanken nach Veröffentlichungen recherchiert. Die Literaturabfrage erfolgt in verschiedenen Datenbanken via Internet. Die Abfragen sind detailliert beschrieben und reproduzierbar. Inhaltliche sowie formale Ein- und Ausschlusskriterien leiten die Bewertung der Trefferlisten und helfen die relevanten Arbeiten herauszufiltern.

Zusätzlich werden die Kosten der Wirkstoffe auf der Grundlage von Einstandspreisen für Arzneimittel in Deutschland geschätzt. Auf diese Weise wird es möglich, die Kosten pro Patient für den Einsatz der GP-Rezeptorantagonisten für Deutschland zu schätzen.

3.3 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse aus der Literatur und den eigenen Berechnungen fassen wir wie folgt zusammen.

1. Der Einsatz von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten für die Behandlung der instabilen Angina pectoris und des kleinen Herzinfarkts mit primär invasivem oder primär konservativem Vorgehen ist in einer Reihe von RCT-Studien (RCT = Randomised Controlled Trial) untersucht worden. Die Studienlage ist beim großen Herzinfarkt dagegen vergleichsweise dünn.
2. Ökonomische Untersuchungen werden teilweise parallel zu den RCTs durchgeführt, jedoch nur für die Behandlung des kleinen Herzinfarkts.

Instabile Angina pectoris und kleiner Herzinfarkt

1. Eine medizinische Wirksamkeit ist praktisch nur dann gegeben, wenn primär invasiv vorgegangen wird. Von den drei zugelassenen Wirkstoffen A, E und T erweist sich A als der wirksamste. Die NNT-Werte zur Vermeidung eines primären Endpunkts (Tod, Herzinfarkt und / oder Revaskularisation) betragen bei A je nach Studie zwischen 15 und 22.

2. Die Komplikationen (Blutungen, Transfusionen) halten sich bei A stark in Grenzen.
3. Die Kosten von A betragen bei einem 70 kg schweren Patienten € 1.050 und € 1.375 bei einem Patienten mit 100 kg Körpergewicht. Um einen primären Endpunkt zu vermeiden, müssen bei einer Körpermasse von 70 kg je nach Studie zwischen € 15.500 und € 30.300 ausgegeben werden.
4. Bei primär konservativem Vorgehen schneidet T gegenüber E deutlich besser ab. Wenn zusätzlich H eingesetzt wird, erreichen die NNT-Werte 31. Die Kosten bei T betragen pro Patient € 655 (70 kg) und € 980 (100 kg). Die Kosten zur Vermeidung eines primären Endpunkts liegen bei € 20.000.
5. Einen besonderen Nutzen aus der Behandlung mit A und T ziehen Patienten mit hohen Troponin-Werten. Die NNT-Werte werden deutlich reduziert, mit A von 22 auf 7 (CAPTURE 1998, 1999) und mit T von 71 auf 11 (PRISM 1998, 1999).
6. Sowohl beim invasiven als auch beim konservativen Vorgehen geht die Zahl der Revaskularisationen bei Einsatz der GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten zurück. Dadurch wird die Verweildauer im Krankenhaus gesenkt. Die damit verbundenen Kosteneinsparungen können die Medikationskosten kompensieren, wie mehrere Untersuchungen zeigen.

Großer Herzinfarkt

1. Bei Patienten mit primär invasivem Vorgehen kann ein primärer Endpunkt innerhalb von 30 Tagen vermieden werden, wenn 12 bis 18 Patienten mit A behandelt werden. Die Kosten zur Vermeidung eines Endpunkts sind zu vergleichen mit denen beim ACS (zwischen € 12.400 und € 18.600).
2. Die Zahl der Revaskularisationen geht beim großen Herzinfarkt durch den Einsatz von A zurück, wenn auch mit ca. 50 % weniger stark als beim kleinen Herzinfarkt (NNT = 30 vs. NNT = 20). Obwohl ökonomische Untersuchungen dazu vollständig fehlen, könnten die Revaskularisationen auch hier den Ausschlag für die ökonomische Bewertung geben.

4 Hauptdokument

4.1 Einführung und Hintergrund der Untersuchung

Das ACS ist aufgrund seiner hohen Inzidenz ein wesentlicher Kostenfaktor in der medizinischen Versorgung. Neue Behandlungsmethoden, die sich in den letzten Jahren abzeichnen, werden hinsichtlich ihrer medizinischen Wirksamkeit untersucht, sind aber mit Sicherheit kostenintensiv. Eine gesundheitsökonomische Evaluation der IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten erscheint deshalb prioritär.

Die konkreten wissenschaftlichen Erkenntnisse ziehen Konsequenzen hinsichtlich der Behandlung von ACS mit sich. Besonders in der Therapie der instabilen Angina pectoris haben die letzten Jahre große Veränderungen gebracht. Der Einsatz von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten führt zur einer Verbesserung von kombinierten klinischen Endpunkten bei Patienten, die einer PTCA unterzogen werden. Bei elektiver PTCA kann ein Vorteil im Kurz- und im Langzeitverlauf bei bestimmten Patientengruppen erkannt werden. So wird für den kleinen Infarkt eine Tripeltherapie vorgeschlagen: (i) Acetylsalicylsäure (ASS) oder Clopidogrel oder Ticlopidin, (ii) GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten, (iii) H oder niedermolekulares H. Patienten, die trotz dieser massiven Behandlung weiterhin über Beschwerden klagen, werden als Hochrisikopatienten eingestuft und in der Regel revaskularisiert (Ballondilatation ohne oder mit Stent).

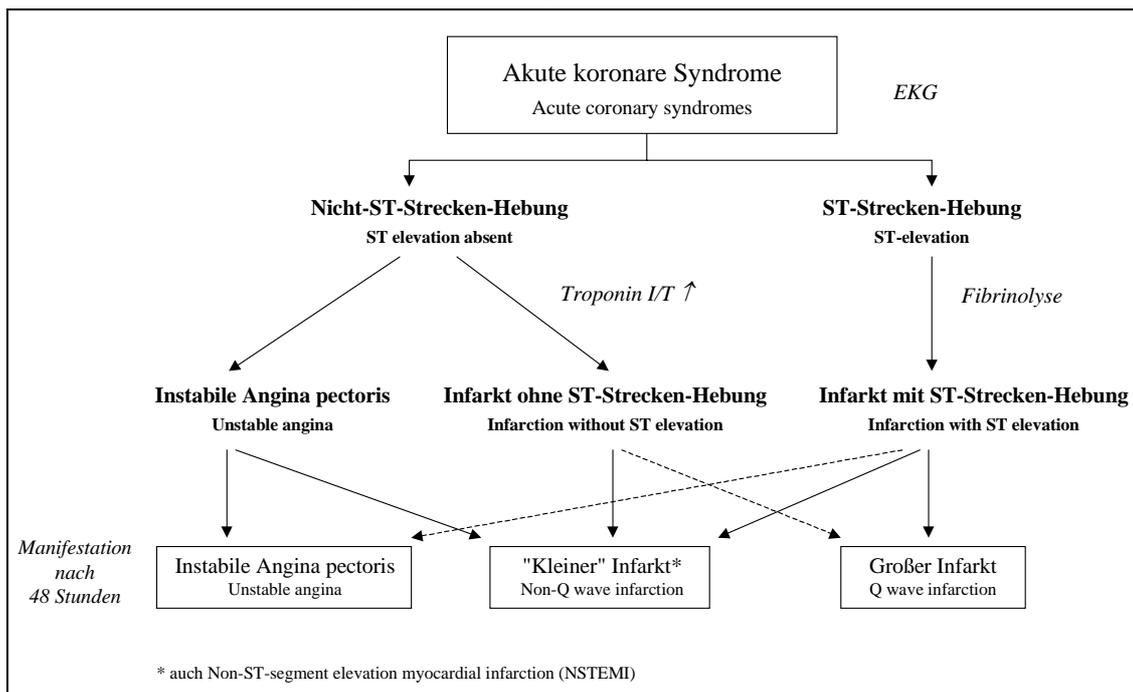
Die Anwendung der bisher zugelassenen GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten bei der Behandlung des akuten Myokardinfarkts wird derzeit noch geprüft. Trotz positiver Studienlage werden die Substanzen wegen der hohen Kosten - man schätzt ungefähr € 1.000 pro Applikation - in der Praxis noch sehr zurückhaltend eingesetzt.

4.1.1 Akute koronare Syndrome und therapeutische Optionen

Neben der instabilen Angina pectoris und dem manifesten Herzinfarkt wird der kleine Infarkt als dritte Entität definiert. Die aktuelle Differenzierung des ACS wird in Abbildung 1 vorgestellt.

Zwei wesentliche Aspekte werden hier schon hervorgehoben, die Fibrinolyse beim großen Herzinfarkt und die Bedeutung der neuen kardialen Troponine. Die alten WHO-Regeln nutzen vor allem die Erhöhungen der Kreatinkinase (CK) und deren myokardiales Isoenzym (CK-MB) als Goldstandard für die Diagnose einer Herzmuskelnekrose. Im Gegensatz zu diesen unspezifischen Enzymen, die nicht kardiospezifisch exprimiert werden, werden die Troponine T (cTnT) und I (cTnI) nur im Herzmuskel exprimiert, was sich in einer verbesserten diagnostischen Leistung niederschlägt^{35,20}.

Abbildung 1: Differenzierung der akuten koronaren Syndrome.

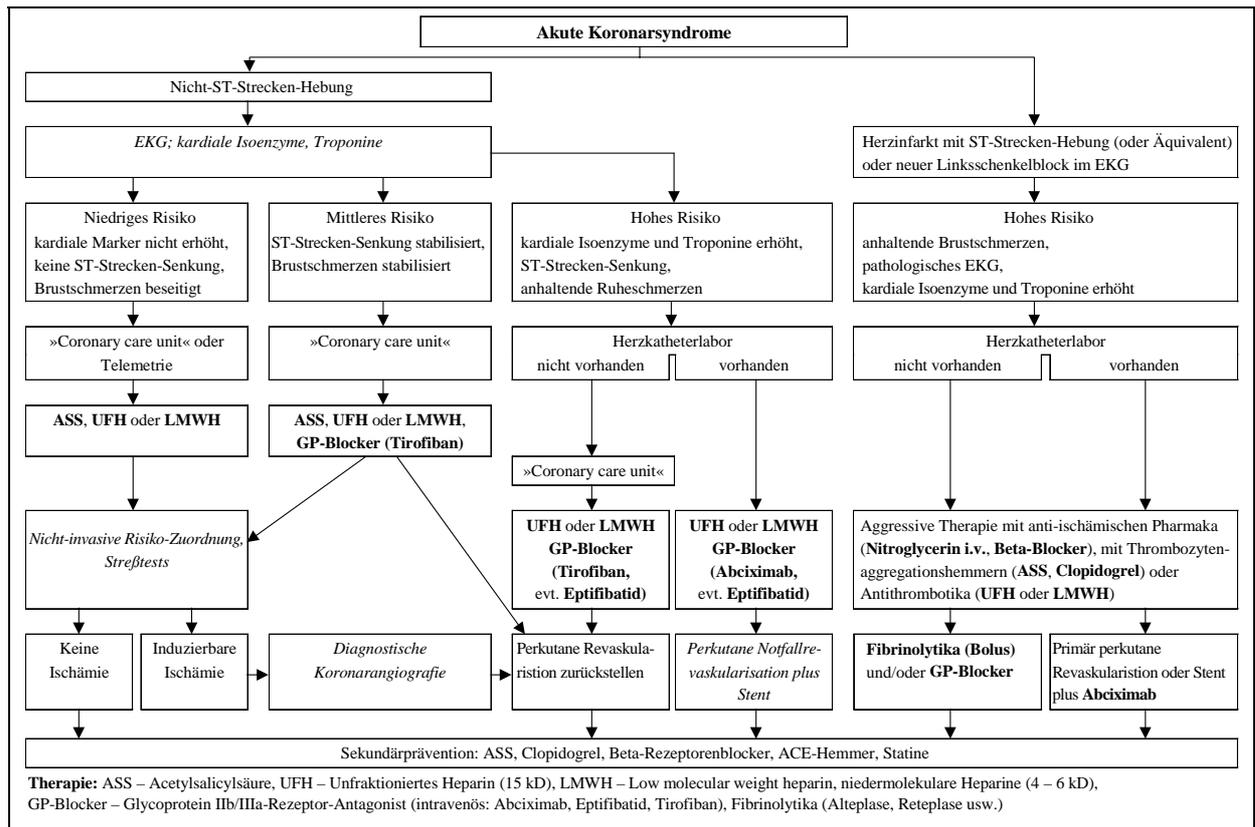


Das von BODEN und MCKAY⁶ konstruierte Organigramm (Abbildung 2) resultiert aus den Ergebnissen einer Reihe von Studien, die nachfolgend eingehend beschrieben und kommentiert werden. Entscheidend dabei ist die frühzeitige und exakte Einschätzung, welcher Risikogruppe ein Patient zuzurechnen ist.

Einzelheiten zum therapeutischen Vorgehen können den amerikanischen und den europäischen Behandlungsleitlinien entnommen werden^{8,4,65}.

Da sich das Thema des vorliegenden HTA-Berichts auf GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten konzentriert, wird im Folgenden auf H, Fibrinolytika usw. nicht näher eingegangen.

Abbildung 2: Vorschlag eines Algorithmus für das Management von ACS (nach Boden und McKay⁶).



4.1.2 Thrombozytenaktivierung und -aggregationshemmer

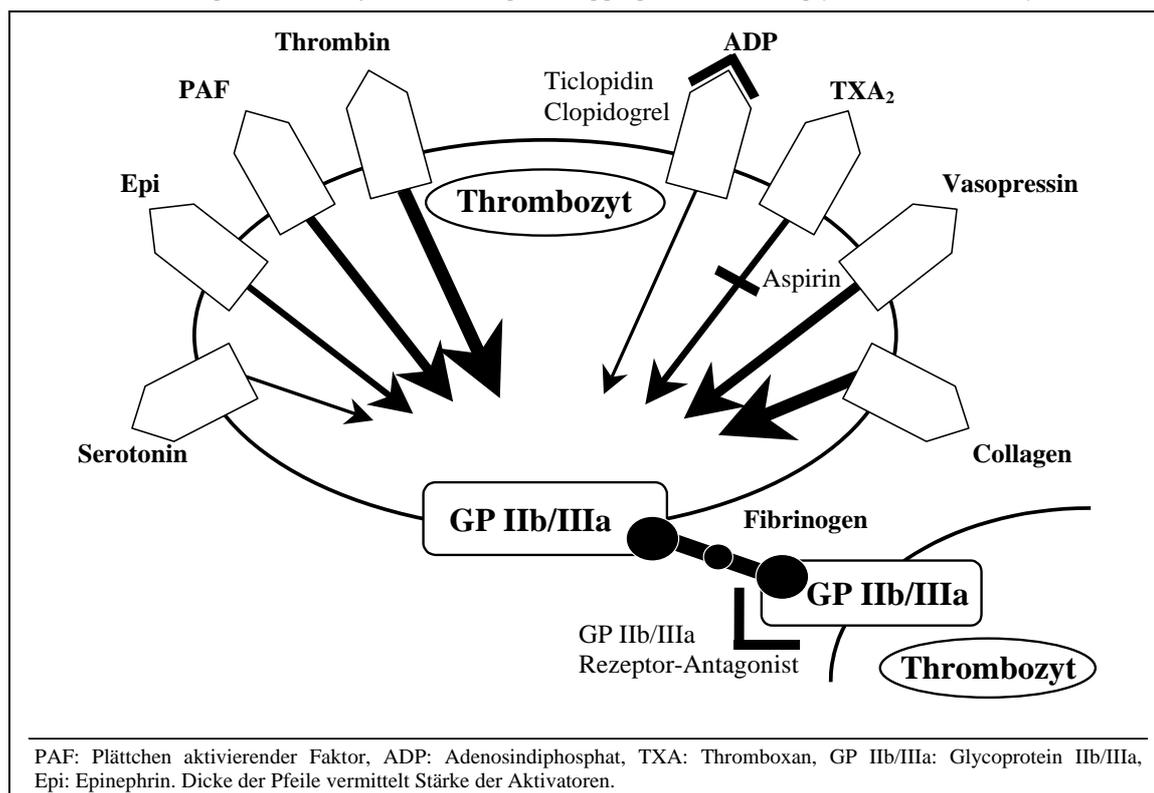
Eine Schlüsselrolle bei der Entstehung koronarer Syndrome spielen die Thrombozyten (Blutplättchen), die unter bestimmten pathologischen Bedingungen aktiviert werden und dann dazu neigen, zu aggregieren und / oder am Gefäßendothel anzuhafte, wodurch es zu Gefäßverschlüssen in den Koronararterien kommt mit allen konsekutiven Ereignissen bis zum Herzinfarkt oder zum plötzlichen Herztod.

Die Aktivierung der Thrombozyten erfolgt mittels verschiedener Rezeptoren, die in Abbildung 3: Thrombozytenaktivierung und -aggregationshemmung (Vorchheimer et al.63).

schematisch am Rand eines Thrombozyten lokalisiert werden.

Definitionsgemäß docken Thrombozytenaggregationshemmer an den Rezeptoren an und vermindern dadurch deren Aktivierung, die Aggregation und den - häufig deletären - Gefäßverschluss.

Der klassische Thrombozytenaggregationshemmer ist Aspirin (ASS), wodurch der Thromboxanrezeptor blockiert wird. Neuere Substanzen sind Ticlopidin und Clopidogrel, die am Adenosindiphosphat-Rezeptor (ADP-Rezeptor) angreifen. An der Stärke der Pfeile wird deutlich, dass die Effizienz dieser Wirkstoffe recht eingeschränkt ist, weshalb nach weiteren Alternativen gesucht wird. GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten sind das Ergebnis.

Abbildung 3: Thrombozytenaktivierung und -aggregationshemmung (Vorchheimer et al.⁶³).

4.1.3 Glycoprotein-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten

Der koronare Thrombus besteht aus einem (aggregierten) Thrombozytenkern (weißer Thrombus) mit zusätzlichen Fibrin-Thrombin-Zumischungen (weißer und roter Thrombus⁵⁸). Die GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten sind nun in der Lage, die Funktion der thrombozytären Membranglycoproteine und damit die Fibrinogenbindung an den Thrombozyten zu hemmen. Damit wird der zentrale Schritt der Thrombozytenaggregation blockiert. Unabhängig von der Art der Aktivierung wird also deren gemeinsame Endstrecke inhibiert.

Diese komplexen Zusammenhänge erklären auch, dass eine Polytherapie, die Kombination von ASS oder Clopidogrel mit H und GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten, gegebenenfalls noch Fibrinolytika (Alteplase, Reteplase), durchaus rational begründet sein kann. Der tatsächliche Nutzen für die Patienten kann erst durch entsprechende klinische Studien erfasst werden.

(1) Orale GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten

Die Hoffnung, mit oral wirksamen Substanzen den Patienten einen längerfristigen Schutz auch unter ambulanten Bedingungen zu bieten, hat sich nicht erfüllt^{38,44}. Alle entsprechenden klinischen Studien sind wegen negativer Ergebnisse vorzeitig abgebrochen worden:

Xemilofiban (EXCITE - Evaluation of Xemilofiban in Controlling Thrombotic Events),

Sibrafiban (SYMPHONY - Sibrafiban vs. Aspirin to Yield Maximum Protection from Ischemic Heart Events Post Acute Coronary Syndromes),

Orbofiban (OPUS - Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes),

Lotrofiban (BRAVO - Blockade of the Receptor Against Vascular Occlusion).

Diese Verbindungen sollen uns in der Folge nicht weiter beschäftigen. Es kann durchaus sein, dass auch andere orale Substanzen zukünftig keine Chance haben, da das Blutungsrisiko für die Patienten bei einer Dauerbehandlung einfach zu groß ist.

(2) Parenterale GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten

In Tabelle 1 sind die derzeit zugelassenen Wirkstoffe, deren Präparatenamen sowie einige Angaben zur Indikation und Dosierung zusammengefasst.

Das Wirkprinzip der genannten Substanzen ist vergleichbar, sie unterscheiden sich jedoch hinsichtlich ihrer strukturellen und pharmakologischen Eigenschaften sowie ihrer Rezeptorspezifität^{5,66,30}. Die klinischen Auswirkungen dieser Differenzen sind noch nicht abzuschätzen. Der Wirkungsbeginn nach intravenöser Gabe erfolgt bei allen drei Substanzen gleich rasch innerhalb von Minuten.

Tabelle 1: Zugelassene GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten.

Arzneistoff	Präparat	Indikation	Dosierung			
			Bolus	Infusion		
		Zulassung	µg / kg	µg / kg / Min	(max. µg / Min)	h
A	ReoPro™	Perkutane Koronarintervention ← Instabile Angina pectoris (FDA: PCI, ACS)	250	0,125	(10)	12
E	Integrilin™	Instabile Angina pectoris Nicht-Q-Wellen-Herzinfarkt (besonders bei vorgesehener perkutaner Koronarintervention ←) (FDA: PCI, ACS)	180	2,0		≤ 72 (-96)
T	Aggrastat™	Instabile Angina pectoris Nicht-Q-Wellen-Herzinfarkt (FDA: ACS)		0,4 0,1		0,5 ≤ 48
<p>← Ballondilatation, Atherektomie, Stentimplantation</p> <p>In Klammern werden die US-amerikanischen Zulassungen vermerkt.</p> <p>FDA: Food and Drug Administration, PCI: Percutaneous Coronary Intervention, ACS: Acute Coronary Syndrome.</p> <p>h = Stunden</p>						

4.2 Fragen zur Evaluation

Der vorliegende Bericht stellt sich folgende Forschungsfragen:

1. Welche medizinische Wirksamkeit erfolgt durch den Einsatz von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten in der Behandlung von ACS?
2. Welche medizinischen Komplikationen treten beim Einsatz der Rezeptorantagonisten auf?

Bei der Beantwortung dieser medizinischen Fragen sind folgende Gesichtspunkte von Bedeutung, die unter „Medizinische Evaluation“ noch näher präzisiert werden:

- (a) Welche differentialdiagnostischen Aspekte werden bei der Anwendung der Rezeptorantagonisten beachtet?
 - (b) Welche Differenzierungen sind bei der Therapie zu beachten?
 - (c) Auf welche vordefinierten Ereignisse bezieht sich die Wirksamkeit des Einsatzes der GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten?
1. Wie hoch sind die Kosten der Medikation pro Applikation?
 2. Was sind die zusätzlichen Kosten der Medikation pro medizinisches Outcome?
 3. Welche zusätzlichen Kosten neben der Medikation geben den Ausschlag für oder gegen den Einsatz der Rezeptorantagonisten?

4.2.1 Medizinische Evaluation

Zur Bewertung der medizinischen Effizienz bestimmter therapeutischer Maßnahmen bei ACS müssen verschiedene Aspekte berücksichtigt werden, die nachfolgend präzisiert werden.

(1) Differentialdiagnostische Aspekte

Der Gliederung in Abbildung 1 folgend werden folgende Unterscheidungen getroffen:

- a) ACS (ohne ST-Strecken-Hebung) umfasst die instabile Angina pectoris und / oder den kleinen Infarkt.
- b) Akuter Herzinfarkt (mit ST-Strecken-Hebung) wird als großer Infarkt definiert.

(2) Differentialtherapeutische Aspekte

Sowohl beim ACS als auch beim akuten Herzinfarkt ist ein konservatives und / oder ein invasives Vorgehen möglich:

- a) Primär konservatives Vorgehen mit Arzneimitteln, die die Thrombozytenaggregation verhindern (ASS, Clopidogrel, Ticlopidin, GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten), die antithrombotisch (Heparine) und / oder fibrinolytisch (Alteplase, Reteplase, Streptokinase) wirken.

Bei ausbleibender Wirkung oder bei Verschlechterung des Zustands des Patienten können zusätzlich invasive Verfahren (dringliche oder Notfallrevaskularisation, Urgent / Emergency Revascularisation) erforderlich werden.

- b) Primär invasives (= elektives) Vorgehen umfasst die perkutane Intervention (Percutaneous Coronary Intervention), d.h. die Koronarangiographie mit konsekutiver Angioplastie und Ballondilatation (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, PTCA) und gegebenenfalls Implantation eines Stents (Stent Implantation) oder die konsekutive koronare Bypassoperation (Coronary-Artery Bypass Grafting, CABG).

Parallel dazu erfolgen auch alle medikamentösen Verfahren, wie Thrombozytenaggregationshemmung, antithrombotische und fibrinolytische Maßnahmen. Außerdem können zusätzlich Notfallrevaskularisationen erforderlich werden.

- c) GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten. Im Rahmen dieses HTA-Berichts interessiert ausschließlich die Wirkung dieser Substanzgruppe mit A, E und T entweder im Vergleich zu Placebo (P) oder zu einer Standardbehandlung, z.B. mit H, Alte- oder Reteplase.

(3) *Ereignisse. Zur Bewertung der Erfolge oder Misserfolge der therapeutischen Maßnahmen werden vor Studienbeginn Ereignisse definiert.*

Im Vordergrund steht der sog. primäre Endpunkt, der in der Regel den Tod des Patienten, einen Herzinfarkt und / oder Reinfarkt und / oder eine (Notfall-) Revaskularisation erfasst, der innerhalb bestimmter Zeiträume (7 Tage, 30 Tage, 6 Monate, 1 Jahr, 2 Jahre, 3 Jahre) auftritt. Meistens werden auch die einzelnen Ereignisse erfasst.

Außerdem können Komplikationen, die bei diesen massiven therapeutischen Eingriffen bei schwerst erkrankten Patienten immer möglich sind, erfasst werden. Meistens handelt es sich um mehr oder weniger massive Blutungen, die Transfusionen mit Erythrozyten und / oder Thrombozyten oder Vollblut erforderlich machen, wodurch zusätzliche Kosten entstehen.

An einem Beispiel soll die Art der Studiendurchführung, -darstellung und -bewertung vorgestellt werden (Tabelle 2). An der RESTORE-Studie (Randomized Efficacy Study of T for Outcomes and REstenosis²¹) beteiligen sich 2.141 Patienten, von denen 1.070 E und 1.071 T erhalten. 6 Monate nach der Therapie erreichen 27,1 % der E- und 24,1 % der T-Patienten einen primären Endpunkt (Tod, Herzinfarkt und / oder Notfallrevaskularisation). Die Revaskularisation wird noch differenziert in PTCA, Bypass oder Stentimplantation. Daraus resultiert, dass durch T 3 % Ereignisse innerhalb von 6 Monaten vermieden werden. Bezogen auf den P-Wert kommt dies einer Risikoreduktion von 11 % ($\approx 3 / 27,1$) gleich. Relevant ist allerdings die Reduktion des (absoluten) Risikos um 3,0 %. Für alle späteren Berechnungen wird der NNT-Wert zugrundegelegt. NNT gibt an, wie viele Patienten behandelt werden müssen, um ein Ereignis zu vermeiden. (Der NNT-Wert wird von LAUPACIS et al.³¹ eingeführt und definiert: „The »number needed to be treated« is the number of patients who must be treated in order to prevent one adverse event.“ Adverse events sind dann definitionsgemäß Todesfälle, Herzinfarkte usw. Formal entspricht NNT dem Kehrwert der (absoluten) Risikodifferenz zwischen Verum (V) E oder Alternative.) Beispielsweise müssen 77 Patienten mit T behandelt werden, damit innerhalb von 6 Monaten ein Herzinfarkt verhindert wird, 33 Patienten müssen behandelt werden, damit irgendein Ereignis verhindert wird. Es stellt sich aber auch heraus, dass durch T die Mortalität nicht gesenkt wird. Im Gegenteil, in der T-Gruppe sterben 0,4 % mehr Patienten als in der P-Gruppe. Das adverse Ereignis wird somit um 0,4 % erhöht. Entsprechend ist der NNT-Wert in diesem Fall negativ: Auf 250 Behandlungen mit T tritt gegenüber E ein zusätzlicher Todesfall auf. (Auch wenn dies in der Literatur in der Regel nicht geschieht, spricht unseres Erachtens nichts dagegen, wenn man den Wertebereich von NNT auf negative Zahlen ausdehnt. Im Gegenteil, das Ausmaß des Schadens wird deutlich und es wird möglich, Nutzen und Schaden über mehrere Endpunkte und mehrere Studien zu aggregieren.)

Tabelle 2: RESTORE.

Ereignis	P	T	Reduktion (%)		NNT
			Risiko	Ereignis	
%	(n = 1.070)	(n = 1.071)			
6 Monate					
Primärer Endpunkt	27,1	24,1	11	3	33
Tod	1,4	1,8	-29	-0,4	-250
Herzinfarkt	7,6	6,3	17	1,3	77
PTCA	17,1	15,7	8	1,4	71
Bypass	6,8	5,5	9	1,3	77
Stent	2,5	1,5	40	1	100

4.2.2 Ökonomische Bewertung

Ein zweites Ziel dieser Arbeit besteht darin, die Kosten der Wirkstoffe pro Applikation zu schätzen. Medikamentenpreise sind je nach Land sehr unterschiedlich, so dass es angezeigt erscheint, für Deutschland eigene Berechnungen durchzuführen. Dieses Unterfangen wird dadurch erleichtert, dass die Menge und die Konzentration der Medikationsabgabe unstrittig ist, so dass für eine repräsentative Körpermasse der Umfang der notwendigen Medikation bestimmt werden kann.

Da die Dosierung in der Regel körperrgewichtbezogen erfolgt, werden Eckwerte für Patienten mit 70 kg und 100 kg Körpermasse angegeben. Für die Kostenberechnungen stehen für E und T die Listenpreise zur Verfügung (Rote Liste 2001). Da für A (Reo ProTM) kein Preis ausgewiesen ist, wird der Einkaufspreis der Apotheke des Universitätsklinikums Magdeburg zugrunde gelegt. Auch in der Roten Liste 2002 wird für Reo ProTM noch kein Preis für Deutschland ausgewiesen, so dass sich gegenwärtig keine Änderungen unserer Berechnungen ergeben.

Für die gesundheitsökonomische Betrachtung ist es zentral, die zusätzlichen Medikationskosten ins Verhältnis zum medizinischen Nutzen zu setzen. Zu diesem Zweck werden die Therapiekosten pro Patient mit dem Wert für NNT multipliziert. Es handelt sich hierbei also um ein einfaches Maß für das inkrementelle Kosten-Nutzen-Verhältnis.

Die in Tabelle 3 aufgeführten Kosten beziehen sich ausschließlich auf die Medikation mit T. Die Kosten für die Administration und für das Material (z.B. Infusionset) werden nicht berücksichtigt, da ihre Bedeutung vergleichsweise gering einzuschätzen ist³. Andere Medikamente werden ebenfalls nicht berücksichtigt, da sich ihre Kosten durch die randomisierte Zuordnung auf beide Behandlungsgruppen gleich verteilen.

Am Beispiel der RESTORE-Studie soll das Vorgehen erläutert werden.

Der Wirkstoff T steht als AggrastatTM-Infusionslösungskonzentrat zur Verfügung: 50 ml (N 1) entsprechen € 327,65. 1 ml enthält 0,25 mg T (50 ml = 12,5 mg).

In RESTORE erhalten die Patienten einen Bolus von 10 µg / kg und eine Infusion von 0,15 µg / kg / Min über 36 h.

Patient 70 kg: Bolus: 0,70 mg, Infusion: 22,68 mg. Summe: 23,38 mg.

Medikation: 2 Ampullen (25 mg): € 655,30.

Patient 100 kg: Bolus: 1 mg, Infusion: 32,4 mg. Summe: 33,4 mg.

Medikation: 3 Ampullen (37,5 mg): € 982,97.

Unter Bezug auf Tabelle 2 wird in Tabelle 3 die Situation dargestellt.

Tabelle 3: Kosten der Therapie mit T bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und primärer perkutaner Intervention RESTORE-Studie.

	NNT (nach 6 Monaten)	Kosten (€)	
		70 kg	100 kg
Primärer Endpunkt	33	21,625	32,438
Tod	- 250	-	-
Herzinfarkt	77	50,459	75,689
Revaskularisation	27	17,716	26,491
Primärer Endpunkt: Tod, Herzinfarkt und / oder Revaskularisation nach 6 Monaten.			

Interpretation: Um innerhalb von 6 Monaten einen primären Endpunkt zu vermeiden, müssen 33 Patienten behandelt werden. Das kostet € 21.625, wenn die Patienten 70 kg wiegen und € 32.438, wenn die Patienten 100 kg wiegen würden.

Einen Herzinfarkt kann man vermeiden, wenn € 50.459 bzw. € 75.689 eingesetzt werden usw. Auf den Endpunkt Tod bezogen verschlechtert sich das Ergebnis. Für diesen Nutzenverlust werden noch Kosten aufgewendet - eine Situation, die es in jedem Fall zu vermeiden gälte, gäbe es nicht gleichzeitig auch positive Endpunkte, nämlich die Reduktion der Herzinfarkte und der Revaskularisationen. (Damit wird die begrenzte Aussagekraft des kombinierten Ergebnisses Primärer Endpunkt deutlich, nicht nur, wenn es um Kosten geht, sondern auch bei einer ausschließlich medizinischen Betrachtung. Um dem Gegenstand gerecht zu werden, bräuchte es das Konzept der Quality Adjusted Life Years (QALYs), das die verschiedenen Outputdimensionen kommensurabel macht. In der Literatur fehlen leider weitgehend Studien, die dieser Anforderung genügen.)

Durch den Einsatz der Medikamente wird die Zahl der Herzinfarkte und / oder Revaskularisierungen reduziert, unter Umständen auch die Mortalität. Die dadurch eingesparten Kosten müssen den Kosten der Medikation gegenübergestellt werden, um den Einsatz von GP-Rezeptorantagonisten ökonomisch beurteilen zu können. In einigen gesundheitsökonomischen Untersuchungen, die parallel zu den medizinischen Studien gelaufen sind, ist dies geleistet worden.

4.3 Methodik des Assessments

4.3.1 Datenbankrecherche

4.3.1.1 Überblick Datenbanken

Die systematische Recherche findet am 15. und 16.11.2001 in den Datenbanken MEDLINE, HEALTHStar und Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) statt. Entsprechend der Konzeption der Suchoberfläche werden jeweils Freitext / Controlled Terms (CTs) und einzelne Begriffe / logische Verknüpfungen eingegeben. Die Anzahl der relevanten Publikationen werden im folgenden Abschnitt der jeweiligen Datenbank zugeordnet. Die Referenzlisten der auf diese Art und Weise erschlossenen Literatur werden zusätzlich nach Hinweisen auf weitere relevante Literatur durchsucht.

Datenbanken auf CD-Rom: HEALTHStar, CDSR

Datenbanken im Internet: MEDLINE

4.3.1.2 Rechercheergebnisse

Tabelle 4: Recherche HEALTHStar [15.11.2001; Winspurs via CD-Rom; 1 / 1992-12 / 2000].

Nr.	Suchstrategie	Trefferzahl
1	(glycoprotein IIb IIIa and block*) in TI, TO, AB	160
2	(glycoprotein IIb IIIa and inhibit*) in TI, TO, AB	343
3	Platelet-glycoprotein-GPIIb-IIIa-complex in TI, TO, AB, MESH	5
4	1 or 2 or 3	397
5	(acute and coronary and syndrome*) in TI, TO, AB	1123
6	(infarction and ST elevation) in TI, TO, AB	502
7	((non-q wave and myocardial infarction) or NQMI) in TI, TO, AB	208
8	Myocardial-infarction in TI, TO, AB, MESH	265
9	Angina-unstable in TI, TO, AB, MESH	22
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5	2002
11	((coronary-artery and bypass and grafting) or CABG) in TI, TO, AB	2338
12	(stent and implantation) in TI, TO, AB	1520
13	(elective revascularization) in TI, TO, AB	18
14	(urgent revascularization) in TI, TO, AB	53
15	(emergency revascularization) in TI, TO, AB	30
16	Angioplasty-transluminal-percutaneous-coronary in TI, TO, AB, MESH	5285
17	Coronary-artery-bypass in TI, TO, AB, MESH	5339
18	Myocardial-revascularization in TI, TO, AB, MESH	991
19	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	12619
20	(4 and 10 and 19) not (1992 in PY)	47

Tabelle 5: Recherche MEDLINE [16.11.2001; Winspurs via Internet; 1 / 1993-11 / 2001 2. Woche; Englisch, Französisch, Deutsch].

Nr.	Suchstrategie	Trefferzahl
1	((glycoprotein IIb IIIa and inhibit*) in TI, AB)	894
2	((glycoprotein IIb IIIa and block*) in TI, AB)	342
3	(platelet-glycoprotein-GPIIb-IIIa-complex in TI, AB, MESH)	84
4	1 or 2 or 3	1053
5	((acute and coronary and syndrome*)in TI, AB)	1856
6	((infarction and ST elevation) in TI, AB)	664
7	((non-q wave and myocardial infarction) or NQMI) in TI, AB)	204
8	((myocardial-infarction) in TI, AB, MESH)	171
9	(angina-unstable in TI, AB, MESH)	12
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5	2721
11	((coronary-artery and bypass and grafting) or CABG) in TI, AB)	2542
12	((stent and implantation) in TI, AB)	1846
13	((elective and revascularization) in TI, AB)	367
14	((urgent and revascularization) in TI, AB)	182
15	((emergency and revascularization) in TI, AB)	324
16	(angioplasty-transluminal-percutaneous-coronary in TI, AB, MESH)	4764
17	(coronary-artery-bypass in TI, AB, MESH)	5456
18	(myocardial-revascularization in TI, AB, MESH)	1069
19	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	13531
20	4 and 10 and 19	71

Die geringe Trefferzahl von zwei Literaturstellen in der Schnittmenge der drei Rechercheabschnitte in der Cochrane-Datenbank lässt eine Übersichtsarbeit 153 Literaturstellen aus dem ersten Suchabschnitt sinnvoll erscheinen.

Tabelle 6: Recherche Cochrane [16.11.2001; Winspurs via CD-Rom; 1 / 1993 bis 3 / 2001].

Nr.	Suchstrategie	Trefferzahl
1	(glycoprotein:AB, TI and (IIb:AB, TI and (IIIa:AB, TI and inhibit*)))	116
2	(glycoprotein:AB, TI and (IIb:AB, TI and (IIIa:AB, TI and block*)))	61
3	platelet-glycoprotein-GPIIb-IIIa-complex:KY	19
4	(1 or (2 or 3))	153
5	(acute:AB, TI and (coronary:AB, TI and syndrome*:AB, TI))	197
6	(infarction:AB, TI and ST-elevation:AB, TI)	14
7	((non-q:AB, TI and (wave:AB, TI and (myocardial:AB, TI and infarction:AB, TI))) or NQMI:AB, TI)	2
8	Myocardial-infarction:AB, TI	2
9	Angina-unstable:AB, TI	2
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5	215
11	((coronary-artery:AB, TI and (bypass:AB, TI and grafting)) or CABG:AB, TI)	29
12	(stent:AB, TI and implantation:AB, TI)	34
13	(elective:AB, TI and revascularization:AB, TI)	40
14	(urgent:AB, TI and revascularization:AB, TI)	44
15	(emergency:AB, TI and revascularization:AB, TI)	33
16	Angioplasty-transluminal-percutaneous-coronary:AB, TI	0
17	Coronary-artery-bypass:AB, TI	1
18	Myocardial-revascularization:AB, TI	0
19	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	276
20	4 and 10 and 19	2

Tabelle 7: Verteilung der Trefferzahlen der Literaturrecherche.

Datenbank	Anzahl Treffer Brutto	Anzahl Treffer Netto = zusätzliche Treffer	Potenziell relevante Treffer	Relevante Treffer	Trefferquote (relevante Treffer / Nettoanzahl)
MEDLINE	71	71	20	10	0,14
HEALTHStar	47	3	0 (zusätzlich)		
Cochrane	153	111	19 (zusätzlich)	16	
Summe	271	185	39 (zusätzlich)	26	0,14

Von den 71 Treffern der MEDLINE-Datenbank werden 20 als potenziell relevant eingestuft. Davon wiederum sind jedoch nur zehn relevant - der Rest bietet keine zusätzlichen Informationen. Keine potenziell relevanten Artikel über jene in MEDLINE hinaus ergibt eine Durchsicht der drei Artikel in der HEALTHStar-Datenbank, die in der MEDLINE-Recherche nicht auftauchen. Aus der Cochrane-Datenbank werden 16 als relevant erachtet, so dass sich die

Gesamtzahl dieser Kategorie auf 26 beläuft. Die Trefferquote beträgt insgesamt 14 % (vgl. Tabelle 8).

4.3.2 Ergänzende Literatur

Neben der oben aufgeführten haben wir zusätzliche Literatur berücksichtigt, die ausschließlich die medizinische Wirksamkeit der IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten untersucht hat. Diese Literatur haben wir nicht aus einer Recherche erarbeitet, sondern sie steht uns aufgrund der ständigen Beobachtung der einschlägigen Literatur zur Verfügung. Insgesamt sind dies 38 zusätzliche Titel.

4.3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die hier untersuchten Medikamente stehen erst seit kurzem zur Verfügung. Evaluationsstudien haben erst in Mitte der neunziger Jahre eingesetzt und die ersten Publikationen sind 1997 erschienen. Im Wesentlichen sollen daher nur Publikationen berücksichtigt werden, die nicht älter als fünf Jahre sind.

Es werden grundsätzlich nur Veröffentlichungen in englischer, französischer und deutscher Sprache auf ihre Relevanz geprüft.

Es sollen vorrangig Publikationen einbezogen werden, die Informationen über Kosten, Effektivität, Nutzwert oder Nutzen der untersuchten Medikation enthalten.

4.4 Ergebnisse

4.4.1 Quantitatives Ergebnis (Anzahl der relevanten Studien)

4.4.1.1 Studien über die Wirksamkeit der Glycoprotein-Rezeptorantagonisten

Es werden folgende 35 relevante Studien ermittelt.

Tabelle 8: Relevante Studien: Wirksamkeit der Rezeptorantagonisten (Originaltitel).

ADMIRAL 2001 ⁴²	Abciximab before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-Term Follow-up.
ASSENT-3 2001 ²	Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators.
CAPTURE 1997 ¹³	c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina.
CAPTURE 1999 ²⁴	c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina.
CURE 2001 ¹⁴	Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events.
EPIC 1994 ¹⁶	Evaluation of c7E3 Fab for the Prevention of Ischemic Complications.
EPIC 1997 ⁶⁰	Evaluation of c7E3 Fab for the Prevention of Ischemic Complications.
EPILOG 1997 ¹⁷	Evaluation in PTCA to Improve Long-Term Outcome with Abciximab GP IIb / IIIa Blockade.
EPILOG 1999 ³⁴	Evaluation in PTCA to Improve Long-Term Outcome with Abciximab GP IIb / IIIa Blockade.
EPISTENT 1998 ¹⁸	Evaluation of Platelet IIb / IIIa Inhibition in Stenting.
EPISTENT 1999 ³³	Evaluation of Platelet IIb / IIIa Inhibition in Stenting.
EPISTENT 1999 ⁶¹	Evaluation of Platelet IIb / IIIa Inhibition in Stenting.
ESPRIT 2001 ⁴⁶	Enhanced Suppression of the Platelet IIb / IIIa Receptor with Integrilin Therapy.
EXCITE 2000 ⁴⁵	Evaluation of Oral Xemilofiban in Controlling Thrombotic Events.
FRISC-II 1999 ¹⁹	FRagmin and fast revascularisation during InStability in Coronary artery disease.
GUSTO-IV-ACS 2001 ²²	Global Utilisation Study of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries; ACS = Acute Coronary Syndrome.
GUSTO-V 2001 ²³	Global Utilisation Study of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries.
IMPACT-II 1997 ²⁹	Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II.
ISAR-2 2000 ⁴³	Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-2 trial.
PARAGON-A 1998 ⁴⁷	Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in Global Organization Network.
PCI-CURE 2001 ⁴⁰	Percutaneous Coronary Intervention - Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial.
PRISM 1998 ⁴⁸	Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management.
PRISM 1999 ²⁵	Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management.

(Fortsetzung Tabelle 8)

PRISM-PLUS 1998 ⁴⁹	Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms.
PURSUIT 1998 ⁵⁰	Platelet Glycoprotein IIb / IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy.
RAPPORT 1998 ⁹	ReoPro in Acute Myocardial Infarction and Primary PTCA Organization and Randomized Trial.
RESTORE 1997 ⁵¹	Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis.
RESTORE 1998 ²¹	Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis.
SPEED 2000 ⁵⁵	Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department.
SPEED (GUSTO-4 Pilot) Trial 2000 ²⁷	
STOPAMI 2000 ⁵²	Stent vs. Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study.
SYMPHONY 2000 ⁵⁶	Sibrafiban vs. Aspirin to Yield Maximum Protection from Ischemic Heart Events Post Acute Coronary Syndromes.
TACTICS-TIMI-18 2001 ¹²	Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy - Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators.
TARGET 2001 ⁶²	Do Tirofiban and Reo Pro Give Similar Efficacy Trial.
TIMI-14 1999 ¹	Thrombolysis In Myocardial Infarction.

4.4.1.2 Studien zu differentialdiagnostischen und -therapeutischen Aspekten

Eine Zuordnung der entsprechend dem Abschnitt „Medizinische Evaluation“ und den untersuchten GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten ergibt das in Tabelle 9 aufgeführte Resultat:

Tabelle 9: Studienzuordnung nach differentialdiagnostischen und -therapeutischen Aspekten.

A	E	T
<i>ACS und primär invasives Vorgehen</i>		
EPIC 1994 ¹⁶ , 1997 ⁶⁰ , CAPTURE 1997 ¹³ , 1999 ²⁴ , EPILOG 1997 ¹⁷ , 1999 ³⁴ , EPISTENT (1998 ¹⁸ , 1999a ³³ , b ⁶¹ , TARGET 2001 ⁶²	IMPACT-II 1997 ²⁹ , ESPRIT 2001 ⁴⁶	RESTORE 1997 ⁵¹ , 1998 ²¹ , TARGET 2001 ⁶²
<i>ACS und primär konservatives Vorgehen</i>		
GUSTO-IV-ACS 2001 ²²	PURSUIT 1998 ⁵⁰	PRISM 1998 ⁴⁸ , 1999 ²⁵ , PRISM-PLUS 1998 ⁵⁸
<i>Akuter Herzinfarkt und primär invasives Vorgehen</i>		
RAPPORT 1998 ⁹ , ISAR-2 2000 ⁴³ , ADMIRAL 2001 ⁴²		
<i>Akuter Herzinfarkt und primär konservatives Vorgehen</i>		
TIMI-14 1999 ¹ , SPEED 2000 ⁵⁵ , GUSTO-V 2001 ²³ , ASSENT-3 2001 ²		

4.4.1.3 Studien zur ökonomischen Bewertung von Glycoprotein-Rezeptorantagonisten

Die folgenden zehn Arbeiten, die sich mit den ökonomischen Aspekten befasst haben, werden in den HTA-Bericht einbezogen:

Tabelle 10: Relevante Studien: Ökonomische Aspekte der Rezeptorantagonisten (Originaltitel).

BELL 1999 ³	Analysis of number needed to treat and cost of platelet glycoprotein IIb / IIIa inhibitors in percutaneous coronary interventions and acute coronary syndromes.
HERMILLER AND KEREIAKES 1999 ²⁶	Economic considerations in the use of the Platelet GP IIb / IIIa inhibitor abciximab in percutaneous coronary intervention.
HILLEGASS ET AL. 1999 ²⁸	Economic issues in glycoprotein IIb / IIIa.
MARK ET AL. 1996 ³⁷	Economic assessment of platelet glycoprotein IIb / IIIa inhibition for prevention of ischemic complications of high-risk coronary angioplasty.
MARK ET AL. 2000 ³⁶	Cost-effectiveness of platelet glycoprotein IIb / IIIa inhibition with eptifibatid in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes.
MCDONAGH ET AL. 2000 ³⁸	A rapid and systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of glycoprotein IIb / IIIa antagonists in the medical management of unstable angina.
MC ELWEE AND JOHNSON 1997 ³⁹	Potential economic impact of glycoprotein IIb / IIIa inhibitors in improving outcomes of patients with acute ischemic coronary syndromes.
PRISM PLUS (SZUCS ET AL. 1999) ⁵⁷	Economic assessment of tirofiban in the management of acute coronary syndromes in the hospital setting: An analysis based on PRISM PLUS trial.
EPISTENT (TOPOL ET AL. 1999) ⁶¹	Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb / IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb / IIIa Inhibitor for Stenting.
WEINTRAUB ET AL. 1999 ⁶⁴	Economic Impact of GP IIb / IIIa Blockade After High-Risk Angioplasty.

Die gesundheitsökonomischen Veröffentlichungen beschäftigen sich ausschließlich mit dem akuten Koronarsyndrom. Über den Einsatz von GP-Rezeptorantagonisten in der Behandlung des akuten Herzinfarkts liegen keine ökonomischen Aufsätze vor.

4.4.1.4 Nicht berücksichtigte Studien

Folgende Studien werden in der Übersichtsarbeit nicht berücksichtigt.

Tabelle 11: Nicht einbezogene Studien.

CADILLAC (STONE et al. 2002) ⁵⁴	Die Studie wird erst nach Abschluss des HTA-Berichts veröffentlicht. Bei Patienten mit akutem Herzinfarkt werden primär PTCA und Stent verglichen. Die Stentergebnisse sind sowohl nach 30 Tagen als auch nach 6 Monaten nicht deutlich besser. Die zusätzliche Gabe von A verbessert die PTCA-Ergebnisse signifikant, während die Stentergebnisse kaum noch optimiert werden können.
EXCITE 2000 ⁴⁵	Die Prüfung erfolgt mit dem oralen GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten Xemilofiban, der in Deutschland nicht zugelassen ist. Die Ergebnisse sind so ungünstig, dass eine Zulassung national und international nicht zu erwarten ist.
PARAGON A 1998 ⁴⁷	Das parenteral applizierte Lamifiban wird in zwei Dosisstufen (1 µg und 5 µg) vs. E geprüft. Jeder Studienarm erhält zusätzlich H. Die Substanz ist gegenwärtig nicht zugelassen, so dass eine ökonomische Beurteilung nicht möglich ist.
STOPAMI 2000 ⁵²	Erstens werden in die Studie relativ wenige Patienten mit akutem Herzinfarkt einbezogen (n = 140), zum anderen wird Alteplase als Fibrinolytikum vs. Stent plus A geprüft, ein Vergleich, dessen ökonomische Bewertung wenig sinnvoll erscheint; drittens wird der übliche zusammengesetzte Endpunkt (Tod, Reinfarkt und / oder Schlaganfall) wegen der geringen Patientenzahl nur als sekundärer Endpunkt gewählt. Entscheidend ist die Erreichung der Infarktgröße im Verlauf der Therapie. Stent plus A erweist sich in jeder Hinsicht günstiger als die Fibrinolyse.
TACTICS-TIMI-18 2001 ¹²	In der Studie wird die primär konservative Therapie mit einer primär invasiven Therapie bei 2.220 Patienten mit ACS (instabile Angina pectoris und kleiner Herzinfarkt) verglichen. Alle Patienten erhalten T, so dass ein Vergleich des GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten mit einer anderen medikamentösen Therapie nicht möglich ist. Es ist nicht auszuschließen, dass durch T die Ergebnisse verschlechtert werden.
SPEED (GUSTO-4 Pilot) Trial (HERRMANN et al. 2000) ²⁷	485 Patienten mit akutem Herzinfarkt werden primär entweder invasiv oder konservativ behandelt. Alle Patienten erhalten entweder A oder Reteplase oder A plus Reteplase. Ein sinnvoller Vergleich der Pharmaka ist demzufolge nicht möglich. Der primäre invasive Eingriff erweist sich jedoch als vorteilhaft.

4.4.2 Ergebnisse der Studien zur medizinische Bewertung (NNT) der Glycoprotein-Rezeptorantagonisten

4.4.2.1 Akutes Koronarsyndrom und primär invasives Vorgehen

Beim ACS und primär invasivem Vorgehen wird in den Studien EPIC, CAPTURE, EPILOG, EPIDENT und TARGET A geprüft (Tabelle 12). P steht für Placebo, V für Verum.

Noch einmal zum Verständnis: In EPIC erreichen nach 30 Tagen in der P-Gruppe 12,8 % und in der V-Gruppe 8,3 % der Patienten einen primären Endpunkt (Tod, Herzinfarkt und / oder Notfallrevaskularisation). A bewirkt also eine Ereignisreduktion von 4,5 %. Das entspricht einem NNT-Wert von 22 (100 dividiert durch 4,5) und bedeutet, dass 22 Patienten mit A behandelt werden müssen, um einen Endpunkt innerhalb von 30 Tagen zu vermeiden. Entsprechendes gilt für die Einzelergebnisse Tod, Herzinfarkt und Revaskularisation.

Tabelle 12: A bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und primärer perkutaner Intervention.

Studie	Zeitfenster	Primärer Endpunkt			Tod			Herzinfarkt			Revaskularisation		
		P	V	NNT	P	V	NNT	P	V	NNT	P	V	NNT
		%	%		%	%		%	%		%	%	
EPIC [←] 1994 ¹⁶ 1997	30 Tage	12,8	8,3	22	1,7	1,7	∞	8,6	5,2	29	8,8	3,9	20
	1 Jahr	38,6	30,8	13	4,5	4,2	333	11,21	7,9	30	32,6	25,6	14
	2 Jahre	42,3	36,3	17	6,6	5,2	71	2,41	9,3	32	36,0	30,2	17
	3 Jahre	47,2	41,1	16	8,6	6,8	56	3,6	10,7	34	40,1	34,8	19
CAPTURE 1997 ¹³ 1999 [↑]	30 Tage	15,9	11,3	22	1,3	1,0	333	8,2	4,1	24	10,9	7,8	32
	6 Monate	30,8	31,0	-556	2,2	2,8	-167	9,3	6,6	37	24,9	25,4	-200
	30 Tage	19,6	5,8	7→		-			-			-	
	6 Monate	23,9	9,5	7→	3,6	2,9	143		-			-	
EPILOG [↓] 1997 ¹⁷ 1999	30 Tage	11,7	5,2	15	0,8	0,3	200	8,7	3,7	20	5,2	1,6	28
	6 Monate	14,7	8,4	16	1,7	1,1	167	9,9	5,0	20	19,4	19,0	250
	1 Jahr	16,1	9,6	15	2,6	1,7	111	10,4	5,1	19	7,2	3,8	29
EPISTENT 1998 ¹⁸ 1999a ³³ 1999b ⁶¹	30 Tage	10,8	5,3	18	0,6	0,3	333	9,6	4,5	20	4,4	2,7	59
	6 Monate	12,1	6,4	18	1,2	0,5	143	10,3	5,2	20	2,6	1,6	100
	1 Jahr	24,0	20,1	26	2,4	1,0	71	11,3	5,9	18	15,6	15,2	250
TARGET [±] 2001 ⁶²	30 Tage	7,6	6,0	62	0,5	0,4	1.000	6,9	5,4	67	0,8	0,7	1.000

← Bolus plus Infusion
↑ Troponin T > 0,1 ng / ml
→ Tod oder Herzinfarkt nach PTCA
↓ Alle Patienten erhalten H.
° Alle Patienten erhalten Stent.
± Kontrolle = T (kein P).

In Tabelle 13 werden die Ergebnisse nach E (IMPACT-II und ESPRIT) und T (RESTORE und TARGET) subsumiert. Nach Abschluss des vorliegenden HTA-Berichts werden die TARGET-Ergebnisse nach 6 Monaten publiziert⁴¹. Es ergeben sich bei allen Endpunkten wiederum keine Unterschiede zwischen T und A.

Tabelle 13: E und T bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und primärer perkutaner koronarer Intervention.

Studie	Zeitfenster	Primärer Endpunkt			Tod			Herzinfarkt			Revaskularisation		
		P	V	NNT	P	V	NNT	P	V	NNT	P	V	NNT
		%	%		%	%		%	%		%	%	
E													
IMPACT-II [←] 1997 ³⁰	30 Tage	11,4	9,2	45	1,1	0,5	167	8,1	6,6	67	2,8	2,6	50
ESPRIT 2001 ⁴⁶	6 Monate	18,3	14,2	24	1,4	0,8	167	10,4	7,0	29	9,4	8,6	125
T													
RESTORE 1997 ⁵¹ 1998	30 Tage 6 Monate	10,5 27,1	8,0 24,1	40 33	0,7 1,4	0,8 1,8	-1.000 -250	5,7 7,6	4,2 6,3	67 77	5,4 26,4	3,4 22,7	50 27
TARGET [↑] 2001 ⁶²	30 Tage	6,0	7,6	-62	0,4	0,5	-1.000	5,4	6,9	-67	0,7	0,8	-1.000
← Niedrige Dosis (135 / 05)													
↑ T vs. A (= P)													

4.4.2.2 Akutes Koronarsyndrom und primär konservatives Vorgehen

Die Ergebnisse nach E (PURSUIT), T (PRISM, PRISM-PLUS) und A (GUSTO IV-ACS) werden in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten bei Patienten mit ACS ohne primäre PCI.

Studie	Zeitfenster	Tod oder Herzinfarkt			Tod			Herzinfarkt		
		P	V	NNT	P	V	NNT	P	V	NNT
		%	%		%	%		%	%	
E										
PURSUIT 1998 ⁵⁰	7 Tage	11,6	10,1	67	2,0	1,5	200	10,4	9,3	91
	30 Tage	15,7	14,2	67	3,7	3,5	500	13,5	12,6	111
T										
PRISM ← 1998 ⁴⁸	7 Tage	4,2	3,3	111	1,6	1,0	167	3,1	2,6	200
	30 Tage	7,1	5,8	77	3,6	2,3	77	4,3	4,1	500
PRISM-PLUS ⁴⁹ ↑ 1998	7 Tage	8,3	4,9	29	1,9	1,9	∞	7,0	3,9	32
	30 Tage	11,9	8,7	31	4,5	3,6	111	9,2	6,6	38
	6 Monate	15,3	12,3	33	7,0	6,9	1000	10,5	8,3	45
PRISM → 1999 ²⁵	7 Tage	9,3	2,0	14	3,7	0,7	33	5,6	1,3	23
	30 Tage	13,0	4,3	11	6,2	1,6	22	6,8	2,7	24
A										
GUSTO-IV-ACS ²² ± 2001	7 Tage ↓	4,5	4,0	200	1,8	1,5	333	3,1	2,7	250
	30 Tage ↓	8,0	8,2	-500	3,9	3,4	200	5,1	5,6	-200
	7 Tage °	4,5	4,1	250	1,8	2,0	-500	3,1	2,6	200
	30 Tage °	8,0	9,1	-111	3,9	4,3	-250	5,1	5,9	-125
<p>← P = H.</p> <p>↑ Alle Patienten erhalten H.</p> <p>→ Nur Patienten mit Troponin I > 1 ng / ml</p> <p>↓ 24-h-A-Infusion.</p> <p>° 48-h-A-Infusion.</p> <p>± Keine Differenzen bei Revaskularisation.</p>										

4.4.2.3 Akuter Herzinfarkt und primär invasives Vorgehen

Bislang wird das Problem nur mit A in drei Studien (RAPPORT, ISAR-2, ADMIRAL) evaluiert (vgl. Tabelle 15).

Tabelle 15: A bei Patienten mit akutem Herzinfarkt und primärer koronarer Intervention.

Studie	Zeitfenster	Primärer Endpunkt			Tod			Herzinfarkt			Revaskularisation		
		P	V	NN T	P	V	NN T	P	V	NN T	P	V	NN T
		%	%		%	%		%	%		%	%	
RAPPORT 1998 ⁹	7 Tage	9,9	3,3	15	1,7	1,2	200	3,3	1,7	62	9,1	6,2	34
	30 Tage	11,2	5,8	18	2,1	2,5	-	4,1	3,3	125	12,4	9,1	30
	6 Monate	17,8	11,6	16	4,5	4,1	250 250	7,4	6,6	125	21,9	20,7	83
ISAR-2 [←] 2000 ⁴³	30 Tage	10,5	5,0	18	4,5	2,0	40	1,5	0,5	100	5,0	3,0	50
ADMIRAL 2001 ⁴²	30 Tage	14,6	6,0	12	6,6	3,4	31	2,6	1,3	77	12,6	7,4	19
	6 Monate	15,9	7,4	12	7,3	3,4	26	4,0	2,0	50	23,8	17,4	16
← P = H, A plus geringe Menge H.													

4.4.2.4 Akuter Herzinfarkt und primär konservatives Vorgehen

Derzeit lässt sich die Wirkung von A (plus Fibrinolyse oder H) nur für 30 Tage beschreiben (TIMI-14, SPEED, GUSTO-V, ASSENT-3).

Tabelle 16: A bei Patienten mit akutem Herzinfarkt ohne primäre perkutane koronare Intervention (K = Kontrollgruppe).

Studie	Zeitfenster	Primärer Endpunkt			Tod			Reinfarkt			Notrevaskularisation		
		K	V	NNT	K	V	NN T	K	V	NNT	K	V	NN T
		%	%		%	%		%	%		%	%	
TIMI-14 [←] 1999 ¹	30		-		3	5	-50	3	3,3	-333	59	64	-20
SPEED [↑] 2000 ⁵⁵	30	11,0	6,1	20	5,5	3,5	50	2,8	0,9	53	3,7	2,6	91
GUSTO-V [↑] 2001 ²³	30	5,9	5,6	333 [↓]	5,9	5,6	333	2,9	1,8	91		-	
ASSENT-3 [→] 2001 ²	30	15,4	11,1	23	6	6,6	-167	4,2	2,2	50	16,1	10,6	18
← Alle Patienten erhalten Alteplase. ↑ Alle Patienten erhalten Reteplase.				→ Alle Patienten erhalten H. ↓ Primärer Endpunkt: Mortalität.									

Nach Abschluss des HTA-Berichts werden die 1-Jahres-Ergebnisse von GUSTO-V veröffentlicht³². Durch die zusätzliche Gabe von A werden die Ergebnisse, die durch die Fibrinolyse erzielt werden, nicht verbessert.

4.4.3 Ergebnisse der Studien zur medizinische Bewertung der Komplikationen

Typische Nebenwirkungen der Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern, Antithrombotika und Fibrinolytika sind Blutungen. Diese werden manchmal differenziert in große Blutungen, z.B. an der Stelle des Nadeleinstichs (Punktur) oder Blutungen in den retroperitonealen, pulmonalen, gastrointestinalen und / oder urogenitalen Bereich, die von kleinen Blutungen abgegrenzt werden können.

Entsprechend dem klinischen Erscheinungsbild können Transfusionen erforderlich werden (Vollblut, Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate), die zu zusätzlichen Kosten führen, die den Kosten der jeweiligen Therapie zugeschlagen werden müssten. Da o.a. Ereignisse unter GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten in der Regel häufiger auftreten als in den P- oder Kontrollgruppen, würden sich die Kosten dieser Behandlung entsprechend erhöhen.

Nachfolgend werden die Transfusionen (als Konsequenz großer Blutungen) subsumiert: Für Studien bei koronarer Herzkrankheit und primär invasivem Vorgehen (Tabelle 17), für Studien bei koronarer Herzkrankheit und primär konservativem Vorgehen (Tabelle 18) sowie für Studien bei Herzinfarkt (Tabelle 19). Der ausgewiesene Wert NNH gibt die Anzahl der Patienten an, die mit V behandelt werden müssen, um - im Vergleich zu P oder zur Kontrolle - eine zusätzliche therapeutische Maßnahme auszulösen. Ein negativer Wert bedeutet, dass bei V weniger Komplikationen auftreten als bei einer P-Behandlung.

Tabelle 17: Blutungen und Transfusionen bei Studien zur koronaren Herzkrankheit mit primär invasivem Vorgehen (Zeitfenster immer 30 Tage, außer ESPRIT = 6 Monate).

Studie	Ereignisse	P	V	NNH
		%	%	
A				
EPIC ← 1994 ¹⁶	Große Blutungen	7	14	14
	Erythrozyten	7	15	13
	Thrombozyten	3	6	33
CAPTURE 1997 ¹³	Große Blutungen	1,9	3,8	53
	Kleine Blutungen	2,0	4,8	36
	Transfusionen	3,4	7,1	27
EPILOG ↑ 1997 ¹⁷	Große Blutungen	3,1	2,0	91
	Kleine Blutungen	3,7	4,0	333
	Erythrozyten	3,9	1,9	-50
	Thrombozyten	1,1	0,9	-500
EPISTENT → 1998 ¹⁸	Große Blutungen	2,2	1,5	143
	Kleine Blutungen	1,7	2,9	83
	Transfusionen	2,2	2,8	167
TARGET ↓ 2001 ⁶²	Große Blutungen	0,9	0,7	500
	Kleine Blutungen	2,8	4,3	67
	Erythrozyten	1,2	1,5	333
	Thrombozyten	0,4	0,5	1000
E				
IMPACT-II° 1997 ²⁹	Große Blutungen	4,8	5,1	333
	Erythrozyten	5,2	5,6	250
	Thrombozyten	1,3	1,5	500
ESPRIT 2001 ⁴⁶	Keine Angaben	-	-	-
T				
RESTORE 1997 ⁵¹	Große Blutungen	3,7	5,3	63
	Transfusionen	2,2	3,5	77
TARGET 2001 ⁶²	siehe A			
← V = A-Bolus plus Infusion ↑ V = A plus Niedrigdosis H, P = Standarddosis H → V und P mit Stent ↓ P = T ° V = E 135 / 05				

Tabelle 18: Blutungen und Transfusionen bei Studien zur koronaren Herzkrankheit mit primär konservativem Vorgehen (Zeitfenster immer 30 Tage).

Studie	Ereignisse	P	V	NNH
		%	%	
T				
PRISM-PLUS ← 1998 ⁴⁹	Große Blutungen	3,0	4,0	100
	Transfusionen	2,8	4,0	83
A				
GUSTO-IV-ACS 2001 ²²				
24-h-Infusion	Große Blutungen	0,3	0,6	333
	Kleine Blutungen	2,0	3,0	100
	Transfusionen	2,0	2,0	∞
	Thrombozyten	0	1,0	100
48 -h-Infusion	Große Blutungen	0,3	1,0	37
	Kleine Blutungen	2,0	4,0	50
	Transfusionen	2,0	3,0	100
	Thrombozyten	0	0,7	143
← Alle Patienten erhalten H.				

Tabelle 19: Blutungen und Transfusionen bei Studien zum Herzinfarkt mit primär invasivem und primär konservativem Vorgehen (A; Zeitfenster immer 30 Tage).

Studie	Ereignisse	P	V	NNH
		%	%	
RAPPORT 1998 ⁹	Große Blutungen Transfusionen	9,5 7,9	16,6 13,7	14 17
ISAR-2 ← 2000 ⁴³	Transfusionen	4,5	3,5	-100
ADMIRAL 2001 ⁴²	Große Blutungen Kleine Blutungen	0 3,3	0,7 12,1	143 11
SPEED ↑ 2000 ⁵⁵	Große Blutungen Kleine Blutungen Erythrozyten Thrombozyten	3,7 24,0 11,1 2,8	9,8 23,0 12,5 5,4	16 -100 71 38
GUSTO-V ↑ 2001 ²³	Erythrozyten Thrombozyten	3,7 0,8	5,0 1,7	77 111
ASSENT-3 → 2001 ²	Große Blutungen Kleine Blutungen Transfusionen	2,2 18,7 2,3	4,4 35,3 4,2	45 6 53
← P = H ↑ Alle Patienten erhalten Reteplase. → Alle Patienten erhalten H. TIMI-14 (1999): KA.				

Zum Schlaganfall sind die Angaben in den Studien sehr unterschiedlich, deshalb ist eine standardisierte Aussage nicht möglich. Die hämorrhagischen Schlaganfälle (Hirnmassenblutungen) verbergen sich in den großen Blutungen. Sie sind also in den entsprechenden Angaben der Tabellen 17 bis 19 enthalten.

Dann gibt es ischämische Schlaganfälle, die wie die Herzinfarkte durch die Rezeptorantagonisten vermieden werden sollen. Auch dabei sind Aussagen schwierig und uneinheitlich. Der Nutzen von Abximab ist entweder vernachlässigbar gering (CADILLAC, NNT = 500; CAPTURE, NNT = 333) oder stellt sich gar als Malus dar (GUSTO-V, NNH = 1000).

4.4.4 Ergebnisse der Studien zur gesundheitsökonomische Bewertung der Glycoprotein-Rezeptorantagonisten

Die gesundheitsökonomische Beurteilung erfolgt auf drei Stufen. Zuerst werden die Kosten pro Applikation der einzelnen Wirkstoffe für die einzelnen Studien berechnet. Dies geschieht mit Hilfe der in den Studien verwendeten Dosierungen einerseits und den Bezugskosten der Wirkstoffe in Deutschland andererseits. Die medizinischen Beurteilung der Wirkstoffe im letzten Kapitel zusammen mit den Applikationskosten erlauben im zweiten Schritt die Berechnung der Kosten, die aufgewendet werden müssen um einen primären Endpunkt zu vermeiden. Im letzten Schritt wird über die Literatur berichtet, die eine Abschätzung der durch den Einsatz der GP-Rezeptorantagonisten vermiedenen Folgekosten (zum Beispiel im Zusammenhang mit Reduktion der Zahl der Revaskularisationen) vornimmt.

4.4.4.1 Eigene Berechnungen auf Grundlage der Wirkstoffkosten in Deutschland

4.4.4.1.1 Kosten pro Patient

Aus den Dosierungsangaben und den Medikamentenkosten (vgl. „Ergänzende Literatur“) lassen sich die Kosten pro Patient (Annahme: 70 kg Körpermasse und 100 kg Körpermasse) berechnen unter der Voraussetzung, dass angebrochene Flaschen nicht weiter verwendet, sondern weggeworfen werden (vgl. Tabelle 20).

Beim Wirkstoff A ergeben sich auf der Grundlage der Dosierung in den Studien für Infusionszeiten, die 24 h nicht übersteigen, bei einem 70 kg schweren Patienten Kosten von rund € 1.050 und von € 1.375 bei Patienten mit 100 kg Körpergewicht.

Beim Wirkstoff E gibt es große Unterschiede in der Dosierung als auch in der Infusionsdauer. Am höchsten sind die Kosten in der PURSUIT-Studie mit 890 € (70 kg) und € 1.200 (100 kg), am geringsten in der IMPACT-Studie mit € 140 unabhängig vom Gewicht des Patienten.

Beim Wirkstoff T betragen die Kosten pro Patient im Durchschnitt € 655 (70 kg) und € 980 (100 kg).

Tabelle 20: Kosten (€) pro Patient (70 kg, 100 kg) bezogen auf die Studie.

Studie	Infusion	Körpergewicht	
		70 kg	100 kg
A	H		
EPIC	12	1.032	1.376
CAPTURE	22	1.376	1.376
EPILOG / EPISTENT	12	1.032	1.376
TARGET	21	1.032	1.376
GUSTO-IV-ACS	24	1.376	1.376
	48	1.720	2.064
RAPPORT	12	1.032	1.376
ISAR-2	12	1.032	1.376
ADMIRAL	12	1.032	1.376
TIMI-14 / SPEED	12	1.032	1.376
GUSTO-V / ASSENT-3	12	1.032	1.376
E			
IMPACT-II	22	143	143
ESPRIT	21	392	499
PURSUIT	84	887	1.207
T			
RESTORE	36	655	983
TARGET	21	655	655
PRISM	47,5	983	1.311
PRISM-PLUS	48	655	983

4.4.4.1.2 Kosten pro verhindertes Ereignis

Auf der Grundlage der Kosten der Wirkstoffe pro Patient und der NNT können für die einzelnen Studien die Kosten berechnet werden, die zur Vermeidung eines primären Endpunkts aufgewendet werden müssen. Die Ergebnisse werden im Anhang im Abschnitt „Zusammenfassende ökonomischen Bewertung der Effizienz“ unter „Kosten pro verhindertes Ereignis“ einzeln aufgeführt. Wir beschränken uns auf die Ergebnisse für ein Patientengewicht von 70 kg.

4.4.4.1.2.1 Akutes Koronarsyndrom und primär invasives Vorgehen

Tabelle 21: Kosten (€) pro vermiedenem primären Endpunkt beim akuten Koronarsyndrom und primärer perkutaner Intervention.

Studie	Zeitfenster	Primärer Endpunkt	Tod	Herzinfarkt	Revaskularisation
A					
EPIC 1994 ¹⁶ 1997	30 Tage	22.704	-	29.928	20.640
	1 Jahr	13.416	343.653	30.960	14.448
	2 Jahre	17.544	73.271	33.024	17.544
	3 Jahre	16.512	57.791	35.088	19.608
CAPTURE 1997 ¹³ 1999	30 Tage	30.272	458.204	33.024	44.031
	6 Monate	-	-	50.911	-
	30 Tage	9.632	-	-	-
	6 Monate	9.632	196.767	-	-
EPILOG 1997 ¹⁷ 1999	30 Tage	15.480	206.398	20.640	28.896
	6 Monate	16.512	172.343	20.640	257.998
	1 Jahr	15.480	114.551	19.608	29.928
EPISTENT 1998 ¹⁸ 1999a 1999b	30 Tage	18.576	354.379	21.284	60.888
	6 Monate	18.576	147.575	21.284	103.199
	1 Jahr	26.832	73.271	18.576	257.998
TARGET 2001 ⁶²	30 Tage	125.141	2.018.400	135.233	2.018.400
E					
IMPACT-II 1997 ²⁹	30 Tage	6.434	23.876	9.579	6.148
ESPRIT 2001 ⁴⁶	6 Monate	9.416	65.522	11.378	49.043
T					
RESTORE 1997 ⁵¹ 1998	30 Tage	26.212	-	43.906	32.766
	6 Monate	21.625	-	50.459	17.693

4.4.4.1.2.2 Akutes Koronarsyndrom und primär konservatives Vorgehen

Tabelle 22: Kosten (€) pro vermiedenem primären Endpunkt beim ACS ohne primäre PCI.

Studie	Zeitfenster	Tod oder Herzinfarkt	Tod	Herzinfarkt
E				
PURSUIT 1998 ⁵⁰	7 Tage	59.485	177.568	80.793
	30 Tage	59.485	443.919	98.550
T				
PRISM 1998 ⁴⁸	7 Tage	109.110	164.156	196.594
	30 Tage	75.689	75.689	491.485
PRISM-PLUS 1998 ⁴⁹	7 Tage	19.004	-	20.970
	30 Tage	20.315	72.739	24.902
	6 Monate	21.625	655.313	29.489
PRISM ← 1999 ²⁵	7 Tage	13.761	32.438	22.608
	30 Tage	10.813	21.625	23.591
A				
GUSTO-IV-ACS 2001 ²²	7 Tage↑	275.198	458.204	343.997
	7 Tage→	429.996	-	343.997
← Nur Patienten mit Troponin I > 1 ng / ml. ↑ 24-h-A-Infusion. → 48-h-.A-Infusion.				

4.4.4.1.2.3 Akuter Herzinfarkt und primär invasives Vorgehen

Tabelle 23: Kosten (€) pro vermiedenem primären Endpunkt beim akuten Herzinfarkt und primärer koronarer Intervention.

Studie	Zeitfenster	Primärer Endpunkt	Tod	Herzinfarkt	Revaskularisation
RAPPORT 1998 ⁹	7 Tage	15.480	206.398	63.984	35.088
	30 Tage	18.576	-	128.999	30.960
	6 Monate	16.512	257.998	128.999	85.655
ISAR-2 2000 ⁴³	30 Tage	18.576	41.280	103.199	51.600
ADMIRAL 2001 ⁴²	30 Tage	12.384	31.992	79.463	19.608
	6 Monate	12.384	26.832	51.600	16.512

4.4.4.1.2.4 Akuter Herzinfarkt und primär konservatives Vorgehen

Tabelle 24: Kosten (€) pro vermiedenem primären Endpunkt beim akuten Herzinfarkt ohne primäre koronare Intervention.

Studie	Zeitfenster	Primärer Endpunkt	Tod	Herzinfarkt	Revaskularisation
SPEED 2000 ⁵⁵	30 Tage	20.640	51.600	54.695	93.911
GUSTO-V 2001 ²³	30 Tage	343.653	343.653	93.911	-
ASSENT-3 2001 ²	30 Tage	23.736	-	51.600	18.576

4.4.4.2 Gesundheitsökonomische Evaluationen der Literatur

Die Literaturrecherche ergibt zehn Arbeiten, die den Einsatz von GP-Rezeptorantagonisten aus gesundheitsökonomischer Sicht evaluiert haben, darunter ein HTA-Bericht aus Großbritannien³⁸. Dieser HTA-Bericht bezieht die gesamte medizinische Literatur mit ein, evaluiert aber nur die Wirkstoffe E und T. In seiner ökonomischen Beurteilung geht er jedoch nicht über die Literatur hinaus, die hier präsentiert wird.

BELL³ und HILLEGASS et al.²⁸ berücksichtigen nur die direkten Kosten der Medikation. Sie weisen für die einzelnen Wirkstoffe in den verschiedenen Studien Kosten der Vermeidung eines adversen Endpunkts aus, analog zu unserem Vorgehen im Abschnitt „Eigene Berechnungen auf Grundlage der Wirkstoffkosten in Deutschland“. Die Ergebnisse stimmen in qualitativer Hinsicht mit unseren überein. Da ihren Berechnungen jedoch US-amerikanische Preise für die Wirkstoffe zu Grunde liegen, wird hier nicht weiter darauf eingegangen.

Von den verbleibenden sieben Artikeln beziehen sich vier auf invasives und drei auf konservatives Vorgehen bei der Behandlung des ACS. Für den Einsatz von GP-Rezeptorantagonisten bei der Behandlung des akuten Herzinfarkts liegen bisher keine ökonomischen Arbeiten vor.

4.4.4.2.1 Akutes Koronarsyndrom und primär invasives Vorgehen

MARK et al.³⁷ beleuchten den Einsatz von A auf der Grundlage der EPIC-Studie. Als Kostenquellen werden medizinische Interventionen, Krankenhausaufenthalt und Einsatz der Ärzte berücksichtigt. Insbesondere werden die Kosten für Komplikationen (Blutungen) mit einbezogen. Keine Berücksichtigung hingegen finden die Kosten der Medikamente. Die Studie vergleicht die Nettokosten des Einsatzes von A im Bolus und Infusion Regimen mit P. Die Kostenersparnisse von \$ 622 pro Patient aufgrund der Senkung der Endpunktereignisse bei 30 Tagen stehen erhöhte Kosten von \$ 521 im Zusammenhang mit Blutungen gegenüber. Nach einem halben Jahr neigt sich die Kostendifferenz zugunsten des Vs: Es treten Nettokostenersparnisse von \$ 1.407 pro Patient auf. Diese Studie ist eine der ersten. Als originell ist eine ökonometrische Schätzung der Kosten zu erwähnen. Negativ ins Gewicht fällt allerdings, dass die Kosten der Wirkstoffe nicht berücksichtigt und keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden.

HERMILLER und KEREIAKES²⁶ legen ebenfalls die EPIC-Studie ihren ökonomischen Betrachtungen zu Grunde. Sie stützen sich jedoch ausschließlich auf die Arbeit von MARK et al.³⁷ und geben keine weiteren evidenten Ergebnisse über den Nettovorteil von A.

TOPOL et al.⁶¹ untersuchen in einer eigenen Studie die Kosten des Einsatzes von A mit Stent und Ballonangioplastie im Vergleich zu Stent plus P. In die drei Studienarme werden je 480 Patienten eingeteilt. Die Kosten beinhalten die Kategorien Wirkstoffe, Stent, Krankenhaus und Entschädigung der Ärzte. Bei den Basiskosten pro Patient war A mit Stent um \$ 1.305 teurer als

P und um \$ 1.871 teurer als A mit Angioplastie. Nach einem Jahr betragen die Kostendifferenzen noch \$ 932 und \$ 581. Bei der Angioplastie treten deutlich mehr Revaskularisationen auf, ein Umstand, der den Kostenunterschied zu Stent signifikant verringert. Gegenüber P erhöht sich die Lebenserwartung der behandelten Patienten um 0,15 bzw. 0,11 Jahre. Daraus berechnen die Autoren Kosten pro gewonnenes Lebensjahr von \$ 6.213 bzw. \$ 5.291 für den Einsatz von A bei ACS mit primär invasivem Vorgehen.

WEINTRAUB et al.⁶⁴ unterziehen eine Subgruppe der RESTORE-Studie (820 von 2.197 Patienten) einer ökonomischen Analyse. Als Kostenkategorien berücksichtigt werden die Wirkstoffe, Krankenhaus und Arzthonorare. Der Einsatz von T führt gegenüber P sowohl nach 2 Tagen als auch nach 30 Tagen nicht zu signifikant höheren Kosten. Da die medizinische Wirksamkeit gegeben ist, schließen die Autoren, dass sich der Einsatz von T lohnt.

4.4.4.2 Akutes Koronarsyndrom und primär konservatives Vorgehen

MCLEWEE und JOHNSON³⁹ ist eine frühe Studie, die ausgehend von der Arbeit von MARK et al.³⁷ die Bedeutung der Revaskularisationsrate für das Abschneiden der GP-Rezeptorantagonisten untersucht. Da eine Revaskularisation sehr teuer ist, überrascht es nicht, dass sich das Kosten-Nutzen-Verhältnis mit sinkender Revaskularisationsrate deutlich verbessert. Mit Hilfe von Simulationen zeigen die Autoren, dass sich der primäre Einsatz von Rezeptorantagonisten (d.h. nicht nur nach invasivem Vorgehen) lohnt, wenn dadurch die Revaskularisationsrate hinreichend sinkt. Zum Zeitpunkt der Arbeit liegen noch keine Studienergebnisse bei primär konservativem Vorgehen vor, so dass sich die Autoren mit Annahmen begnügen müssen. Die Arbeit macht aber immerhin deutlich, wie wichtig die Revaskularisationsrate für die Kosten des stationären Aufenthalts ist.

SZUSC et al.⁵⁷ unterziehen T auf der Grundlage von PRISM-PLUS einer gesundheitsökonomischen Analyse. Als Kostenkategorien berücksichtigt wird die Verweildauer im Krankenhaus (unter besonderer Berücksichtigung der Verweildauer auf der Intensivstation), die Kosten der Revaskularisation (PTCA und Bypass) sowie des Wirkstoffs. Verglichen werden nach sieben Tagen die Kosten beim Einsatz von T plus H im Vergleich zu H allein. Die NNT-Werte für Herzinfarkte und Revaskularisation betragen 32,3 bzw 29,4. Dadurch reduzieren sich die Kosten um € 834 pro Patient. Unter Berücksichtigung der Kosten der Medikation (€ 18,26 für H und € 517,8 für T) ergibt sich ein Nettovorteil von € 334 pro Patient. Die Autoren führen Sensitivitätsanalysen durch. Bei pessimistischen Annahmen über Wirksamkeit und Kosten (untere Grenzen des Konfidenzintervalls) werden durch die Senkung der Zahl der Herzinfarkte und Revaskularisationen Komplikationen 61 % der Medikationskosten kompensiert.

MARK et al.³⁶ führen eine ökonomische Substudie mit den US-Patienten (3.522 von 9.461) der PURSUIT-Studie durch. Sie vergleichen den Einsatz von Eptifipatid im Vergleich zu P im Zeitfenster sechs Monate. Zudem führen sie eine Lebenszyklusbetrachtung der Kosten-Wirksamkeit durch. Bei den Kosten werden die für das Krankenhaus und die für die Ärzte berücksichtigt. Ohne Berücksichtigung des Wirkstoffs ergibt sich nach sechs Monaten kein signifikanter Unterschied in den Kosten. E zu Einkaufspreisen kostet \$ 1.217 pro Patient, unter Berücksichtigung der Rabatte für Krankenhäuser jedoch nur \$ 1.014. Die Lebenserwartung der Patienten steigt dank des Einsatzes von E um 0,111 Jahre. Die zusätzlichen Kosten für ein gewonnenes Lebensjahr betragen \$ 16.491, ein Ergebnis, das sich in Sensitivitätsanalysen als robust erweist. Ein QALY kostet \$ 16.693. Die Autoren beurteilen damit den Einsatz von E im Vergleich zu anderen medizinischen Interventionen als attraktiv.

4.5 Diskussion und Beantwortung der Forschungsfragen

4.5.1 Akutes Koronarsyndrom

Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris oder kleiner Herzinfarkt), bei denen primär invasiv vorgegangen wird (PTCA, Stent), hat A einen zusätzlichen Nutzen (Tabelle 25). Die NNT-Werte für den primären Endpunkt (Tod, Herzinfarkt und / oder Notfallrevaskularisation) liegen zwischen 15 und 22. Mit anderen Worten: Es müssen 15 bzw. 22 Patienten behandelt werden (in der Regel ein Bolus von 0.25 mg / kg und eine Infusion von 0.125 µg / kg / Min über 12 h), um innerhalb von 30 Tagen einen primären Endpunkt zu vermeiden.

Die Blutungen als Folge der Medikation halten sich in Grenzen. Am häufigsten treten Blutungen mit 7 % in EPIC auf, woraus auch die meisten Transfusionen resultieren. Das mag aber daran liegen, dass die A-Infusion damals (1994) noch nicht körperlsgewichtsbezogen erfolgt (10 µg / Min), was heute nicht mehr üblich ist. In allen anderen Fällen betragen die Ereigniserhöhungen weniger als 3 %. Nicht selten schneidet sogar die P-Gruppe schlechter ab.

Auf der Grundlage der Dosierung in den Studien ergeben sich für Infusionszeiten, die 24 h nicht übersteigen, bei einem 70 kg schweren Patienten Kosten von rund € 1.050 und von € 1.375 bei Patienten mit 100 kg Körpergewicht. Die Kosten zur Vermeidung eines primären Endpunkts betragen zwischen € 15.500 und € 30.300.

Tabelle 25: GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten beim ACS mit primär invasivem und primär konservativem Vorgehen: NNT und Kosten (€) pro vermiedenem primären Endpunkt nach 30 Tagen.

Studie	Bemerkungen	Wirkstoff					
		A		E		T	
		NNT	Kosten	NNT	Kosten	NNT	Kosten
Primär invasiv							
EPIC ^{16,60}		22	22.704				
CAPTURE 1997 ¹³		22	30.272				
CAPTURE 1999 ²⁴	Troponin T > 0,1 ng / ml	7	9.632				
EPILOG ^{17,34}	A plus Niedrigdosis H	15	15.480				
EPISTENT ^{18, 33,61}	Nach Stentimplantation	18	18.576				
TARGET ^{62,41}	Vergleich gegen T	62	125.141				
IMPACT-II ²⁹	Niedrige Dosis			45	6.434		
ESPRIT ⁴⁶				24	9.416		
RESTORE ^{51,21,64}						44	26.212
TARGET ^{62,41}	Vergleich mit A					-62	-125.141
Primär konservativ							
PURSUIT ⁵⁰				67	59.485		
PRISM 1998 ⁴⁸						77	75.689
PRISM 1999 ²⁵	Troponin I > 0,1 ng / ml					14	21.629
PRISM-PLUS ^{49,57}	Alle Patienten erhalten H.					31	20.315
GUSTO-IV-ACS ²²	24-h-48-h-Infusion	-182					

Der Nutzen wird eindeutig größer (NNT = 7), wenn nur Patienten mit erhöhtem Troponin T (> 0,1 ng / ml) einbezogen werden²⁴. Die Kosten zur Vermeidung eines Endpunkts betragen knapp € 10.000.

Der hohe NNT-Wert von 62 in der TARGET-Studie⁶² resultiert daraus, dass A mit T verglichen wird. A schneidet in der vorliegenden Studie eine Spur besser ab als T. Die Kosten dieses zusätzlichen Nutzens sind allerdings beträchtlich. Sie betragen für einen vermiedenen Endpunkt € 125.150.

Die Ergebnisse mit E (NNT = 24 und 45) und T (NNT = 44) sind aus medizinischer Sicht weniger günstig. Beide Substanzen wären allenfalls Alternativen, wenn A nicht vertragen wird. Für E sind die Kosten zur Vermeidung eines Endpunkts deutlich niedriger als für A und T.

Die gesundheitsökonomische Literatur zum Einsatz der GP-Rezeptorantagonisten macht deutlich, dass durch den Rückgang der Revaskularisationen die Kosten der Medikation häufig wettgemacht werden können. Zwar zeigt es sich, dass die Kosten der Blutungen durchaus ins Gewicht fallen. Insgesamt aber ergeben sich vergleichsweise geringe Kosten für den zusätzlichen Nutzen.

Bei Patienten mit ACS, bei denen primär konservativ vorgegangen wird, sieht die Situation aus medizinischer Sicht insgesamt ungünstiger aus.

A-Gabe (24-h- oder 48-h-Infusion) bedeutet einen Malus gegenüber den mit P behandelten Patienten²². E und T sind mit NNT-Werten von 67 bzw. 77 praktisch unwirksam und die Kosten pro vermiedenen Endpunkt mit € 59.500 bzw. € 75.700 sehr hoch.

Der günstige Wert in PRISM-PLUS⁴⁹ rührt daher, dass alle Patienten zusätzlich (= PLUS) zu T noch H erhalten haben. In diesem Fall sind die Kosten pro vermiedenen Endpunkt mit \$ 20.000 deutlich geringer. Die Kosten pro Patient betragen im Durchschnitt € 655 (70 kg) und € 980 (100 kg). In einer Schweizer Studie⁵⁷ ergibt sich aufgrund des Rückgangs der Zahl der Revaskularisationen insgesamt eine Kostenersparnis.

Interessant ist außerdem, dass Patienten mit erhöhtem Troponin I (> 1 ng / ml) wieder einen eindeutigen Vorteil haben (NNT = 14), wie aus PRISM²⁵ hervorgeht. BOERSMA et al.⁷ formulieren: „The event reduction is greatest in patients at high risk of thrombotic complications.“

4.5.2 Akuter Herzinfarkt

Bei Patienten mit akutem Herzinfarkt ist die Datenlage wesentlich schwächer (Tabelle 26).

Tabelle 26: A beim großen Herzinfarkt mit primär invasivem oder primär konservativem Vorgehen: NNT und Kosten (€) pro vermiedenen primären Endpunkt nach 30 Tagen.

Studie	Bemerkungen	NNT	Kosten
Primär invasiv			
RAPPORT ⁹		18	18.576
ISAR-2 ⁴³	Vergleich gegen H statt P	18	18.576
ADMIRAL ⁴²		12	12.384
Primär konservativ			
TIMI-14 ¹	KA		
SPEED ⁵⁵		20	20.640
GUSTO-V ^{23,32}	Primärer Endpunkt: Mortalität	333	343.653
ASSENT-3 ²		23	23.736

Immerhin ist die Aussage relativ konsistent, dass bei Patienten mit PTCA (primär invasivem Vorgehen) ein primärer Endpunkt innerhalb von 30 Tagen vermieden werden kann, wenn 12 bis 18 Patienten mit A behandelt werden. Die Kosten zur Vermeidung eines Endpunkts sind zu vergleichen mit jenen beim ACS (zwischen € 12.400 und € 18.600).

Wenn primär konservativ vorgegangen wird, erhalten alle Patienten routinemäßig H oder Fibrinolytika (Alteplase oder Reteplase) und zusätzlich A. Der A-Nutzen erbringt NNT-Werte von 20 und 23 mit Kosten von € 20.700 und € 23.700.

GUSTO-V (2001)²³ lässt sich schwer einordnen, da nur die Mortalität als primärer Endpunkt bewertet wird. Es wird erkennbar, dass die Mortalität nicht gesenkt wird (NNT = 333). Die Mortalität wird aber auch in TIMI-14¹ und in ASSENT-3 (2001)² nicht vermindert. Im Gegenteil, in den A-Gruppen versterben mehr Patienten als in den Kontrollgruppen. Der NNT-Wert für die Mortalität beträgt in SPEED⁵⁵ (2000) 50. Das ist auch praktisch ohne Bedeutung. Insgesamt ist die TIMI-14-Studie für A negativ ausgefallen. A bringt also zusätzlich zu Fibrinolytika oder H keinen wesentlichen Vorteil.

Andere GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten werden beim akuten Myokardinfarkt nicht geprüft. (Das bedeutet, dass in dem Schema (vgl. Abbildung 2) von BODEN und MCKAY⁶ lediglich bei

Patienten mit Herzinfarkt bei primär konservativem Vorgehen statt Fibrinolytika (Bolus) und / oder GP-Blocker stehen muss Fibrinolytika (Bolus) und / oder A, da für die anderen Wirkstoffe keine Studien vorliegen.)

Gesundheitsökonomische Arbeiten zum großen Herzinfarkt fehlen in der Literatur vollständig. Die medizinischen Studien zeigen allerdings auch beim großen Herzinfarkt einen Rückgang der Zahl der Revaskularisationen, wenn auch um 50 % weniger stark als beim kleinen Herzinfarkt (NNT = 30 vs. NNT = 20). Tendenziell ist also auch beim großen Herzinfarkt mit einer teilweisen Kompensation der Medikationskosten zu rechnen.

4.6 Schlussfolgerungen

Der vorliegende Bericht beleuchtete den Einsatz von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten zur Behandlung akuter koronarer Syndrome aus gesundheitsökonomischer Sicht. Zum Thema „Medizinische Effektivität beim Einsatz von GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten in der Therapie von akuten Koronarsyndromen“ liegt ein separater HTA-Bericht vor.

Die akuten Koronarsyndrome sind bei einer Sterberate von 85,5 Einwohner und einer stationären Morbiditätsrate von 161 pro 100.000 eine Erkrankung mit hoher gesellschaftlicher Relevanz. Die Behandlung dieser Erkrankungen ist sehr kostenintensiv, gleichzeitig ist der potenzielle Nutzen beträchtlich.

Derzeit ist der Einsatz der Wirkstoffe A (ReoProTM), E (IntegrilinTM) und T (AggrastatTM) zugelassen. Die medizinische Effektivität dieser Wirkstoffe für die Behandlung von akuten Koronarsyndromen und akuten Herzinfarkten ist in großen Studien untersucht worden. Gesundheitsökonomische Untersuchungen des Einsatzes dieser Substanzen liegen vergleichsweise wenige vor.

Bei Patienten mit ACS (instabiler Angina pectoris oder kleinem Herzinfarkt), bei denen primär invasiv vorgegangen wird (PTCA, Stent), hat A einen marginalen zusätzlichen Nutzen. Die NNT-Werte für den primären Endpunkt (Tod, Herzinfarkt und / oder Notfallrevaskularisation) nach 30 Tagen liegen zwischen 15 und 22. Mit anderen Worten: Es müssen 15 bzw. 22 Patienten behandelt werden, um innerhalb von 30 Tagen einen primären Endpunkt zu vermeiden. Bei dieser Bewertung ist zu berücksichtigen, dass die NNT-Werte nicht von der Reduktion der Mortalität, sondern ausschließlich von der Senkung der Herzinfarkt- und / oder der Revaskularisationsrate herrühren. Die Mortalität wird in keiner Studie signifikant gesenkt.

Der Nutzen wird eindeutig größer (NNT = 7), wenn nur Patienten mit erhöhtem Troponin (T > 0.1 ng / ml) einbezogen werden. Die Ergebnisse mit E und T (NNT = 24 und 45) sind weniger günstig. Beide Substanzen wären allenfalls Alternativen, wenn A nicht vertragen wird.

Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen primär konservativ vorgegangen wird, sieht die Situation insgesamt noch ungünstiger aus. Die A-Gabe bedeutet einen Malus gegenüber den mit P behandelten Patienten. E und T schneiden mit NNT-Werten von 67 und 77 nach 30 Tagen zwar deutlich besser ab als A, was auch ökonomisch vorteilhaft ist, da beide Substanzen preiswerter sind als A. Der klinische Nutzen ist aber insgesamt jedoch nur außerordentlich marginal.

Bei Patienten mit akutem Herzinfarkt ist die Datenlage wesentlich schwächer. Immerhin ist die Aussage relativ konsistent, dass bei Patienten mit PTCA (primär invasivem Vorgehen) ein primärer Endpunkt innerhalb von 30 Tagen vermieden werden kann, wenn 12 bis 18 Patienten mit A behandelt werden. Wenn primär konservativ vorgegangen wird, erhalten alle Patienten routinemäßig H oder Fibrinolytika und zusätzlich A. Der A-Nutzen erbringt NNT-Werte von 20 und 23. Da aber die Behandlung mit Fibrinolytika oder H zu ähnlichen NNT-Werten führt, bringt A keinen zusätzlichen Vorteil.

Auf Grund des Wirkungsmechanismus der GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten, ist bei ihrer Anwendung natürlich mit kleinen oder großen Blutungen zu rechnen. Aus medizinischer Sicht sind die Blutungskomplikationen kein Grund, auf die therapeutische Intervention zu verzichten. Vorausgesetzt, die bekannten Kontraindikationen werden beachtet.

Die Kosten liegen bei A pro Applikation bei € 1.050 gegenüber € 655 bei T. Der höheren Wirksamkeit von A in der Behandlung von ACS stehen deshalb geringere Kosten pro Applikation gegenüber. Das inkrementelle Kosten-Nutzen-Verhältnis (Kosten pro Applikation mal NNT) variiert bei A je nach Studie zwischen € 15.500 und € 30.300 und beträgt bei Trofiban rund € 20.000. Da es sich um kombinierte vermiedene Endpunkte handelt (Tod, Herzinfarkt, Revaskularisation) ist die Aussagekraft dieses Maßes beschränkt.

Wenn man sich jedoch überlegt, dass die Zahlungsbereitschaft zur Rettung eines statistischen Lebens und die Kosten der Behandlung von Herzinfarkten und Revaskularisationen sehr hoch sind, erscheinen die GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten aus ökonomischer Sicht nicht a-priori zu teuer. Studien zur instabilen Angina pectoris und zum kleinen Herzinfarkt zeigen, dass die eingesparten Kosten dank der Reduktion der Zahl der Revaskularisationen die Kosten der Medikation übersteigen können.

Insgesamt ist aber die gesundheitsökonomische Literatur zum Einsatz der GP-Rezeptorantagonisten sehr lückenhaft. Es mangelt an Studien, die die zusätzlichen Kosten pro vermiedenen medizinischen Endpunkt aufweisen. Eine abschließende Beurteilung des Einsatzes dieser Medikamente aus gesundheitsökonomischer Sicht ist daher im Moment nicht möglich.

5 Anhang

5.1 Abkürzungsverzeichnis

A	Abciximab
ACS	Acute Coronary Syndrome, dt.: Akutes Koronarsyndrom
ADP	Adenosindiphosphat
CABG	Coronary Artery Bypass Graft, dt.: koronare Bypassoperation
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CK	Creatinine Kinase, dt.: Kreatnin-Kinase
CK-MB	Creatinine Kinase, Myocardial Band, dt.: myokardiales Isoenzym
CT	Controlled Term
D.h.	Das heißt
E	Eptifibatin
FDA	Food and Drug Administration (US-amerikanische Zulassungsbehörde)
GP	Glycoprotein
H	Heparin
HTA	Health Technology Assessment
IE	Internationale Einheiten
KA	Keine Angaben
Max.	Maximal
n.b.	Nicht berechnet
NNH	Number-Needed-To-Harm
NNT	Number-Needed-To-Treat
o.a.	oben aufgeführt
P	Placebo
PCI	Percutaneous Coronary Intervention, dt.: Perkutane koronare Intervention
PTCA	Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty
QALY	Quality Adjusted Life Years
RCT	Randomised Controlled Trial
RESTORE	Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis
T	Tirofiban
Usw.	Und so weiter
V	Verum
Vgl.	Vergleiche
Vs.	Versus
z.B.	Zum Beispiel

5.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zugelassene GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten.....	10
Tabelle 2: RESTORE.....	13
Tabelle 3: Kosten der Therapie mit T bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und primärer perkutaner Intervention RESTORE-Studie.....	14
Tabelle 4: Recherche HEALTHStar [15.11.2001; Winspurs via CD-Rom; 1 / 1992-12 / 2000].....	15
Tabelle 5: Recherche MEDLINE [16.11.2001; Winspurs via Internet; 1 / 1993-11 / 2001 2. Woche; Englisch, Französisch, Deutsch].....	16
Tabelle 6: Recherche Cochrane [16.11.2001; Winspurs via CD-Rom; 1 / 1993 bis 3 / 2001].....	17
Tabelle 7: Verteilung der Trefferzahlen der Literaturrecherche.....	17
Tabelle 8: Relevante Studien: Wirksamkeit der Rezeptorantagonisten (Originaltitel).....	19
Tabelle 9: Studienzuordnung nach differentialdiagnostischen und -therapeutischen Aspekten.....	20
Tabelle 10: Relevante Studien: Ökonomische Aspekte der Rezeptorantagonisten (Originaltitel).....	21
Tabelle 11: Nicht einbezogene Studien.....	22
Tabelle 12: A bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und primärer perkutaner Intervention.....	23
Tabelle 13: E und T bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und primärer perkutaner koronarer Intervention.....	24
Tabelle 14: GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten bei Patienten mit ACS ohne primäre PCI.....	25
Tabelle 15: A bei Patienten mit akutem Herzinfarkt und primärer koronarer Intervention.....	26
Tabelle 16: A bei Patienten mit akutem Herzinfarkt ohne primäre perkutane koronare Intervention (K = Kontrollgruppe).....	26
Tabelle 17: Blutungen und Transfusionen bei Studien zur koronaren Herzkrankheit mit primär invasivem Vorgehen (Zeitfenster immer 30 Tage, außer ESPRIT = 6 Monate).....	28
Tabelle 18: Blutungen und Transfusionen bei Studien zur koronaren Herzkrankheit mit primär konservativem Vorgehen (Zeitfenster immer 30 Tage).....	29
Tabelle 19: Blutungen und Transfusionen bei Studien zum Herzinfarkt mit primär invasivem und primär konservativem Vorgehen (A; Zeitfenster immer 30 Tage).....	30
Tabelle 20: Kosten (€) pro Patient (70 kg, 100 kg) bezogen auf die Studie.....	31
Tabelle 21: Kosten (€) pro vermiedenem primären Endpunkt beim akuten Koronarsyndrom und primärer perkutaner Intervention.....	32
Tabelle 22: Kosten (€) pro vermiedenem primären Endpunkt beim ACS ohne primäre PCI.....	33
Tabelle 23: Kosten (€) pro vermiedenem primären Endpunkt beim akuten Herzinfarkt und primärer koronarer Intervention.....	33
Tabelle 24: Kosten (€) pro vermiedenem primären Endpunkt beim akuten Herzinfarkt ohne primäre koronare Intervention.....	34
Tabelle 25: GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten beim ACS mit primär invasivem und primär konservativem Vorgehen: NNT und Kosten (€) pro vermiedenem primären Endpunkt nach 30 Tagen.....	37
Tabelle 26: A beim großen Herzinfarkt mit primär invasivem oder primär konservativem Vorgehen: NNT und Kosten (€) pro vermiedenem primären Endpunkt nach 30 Tagen.....	38
Tabelle 27: EPIC: 30 Tage.....	44
Tabelle 28: EPIC: 1, 2 und 3 Jahre.....	45
Tabelle 29: CAPTURE.....	46
Tabelle 30: CAPTURE: Subgruppe.....	46
Tabelle 31: EPILOG.....	47

Tabelle 32: EPISTENT.....	48
Tabelle 33: TARGET.....	49
Tabelle 34: IMPACT-II.	50
Tabelle 35: ESPRIT.	50
Tabelle 36: RESTORE.....	51
Tabelle 37: RESTORE: 6 Monate.....	51
Tabelle 38: GUSTO-IV-ACS.	52
Tabelle 39: PURSUIT.	53
Tabelle 40: PRISM.....	53
Tabelle 41: PRISM.....	54
Tabelle 42: PRISM-PLUS.	55
Tabelle 43: RAPPORT.....	56
Tabelle 44: ISAR-2.	56
Tabelle 45: ADMIRAL.....	57
Tabelle 46: TIMI-14.....	57
Tabelle 47: SPEED.....	58
Tabelle 48: GUSTO-V.....	58
Tabelle 49: ASSENT-3.....	59
Tabelle 50: Dosierung von A.....	59
Tabelle 51: Dosierung von E.....	60
Tabelle 52: Dosierung von T.....	60
Tabelle 53: A-Kosten pro Patient (70 kg, 100 kg) bezogen auf die Studie.....	61
Tabelle 54: E-Kosten pro Patient (70 kg, 100 kg) bezogen auf die Studie.....	62
Tabelle 55: T-Kosten pro Patient (70 kg, 100 kg) bezogen auf die Studie.....	62
Tabelle 56: Kosten (€) pro vermiedenem primären Endpunkt mit A beim ACS und primärer perkutaner Intervention: Eckwerte für Patienten von 70 kg und 100 kg Körpermasse.....	63
Tabelle 57: Kosten (€) pro vermiedenem primären Endpunkt mit E und T beim akuten Koronarsyndrom und primärer perkutaner Intervention: Eckwerte für Patienten von 70 kg und 100 kg Körpermasse. ..	65
Tabelle 58: Kosten (€) pro vermiedenem primären Endpunkt der Therapie mit GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten beim akuten Koronarsyndrom ohne primäre perkutane koronare Intervention, Eckwerte für Patienten von 70 kg und 100 kg Körpermasse.	66
Tabelle 59: Kosten (€) pro vermiedenem primären Endpunkt mit A beim akuten Herzinfarkt und primärer koronarer Intervention: Eckwerte für Patienten von 70 kg und 100 kg Körpermasse.	67
Tabelle 60: Kosten (€) pro vermiedenem primären Endpunkt mit A beim akuten Herzinfarkt ohne primäre koronare Intervention. Eckwerte für Patienten von 70 kg und 100 kg Körpermasse.	68

5.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Differenzierung der akuten koronaren Syndrome.....	7
Abbildung 2: Vorschlag eines Algorithmus für das Management von ACS (nach Boden und McKay ⁶).....	8
Abbildung 3: Thrombozytenaktivierung und -aggregationshemmung (Vorchheimer et al. ⁶³).....	9

5.4 Einzeldarstellung der Studien

5.4.1 Akutes Koronarsyndrom und primär invasives Vorgehen

(1) EPIC – Evaluation of c7E3 Fab for the Prevention of Ischemic Complications

2.099 Patienten (52-68 Jahre, 72 % Männer) mit schwerer instabiler Angina pectoris, bei denen eine koronare Angioplastie (90 %) oder eine Atherektomie (5 %) oder beides (5 %) vorgesehen ist, werden randomisiert: c7E3 Fab (Bolus 0,25 mg / kg) vs. c7E3 Fab (Bolus: 0,25 mg / kg, Infusion: 10 µg / Min) vs. P-Infusion über 12 h, doppel blind. Alle Patienten erhalten Aspirin und H. Primärer Endpunkt: Tod, Herzinfarkt und / oder koronare Revaskularisation. Beobachtungszeiten: 30 Tage¹⁶ (Tabelle 27); 1, 2 und 3 Jahre⁶⁰ (Tabelle 28).

Tabelle 27: EPIC: 30 Tage.

Ereignis	P	A-Bolus	A-Bolus + Infusion	P minus A (Bolus + Infusion)
%	(n = 696)	(n = 695)	(n = 708)	NNT
30 Tage				
Primärer Endpunkt	12,8	11,4	8,3	22
Tod	1,7	1,3	1,7	∞
Herzinfarkt	8,6	6,2	5,2	29
Großer Infarkt (Q-wave)	2,3	1,0	0,8	67
Notfall PTCA	4,5	3,6	0,8	27
Notfall Bypass	3,6	2,3	2,4	83
Stentimplantation	0,6	1,7	0,6	∞
Ballondilatation	0,1	0,1	0,1	∞
Große Blutungen	7	11	14	NNH: 14
Transfusionen				
Erythrozyten	7	13	15	NNH: 13
Thrombozyten	3	4	6	NNH: 33
Der A-Bolus allein ist nicht sinnvoll.				

Tabelle 28: EPIC: 1, 2 und 3 Jahre.

Ereignis	P	A-Bolus	A-Bolus + Infusion	P minus A (Bolus + Infusion)
%	(n = 696)	(n = 695)	(n = 708)	NNT
Primärer Endpunkt				
1 Jahr	38,6	36,3	30,8	13
2 Jahre	42,3	42,4	36,3	17
3 Jahre	47,2	47,4	41,1	16
Tod				
1 Jahr	4,5	4,2	4,2	333
2 Jahre	6,6	5,8	5,2	71
3 Jahre	8,6	8,0	6,8	56
Herzinfarkt				
1 Jahr	11,2	9,0	7,9	30
2 Jahre	12,4	10,8	9,3	32
3 Jahre	13,6	12,2	10,7	34
Revaskularisation				
1 Jahr	32,6	30,4	25,6	14
2 Jahre	36,0	35,3	30,2	17
3 Jahre	40,1	38,6	34,8	19
Der A-Bolus allein ist nicht sinnvoll.				

(2) CAPTURE - c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina

1.265 Patienten (61 ± 10 Jahre, 71 % Männer) mit instabiler Angina pectoris (trotz Behandlung mit H und Nitroglycerin) davon 890 Patienten mit Troponin T-Bestimmung. Ausschlusskriterien: Patienten mit ST-Erhöpfung und Herzinfarkt während der vergangenen 2 Wochen. Angiographie (≤ 24 h vor Prüfmedikation), PTCA (≤ 24 h nach Angiographie). Randomisation: A (Bolus: 0,250 mg / kg, Infusion: 10 μ g / Min) vs. P. Keine Angaben zur Verblindung. Beginn der Therapie: 2 h nach Randomisation, Ende: 1 h nach Abschluss der PTCA. Therapie mit Aspirin, H, Nitraten, Beta-Blockern, Calciumantagonisten nach klinischem Bedarf. Beobachtungsdauer: 30 Tage und 6 Monate¹³.

Tabelle 29: CAPTURE.

Ereignis	P	A	NNT
%	(n = 635)	(n = 630)	
30 Tage			
Tod, Herzinfarkt oder Notfallintervention	15,9	11,3	22
Tod oder Herzinfarkt	9,0	4,8	24
Tod	1,3	1,0	333
Herzinfarkt	8,2	4,1	24
Schlaganfall	0,5	0,2	333
Notfallintervention (PTCA, Bypass, Stent)	10,9	7,8	32
Große Blutungen	1,9	3,8	NNH: 53
Kleine Blutungen	2,0	4,8	NNH: 36
Transfusionen	3,4	7,1	NNH: 27
6 Monate			
Tod, Herzinfarkt oder Notfallintervention	30,4	30,6	-500
Tod	2,2	2,8	-67
Herzinfarkt	9,3	6,6	37
Notfallintervention	24,9	25,4	-200

In einer Subgruppenanalyse an 890 Patienten mit Troponin T-Bestimmung²⁴ werden nach geblinder Analyse die folgenden bemerkenswerten Ergebnisse erhalten (Tabelle 30).

Tabelle 30: CAPTURE: Subgruppe.

Ereignis	Troponin T ≤ 0,1 ng / ml			Troponin T > 0,1 ng / ml		
	P	A	NNT	P	A	NNT
%	(n = 307)	(n = 308)		(n = 139)	(n = 136)	
Tod oder nicht tödlicher Herzinfarkt						
vor PTCA	0,7	1,0	-333	6,6	0,7	17
nach 72 h	4,2	4,5	-333	17,4	3,6	7
nach 30 d	4,9	5,2	-333	19,6	5,8	7
nach 6 Monaten	7,5	9,4	-53	23,9	9,5	7
Tod						
nach 6 Monaten	1,3	1,9	-167	3,6	2,9	143
Hochrisikopatienten (Troponin T > 0,1 ng / ml) mit refraktärer instabiler Angina pectoris, die für eine PTCA vorgesehen sind, ziehen aus A einen deutlichen Nutzen.						

(3) EPILOG - Evaluation in PTCA to Improve Long-Term Outcome with Abciximab GP IIb / IIIa Blockade

2.792 Patienten (51-68 Jahre, 72 % Männer) mit elektiver oder Notfall-PTCA (Ausschlusskriterien: akuter Herzinfarkt, instabile Angina pectoris mit EKG-Veränderungen in den letzten 24 h). Medikation: Aspirin 325 mg 2 h vor PTCA und später täglich. Randomisation: P + Standarddosis H (Bolus: 100 IE / kg, Maximum: 10.000 IE) vs. A (Bolus: 0,250 mg / kg, Infusion: 0,125 µg / kg / Min, Maximum: 10 µg / Min über 12 h) + Niedrigdosis H (Bolus: 70 IE / kg, Maximum: 7.000 IE) vs. A + Standarddosis H, doppel blind. In Tabelle 31 werden die 30 Tage- und 6 Monate-Ergebnisse¹⁷ und die 12 Monate-Ergebnisse³⁴ dargestellt.

Tabelle 31: EPILOG.

Ereignis	P + Standarddosis H	A + Niedrigdosis H	A + Standarddosis H	NNT a-b
%	(n = 939) ^a	(n = 935) ^b	(n = 918)	
30 Tage				
Primärer Endpunkt*	11,7	5,2	5,4	15
Tod	0,8	0,3	0,4	200
Herzinfarkt	8,7	3,7	3,8	20
Notfallrevaskularisation	5,2	1,6	2,3	28
Große Blutungen	3,1	2,0	3,5	NNH: 111
Kleine Blutungen	3,7	4,0	7,4	NNH: 333
Transfusionen				
Erythrozyten	3,9	1,9	3,3	NNH: 50
Thrombozyten	1,1	0,9	1,6	NNH: 500
6 Monate				
Primärer Endpunkt*	14,7	8,4	8,3	16
Tod	1,7	1,1	1,4	167
Herzinfarkt	9,9	5,0	5,3	20
Wiederholte Revaskularisation	19,4	19,0	18,4	250
12 Monate				
Primärer Endpunkt*	16,1	9,6	9,5	15
Tod	2,6	1,7	1,8	111
Herzinfarkt	10,4	5,1	5,5	19
Notfallrevaskularisation	7,2	3,8	4,2	29
* Primärer Endpunkt: Tod, Herzinfarkt, Reinfarkt und / oder erneute Notfallrevaskularisierung. A verbessert die Prognose von Patienten, die sich einer perkutanen koronaren Revaskularisierung unterziehen müssen (fette Zahlen signifikant vs. P + Standarddosis H).				

(4) EPISTENT- Evaluation of Platelet IIb / IIIa Inhibition in Stenting

2.399 Patienten (59 ± 11 Jahre, 75 % Männer, 60 % instabile Angina pectoris, 40 % stabile Angina pectoris), die sich einer elektiven oder Notfall-PTCA unterziehen müssen. Alle Patienten erhalten Aspirin. Nach der Stentimplantation zusätzlich Ticlopidin. Randomisation: Stent plus P (+ H Standarddosis) vs. Stent plus A (Bolus: 0,25 mg / kg, 10 bis 60 Minuten vor Balloneröffnung, Infusion 0,125 μ g / kg Min, Maximum: 10 μ g / Min, für 12 h) (+ H Niedrigdosis) vs. Ballonangioplastie plus A (+ H Niedrigdosis), doppel blind. Beobachtungszeiten: 30 Tage¹⁸, 6 Monate³³, 12 Monate⁶¹ (Tabelle 32).

Tabelle 32: EPISTENT.

Ereignis	Stent + P	Stent + A	Angioplastie + A	P minus A (Stent)
				NNT
%	(n = 809)	(n = 794)	(n = 796)	
30 Tage				
Tod, Herzinfarkt oder Notfallrevaskularisation	10,8	5,3	6,9	18
Tod	0,6	0,3	0,8	333
Herzinfarkt	9,6	4,5	5,3	20
Notfallrevaskularisation	4,4	2,7	3,8	59
Große Blutungen	2,2	1,5	1,4	NNH: 143
Kleine Blutungen	1,7	2,9	2,9	NNH: 83
Transfusionen	2,2	2,8	3,1	NNH: 143
6 Monate				
Tod, Herzinfarkt oder Notfallrevaskularisation	12,1	6,4	9,2	18
Tod	1,2	0,5	1,8	143
Herzinfarkt	10,3	5,2	6,6	20
Notfallrevaskularisation	2,6	1,6	2,1	100
12 Monate				
Tod, Herzinfarkt oder Notfallrevaskularisation	24,0	20,1	25,3	26
Tod	2,4	1,0	2,1	71
Herzinfarkt	11,3	5,9	7,7	18
Notfallrevaskularisation	15,6	15,2	20,0	250
Angioplastie ist weniger wirksam als Stentimplantation.				

(5) TARGET - Do Tirofiban and Reo Pro Give Similar Efficacy Trial

4.809 Patienten (62 ± 11 Jahre, 74 % Männer) die für Angioplastie mit Stent vorgesehen sind (elektive Eingriffe), werden randomisiert: T (Bolus: 10 μ g / kg, Infusion: 0,15 μ g / kg / Min für 18-24 h) vs. A (Bolus: 0,25 mg / kg, Infusion: 0,125 μ g / kg / Min, Maximum: 10 μ g / Min, für 12 h), doppel blind und doppel dummy (Dummy ist ein Scheinpräparat für die Applikationsform des Medikaments. An der Applikationsform darf nicht erkannt werden, in welche Gruppe ein Patient gehört. Eine P-Tablette wäre also ein Dummy für die V-Tablette (dummy blind). Wenn sowohl

Tabletten als auch Infusionen involviert sind, benötigt man je ein Dummy für die beiden Applikationsformen (doppel dummy.)

Alle Patienten erhalten Aspirin, Clopidogrel, H nach klinischen Gesichtspunkten. Ausschlusskriterium: Notfalleingriffe (nicht jedoch dringliche Indikationen wie akute Koronarsyndrome). Beobachtungsdauer: 30 Tage⁶².

Tabelle 33: TARGET.

Ereignis	T	A	NNT*
%	(n = 2398)	(n = 2411)	
Primärer Endpunkt	7,6	6,0	62
Tod	0,5	0,4	1.000
Herzinfarkt	6,9	5,4	67
Notfallrevaskularisation	0,8	0,7	1.000
Große Blutung	0,9	0,7	NNH: -500
Kleine Blutung	2,8	4,3	NNH: 67
Transfusion			
Erythrozyten	1,2	1,5	NNH: 333
Thrombozyten	0,4	0,5	NNH: 1.000
* A ist immer leicht besser als T. Am deutlichsten ist der Effekt (Primärer Endpunkt) bei den 3.025 Patienten mit ACS: 9,3 % vs. 6,3 % (NNT = 33).			

(6) IMPACT-II - Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II

4.010 Patienten (52-69 Jahre, 75 % Männer), vorgesehen für eine koronare Intervention (elektiv, dringlich, Notfall). Alle Patienten erhalten vor der Prozedur 325 mg ASS. Randomisation: E (Bolus: 135 µg / kg, Infusion: 0,5 µg / kg / Min) vs. E (Bolus: 135 µg / kg, Infusion: 0,75 µg / kg / Min) vs. P für 20-24 h, doppel blind. H ist möglich. Primärer Endpunkt: Tod, Herzinfarkt und / oder Notfall-PTCA / Stent. Beobachtungszeit: 30 Tage²⁹.

Tabelle 34: IMPACT-II.

Ereignis	P	E	E	P-E 135 / 0,5
		135 / 0,5	135 / 0,75	NNT
%	(n = 1.328)	(n = 1.349)	(n = 1.333)	
Primärer Endpunkt	11,4	9,2	9,9	45
Tod	1,1	0,5	0,8	167
Herzinfarkt				
Kreatin-Kinase*	8,1	6,6	6,9	67
Kreatin-Kinase**	5,0	4,1	4,1	111
Großer Infarkt	1,6	0,9	1,1	143
Tod oder Kreatin-Kinase*	8,4	6,9	7,3	67
Bypass***	2,8	1,6	2,0	83
Wiederholte perkutane Revaskularisation***	2,8	2,6	2,9	500
Stent bei plötzlichem Verschluss	1,4	0,5	0,5	111
Große Blutungen	4,8	5,1	5,2	NNH: 333
Transfusionen				
Erythrozyten	5,2	5,6	5,9	NNH: 250
Thrombozyten	1,3	1,5	1,3	NNH: 500
<p>Die höhere E-Dosis bringt keinen größeren Nutzen als die niedrigere. * Kreatin-Kinase ≥ 3 x Obergrenze. ** Kreatin-Kinase ≥ 5 x Obergrenze. *** Dringliche oder Notfalleingriffe.</p>				

(7) ESPRIT - Enhanced Suppression of the Platelet IIb / IIIa Receptor with Integrilin Therapy

2.064 Patienten (73 % Männer) mit elektiver perkutaner koronarer Intervention mit Stentimplantation. Ausschlusskriterium: Herzinfarkt innerhalb der letzten 24 h. Alle Patienten erhalten ASS und H. Ticlopidin oder Clopidogrel sind am Tag der Stentimplantation zugelassen. Randomisation: E (Bolus: 180 μg / kg, 10 Minuten, Bolus: 180 μg / kg, Dauerinfusion: 2,0 μg / kg / Min unmittelbar vor dem Stent für 18-24 h) vs. P, doppel blind. Beobachtungsdauer: 6 Monate⁴⁶.

Tabelle 35: ESPRIT.

Ereignis	P	E	NNT	Alter	
				< 65	> 65
%	(n = 1.024)	(n = 1.040)			
Tod, Herzinfarkt oder Revaskularisation	18,3	14,2	24		
Tod oder Herzinfarkt	11,5	7,5	25	83	13
Tod	1,4	0,8	167		
Herzinfarkt	10,4	7,0	29		
Revaskularisation	9,4	8,6	125		

(8) RESTORE - Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis

2.141 Patienten (Mittel: 59 Jahre, 72 % Männer) mit akutem koronarem Syndrom [instabile Angina pectoris (68 %) oder akuter Herzinfarkt (26 %)], die für eine koronare Intervention (Ballonangioplastie, Atherektomie) vorgesehen sind, werden randomisiert: T (Bolus: 10 µg / kg, Infusion: 0,15 µg / kg / Min über 36 h) vs. P, doppel blind. Primärer Endpunkt: Tod, Herzinfarkt und / oder Notfallrevaskularisation. Beobachtungszeiten: 30 Tage⁵¹ (Tabelle 36); 6 Monate²¹ (Tabelle 37).

Tabelle 36: RESTORE.

Ereignis	P	T	NNT
%	(n = 1.070)	(n = 1.071)	
Primärer Endpunkt			
2 Tage	8,7	5,2	28
7 Tage	9,8	6,9	34
30 Tage	10,5	8,0	40
Tod	0,7	0,8	-1.000
Herzinfarkt	5,7	4,2	67
Notfall-PTCA	4,0	2,3	59
Notfall-Bypass	1,4	1,1	333
Stent	2,5	1,5	100
Große Blutungen	3,7	5,3	NNH: 63
Transfusionen	2,2	3,5	NNH: 77
Chirurgischer Eingriff	0,3	0,2	NNH: -1.000

Tabelle 37: RESTORE: 6 Monate.

Ereignis	P	T	NNT
%	(n = 1.070)	(n = 1.071)	
6 Monate			
Primärer Endpunkt	27,1	24,1	33
Tod	1,4	1,8	-250
Herzinfarkt	7,6	6,3	77
PTCA	17,1	15,7	71
Bypass	6,8	5,5	77
Stent	2,5	1,5	100

5.4.2 Akutes Koronarsyndrom und primär konservatives Vorgehen

(1) GUSTO-IV-ACS - Global Utilisation Study of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries; ACS = Acute Coronary Syndrome

7.800 Patienten (65 ± 12 Jahre, 62 % Männer) mit akutem Koronarsyndrom (Brustschmerz ohne ST-Erhöpfung, Troponin T / I-Erhöpfung), die nicht für eine sofortige Angioplastie vorgesehen sind, werden randomisiert: A (Bolus: 0,25 mg / kg, Infusion: 0,125 μ g / kg / Min, Maximum: 10 μ g / Min über 24 h) vs. A (48-h-Infusion) vs. P. Keine Angaben zur Verblindung. Andere Medikamente (ASS, H, Beta-Blocker usw.) nach klinischen Gesichtspunkten²².

Tabelle 38: GUSTO-IV-ACS.

Ereignis	P	A 24 h	A 48 h
%	(n = 2.598)	(n = 2.590)	(n = 2.612)
Tod oder Herzinfarkt nach			
48 h	1,5	1,9	2,2
7 Tagen	4,5	4,0	4,1
30 Tagen	8,0	8,2	9,1
Tod nach			
48 h	0,3	0,7	0,9
7 Tagen	1,8	1,5	2,0
30 Tagen	3,9	3,4	4,3
Herzinfarkt nach			
48 h	1,3	1,3	1,4
7 Tagen	3,1	2,7	2,6
30 Tagen	5,1	5,6	5,9
A ist ungeeignet als bevorzugte Standardtherapie (first-line-Therapie) bei Patienten mit akutem koronarem Syndrom.			
Gründe: Dosis? Applikationszeit? Unzureichende Stratifizierung nach Gefährdungsausmaß?			

(2) PURSUIT - Platelet Glycoprotein IIb / IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy

10.948 Patienten (55-71 Jahre, 65 % Männer, 89 Kaukasier) mit Ruheschmerzen ≥ 10 Min innerhalb der letzten 24 h (ACR ohne ST-Strecken-Hebung). Randomisation: E (Bolus: 180 μ g / kg, Infusion: 1,3 μ g / kg / Min oder 2 μ g / kg / Min) vs. P über 72 h (bei späterer koronarer Intervention über 96 h), doppel blind. Alle Patienten erhalten ASS (80-325 mg / d) und H, wenn nötig⁵⁰.

Tabelle 39: PURSUIT.

Ereignis	P	E 2 µg / kg / Min	NNT
%	(n = 4.739)	(n = 4.722)	
96 h			
Tod	1,2	0,9	333
Tod oder Herzinfarkt	9,1	7,6	67
7 Tage			
Tod	2,0	1,5	200
Tod oder Herzinfarkt	11,6	10,1	67
30 Tage			
Tod	3,7	3,5	500
Tod oder Herzinfarkt	15,7	14,2	67
Subgruppenanalysen: Frauen und Patienten ≥ 65 Jahre haben keinen Nutzen durch E.			

(3) PRISM - Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management

3.232 Patienten (62 ± 11 Jahre, 68 % Männer) mit instabiler Angina pectoris (Ruheschmerzen, zunehmende Brustschmerzen innerhalb der letzten 24 h) oder kleinem Infarkt oder positiver Anamnese. Alle Patienten erhalten ASS (300-325 mg / d). Randomisation: T (Bolus: $0,6 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{Min}$ für 30 Minuten, Infusion: $0,15 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{Min}$ für 47,5 h) vs. H (Bolus: 5.000 IE H, Infusion: 1.000 IE / h für 6-24 h, ergänzt mit P bis 48 h). Keine Angaben zur Verblindung⁴⁸ alle kardialen Marker werden jedoch verblindet erfasst.

Tabelle 40: PRISM.

Ereignis	H	T	NNT
%	(n = 1.616)	(n = 1.616)	
48 h			
Herzinfarkt oder Tod	1,6	1,2	250
Tod	0,2	0,4	-500
7 Tage			
Herzinfarkt oder Tod	4,2	3,3	111
Tod	1,6	1,0	167
30 Tage			
Herzinfarkt oder Tod	7,1	5,8	77
Tod	3,6	2,3	77
Im Vergleich zu H ist T nicht besser wirksam.			

In einer Subgruppenanalyse werden die Patienten entsprechend ihrer Troponin I-Konzentration stratifiziert. 2.222 Patienten (64 ± 11 Jahre, 68 % Männer) mit akutem koronarem Syndrom (Ruheschmerz, zunehmender Brustschmerz innerhalb der letzten 24 h (ST-Veränderungen, T-Wellen-Umkehr) und positiver KHK-Anamnese. Alle Patienten erhalten Aspirin (300-325 mg),

andere Arzneimittel nach Bedarf. Randomisation: T vs. H (Infusion über 48 h). Keine Angiographie und Revaskularisation²⁵.

Tabelle 41: PRISM.

Ereignis	Troponin I < 1 ng / ml			Troponin I > 1 ng / ml		
	H	T	NNT	H	T	NNT
%	(n = 801)	(n = 792)		(n = 324)	(n = 305)	
48 h						
Erneute Ischämie	3,05	2,1	105	9,3	3,3	17
Tod / Herzinfarkt	0,6	0,9	-333	3,4	0,3	32
Tod	0	0,4	-250	0,6	0	-167
7 Tage						
Erneute Ischämie	6,6	7,4	-167	14,5	8,5	17
Tod / Herzinfarkt	2,2	3,0	-125	9,3	2,0	14
Tod	0,4	0,9	-200	3,7	0,7	33
30 Tage						
Erneute Ischämie	7,5	9,1	-63	14,8	10,2	22
Tod / Herzinfarkt	4,9	5,7	-125	13,0	4,3	11
Tod	2,3	2,3	∞	6,2	1,6	22
Ähnlich ist die Situation bei Troponin T (Grenzwert: 0,1 ng / ml). Hochrisikopatienten haben einen Nutzen von T im Vergleich zu H.						

(4) PRISM-PLUS - Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms

1.915 Patienten (63 ± 11 Jahre, 67 % Männer) mit instabiler Angina pectoris oder kleinem Infarkt. Alle Patienten erhalten ASS (325 mg / d). Randomisation: T (Bolus: 0,6 µg / kg / Min für 30 Minuten, Infusion: 0,15 µg / kg / Min) plus H-P vs. T (Bolus: 0,4 µg / kg / Min für 30 Minuten, Infusion: 0,1 µg / kg / Min) plus H vs. H plus T-P über 48 h, doppel blind. Bei Notfalleingriffen wird adäquat vorgegangen⁴⁹.

Tabelle 42: PRISM-PLUS.

Ereignis	H + T-P	T + H	NNT
%	(n = 797)	(n = 773)	
Herzinfarkt oder Tod			
48 h	2,6	0,9	59
7 Tage	8,3	4,9	29
30 Tage	11,9	8,7	31
6 Monate	15,3	12,3	33
Tod			
48 h	0,3	0,1	500
7 Tage	1,9	1,9	∞
30 Tage	4,5	3,6	111
6 Monate	7,0	6,9	1.000
Herzinfarkt			
48 h	2,4	0,8	62
7 Tage	7,0	3,9	32
30 Tage	9,2	6,6	38
6 Monate	10,5	8,3	45
T-Monotherapie (plus H-P) wird aus Sicherheitsgründen vorzeitig abgebrochen.			

5.4.3 Akuter Herzinfarkt und primär invasives Vorgehen

(1) RAPPORT - ReoPro in Acute Myocardial Infarction and Primary PTCA Organization and Randomized Trial

483 Patienten (52-71 Jahre, 72 % Männer) mit akutem Herzinfarkt innerhalb der letzten 12 h, vorgesehen für eine primäre Angioplastie werden randomisiert: A (Bolus: 0,25 mg / kg, Infusion: 0,125 µg / kg / Min, Maximum: 10 µg / Min über 12 h) vs. P, doppel blind⁹.

Tabelle 43: RAPPORT.

Ereignis	P	A	NNT
%	(n = 242)	(n = 241)	
<i>Tod, Reinfarkt oder Notrevaskularisation</i>			
7 Tage	9,9	3,3	15
30 Tage	11,2	5,8	18
6 Monate	17,8	11,6	16
Tod			
7 Tage	1,7	1,2	200
30 Tage	2,1	2,5	-250
6 Monate	4,5	4,1	250
Reinfarkt			
7 Tage	3,3	1,7	62
30 Tage	4,1	3,3	125
6 Monate	7,4	6,6	125
Revaskularisation			
7 Tage	9,1	6,2	34
30 Tage	12,4	9,1	30
6 Monate	21,9	20,7	83
Große Blutungen	9,5	16,6	NNH: 14
Transfusionen	7,9	13,7	NNH: 17
Wenn in den Endpunkt auch die elektive Revaskularisation einbezogen wird, gibt es keine Unterschiede, nach 6 Monaten 28,1 vs. 28,2 %.			

(2) ISAR-2 - Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-2 trial

401 Patienten (61 ± 12 Jahre, 76 % Männer) mit akutem Herzinfarkt (ST-Strecken-Hebung) und elektiver Stentimplantation innerhalb von 48 h nach Schmerzbeginn. Alle Patienten erhalten H (5.000 IE) und ASS (500 mg i.v.) vor der Angiographie und Stentimplantation. Randomisation: A (Bolus: 0,25 mg / kg, Infusion: 10 µg / Min über 12 h) + H (2.500 IE i.a.) vs. H (10.000 IE i.a., Infusion: i.v. 1.000 IE / h über 12 h), einfach blind. Alle Patienten erhalten Ticlopidin (2 x 250 mg / d für 4 Wochen) und ASS (2 x 100 mg / d) während der Studie. Beobachtungszeit: 30 Tage⁴³.

Tabelle 44: ISAR-2.

Ereignis	H	A	NNT
%	(n = 200)	(n = 201)	
Kardiale Ereignisse	10,5	5,0	18
Tod oder Reinfarkt	6,0	2,5	28
Tod	4,5	2,0	40
Revaskularisation	5,0	3,0	50
Bluttransfusion	4,5	3,5	100

(3) ADMIRAL - Abciximab before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-Term Follow-up

300 Patienten ($\sim 61 \pm 13$ Jahre, ~ 82 % Männer) mit akutem Herzinfarkt werden randomisiert: A (Bolus: 0,25 mg / kg, 12-h-Infusion: 0,125 μ g / kg / Min, Maximum: 10 μ g / Min) vs. P, doppel blind. Die Patienten erhalten zusätzlich Aspirin, H und Ticlopidin. Angiographie. Angioplastie mit Stent⁴².

Tabelle 45: ADMIRAL.

Ereignis	P	A	NNT
%	(n = 149)	(n = 151)	
30 Tage			
Primärer Endpunkt	20,5	12,2	12
Tod	6,6	3,4	31
Reinfarkt	2,6	1,3	77
Revaskularisation	12,6	7,4	19
Blutungen	3,3	12,8	NNH: 11
6 Monate			
Primärer Endpunkt*	33,8	22,8	9
Tod	7,3	3,4	26
Reinfarkt	4,0	2,0	50
Revaskularisation	23,8	17,4	16
In Subgruppenanalysen ist der Nutzen signifikant für Männer, Patienten > 65 Jahre, Zielgefäßdurchmesser > 2,5 mm, Brustschmerzbeginn < 6 h vor Randomisation.			

5.4.4 Akuter Herzinfarkt und primär konservatives Vorgehen

(1) TIMI-14 - Thrombolysis In Myocardial Infarction

888 Patienten (47-72 Jahre, 77 % Männer) mit Herzinfarkt (ST-Strecken-Anhebung) innerhalb der letzten 12 h. Alle Patienten erhalten Aspirin (150-325 mg / d). Randomisation: Alteplase (≤ 100 mg) Kontrollgruppe vs. A (Bolus: 0,25 mg / kg, Infusion: 0,125 μ g / kg / Min über 12 h) vs. A plus Streptokinase (500-1.500 IE $\times 10^3$) vs. A + Alteplase (20-65 mg), nicht verblindet. Alle Patienten erhalten H. Beobachtungszeit: 30 Tage¹.

Tabelle 46: TIMI-14.

Ereignis	Kontrolle	A	A + Streptokinase	A + Alteplase
%	(n = 163)	(n = 32)	(n = 143)	(n = 339)
Tod	3,0	0	3,5	5,0
Schwere Hämorrhagie	6,1	13,1	9,8	6,8
PTCA	59	91	64	64
Die Lyse mit Alteplase (Kontrolle) ist so effektiv und nebenwirkungsarm wie die Kombination mit A.				

(2) SPEED - Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department

224 Patienten (51-71 Jahre, 75 % Männer) mit Herzinfarkt (ST-Strecken-Anhebung) erhalten in Phase B (optimale Dosisanpassung) randomisiert Reteplase (10 + 10 IE) vs. A (Bolus: 0,25 mg / kg, Infusion: 0,125 µg / kg / Min über 12 h) plus Reteplase (5 + 5 IE). Keine Angaben zur Verblindung. Alle Patienten erhalten ASS (150-325 mg / d) und H. Beobachtungsdauer: 30 Tage⁵⁵.

Tabelle 47: SPEED.

Ereignis	Reteplase	A + Reteplase	NNT
%	(n = 109)	(n = 115)	
Zusammengesetzter Endpunkt	11,0	6,1	20
Tod	5,5	3,5	50
Reinfarkt	2,8	0,9	53
Notrevaskularisation	3,7	2,6	91

(3) GUSTO-V - Global Utilisation Study of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries

16.588 Patienten (61 ± 12 Jahre, 75 % Männer) mit Herzinfarkt (ST-Anhebung) innerhalb von 6 h randomisiert: Reteplase (10 Einheiten, 30 Minuten, 10 Einheiten) vs. A (Bolus: 0,25 mg / kg, Infusion: 0,125 µg / kg / Min, Maximum: 10 µg / Min über 12 h) plus Reteplase (5 Einheiten, 30 Minuten, 5 Einheiten), nicht verblindet. Alle Patienten erhalten Aspirin. H nach klinischer Notwendigkeit. Beobachtungsdauer: 30 Tage²³.

Tabelle 48: GUSTO-V.

Ereignis	Reteplase	Reteplase + A	NNT
%	(n = 8.260)	(n = 8.328)	
Mortalität	5,9	5,6	333
Tod oder Reinfarkt	8,8	7,4	71
Schlaganfall	0,9	1,0	-1.000
Hämorrhagie			
> 75 Jahre	1,1	2,1	-100
≤ 75 Jahre	0,5	0,4	1.000
Transfusionen			
Erythrozyten	3,7	5,0	-77
Thrombozyten	0,8	1,7	-111
Bei sekundären Endpunkten (Reinfarktrate, Häufigkeit koronarer Interventionen) deuten sich Vorteile der Kombination an. Insgesamt scheint eine Fibrinolyse nach Herzinfarkt auszureichen.			

(4) ASSENT-3 - Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators

6.095 Patienten (61 ± 12 Jahre, 77 % Männer) mit akutem Myokardinfarkt (< 6 h) randomisiert Tenecteplase (volle Dosis) + Enoxaparin vs. Tenecteplase (halbe Dosis) + reduzierte Dosis

unfraktioniertes H + A vs. Tenecteplase (volle Dosis) + unfraktioniertes H, nicht verblindet. Beobachtungsdauer: 30 Tage².

Tabelle 49: ASSENT-3.

Ereignis	Enoxaparin (n = 2.040)	A (n = 2.017)	H (n = 2.083)	NNT	
				H vs. E	H vs. A
Mortalität, Reinfarkt, erneute Ischämie	11,4	11,1	15,4	25	23
Mortalität, Reinfarkt, erneute Ischämie, intrakranielle Hämorrhagie, große Blutungen	13,8	14,2	17,0	31	36
Mortalität	5,4	6,6	6,0	167	-167
Reinfarkt	2,7	2,2	4,2	67	50
Notfallrevaskularisation	13,6	10,6	16,1	40	18
Revaskularisation	32,5	32,1	35,3	36	31

Tenecteplase (Variante der Alteplase), A (GP-IIb / IIIa Inhibitor), Enoxaparin (niedrigmolekulares H).

5.4.5 Zusammenfassende ökonomische Bewertung der Effizienz

5.4.5.1 Dosierung und Kosten der Glycoprotein IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten

Grundlagen der Berechnungen sind die Dosierungen, die nachfolgend aus den Studien entnommen und zusammenfassend dargestellt werden, differenziert nach den Wirkstoffen.

5.4.5.1.1 Dosierung der Wirkstoffe

Tabelle 50: Dosierung von A.

Studie	Bolus (mg / kg)	Infusion (µg / Min)	Zeitdauer
EPIC	0,25	10	12 h
CAPTURE	0,25	10	22 (19-25) h
EPILOG	0,25	≤ 10*	12 h
EPISTENT	0,25	≤ 10*	12 h
TARGET	0,25	≤ 10*	21 (18-24) h
GUSTO-IV-ACS	0,25	≤ 10*	24 h / 48 h
RAPPORT	0,25	≤ 10*	12 h
ISAR-2	0,25	10	12 h
ADMIRAL	0,25	≤ 10*	12 h
TIMI-14	0,25	0,125 µg / kg / Min	12 h
SPEED	0,25	0,125 µg / kg / Min	12 h
GUSTO-V	0,25	≤ 10*	12 h
ASSENT-3	0,25	≤ 10*	12 h

* 0,125 µg / kg / Min (max. 10 µg / Min)

Tabelle 51: Dosierung von E.

Studie	Bolus ($\mu\text{g} / \text{kg}$)	Infusion ($\mu\text{g} / \text{kg} / \text{Min}$)	Zeitdauer
IMPACT-II	135	0,5	22 (20-24) h
ESPRIT	360	2	21 (18-24) h
PURSUIT	180	1,55 (1,3 oder 1,8)	84 (72 oder 96) h

Tabelle 52: Dosierung von T.

Studie	Bolus ($\mu\text{g} / \text{kg}$)	Infusion ($\mu\text{g} / \text{kg} / \text{Min}$)	Zeitdauer
TARGET	10	0,5	21 (28-24) h
PRISM	0,5-h-Infusion 0,6 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{Min}$	0,15	47,5 h
PRISM-PLUS	0,5-h-Infusion 0,4 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{Min}$	0,1	48 h

5.4.5.1.2 Preise der Wirkstoffe

(1) A

1 Flasche Reo Pro™-Infusionslösungskonzentrat zu 5 ml (entspricht 10 mg A) kostet 344 € (Apothekenpreis).

(2) E (Rote Liste)

Integrilin™-Injektionslösung (2 mg / ml)

1 Flasche 10 ml 20 mg E = 36,56 €

Integrilin™-Infusionslösung (0.75 mg / ml)

1 Flasche 100 ml 75 mg E = 106,41 €

(3) T (Rote Liste)

Aggrastat™-Infusionslösungskonzentrat (0,25 mg / ml)

1 Flasche 50 ml 12,5 mg T = 327,67 €

5.4.5.1.3 Kosten der Wirkstoffe pro Applikation

Tabelle 53: A-Kosten pro Patient (70 kg, 100 kg) bezogen auf die Studie.

Studie	Infusion	70 kg		100 kg	
	h	mg	€	mg	€
EPIC	12	17,5* <u>7,2</u> ** 24,7***	1.031,99	25,0 <u>7,2</u> 32,2	1.375,99
CAPTURE	22	17,5 <u>13,2</u> 30,7	1.375,99	25,0 <u>13,2</u> 38,2	1.375,99
EPILOG / EPISTENT	12	17,5 <u>6,3</u> 23,8	1.031,99	25,0 <u>7,2</u> 32,2	1.375,99
TARGET	21	17,5 <u>11,0</u> 28,5	1.031,99	25,0 <u>12,6</u> 37,6	1.375,99
GUSTO-IV-ACS	24	17,5 <u>12,6</u> 30,1	1.375,99	25,0 <u>14,4</u> 39,4	1.375,99
	48	17,5 <u>25,2</u> 42,7	1.719,99	25,0 <u>28,8</u> 53,8	2.063,98
RAPPORT	12	17,5 <u>6,3</u> 23,8	1.031,99	25,0 <u>7,2</u> 32,2	1.375,99
ISAR-2	12	17,5 <u>7,2</u> 24,7	1.031,99	25,0 <u>7,2</u> 32,2	1.375,99
ADMIRAL	12	17,5 <u>6,3</u> 23,8	1.031,99	25,0 <u>7,2</u> 32,2	1.375,99
TIMI-14 / SPEED	12	17,5 <u>6,3</u> 23,8	1.031,99	25,0 <u>9,0</u> 34,0	1.375,99
GUSTO-V / ASSENT-3	12	17,5 <u>6,3</u> 23,8	1.031,99	25,0 <u>7,2</u> 32,2	1.375,99
* 1. Zeile: Bolus **2. Zeile: Infusion *** 3. Zeile: Summe					

Tabelle 54: E-Kosten pro Patient (70 kg, 100 kg) bezogen auf die Studie.

Studie	Infusion	70 kg		100 kg		
		h	mg	€	mg	€
IMPACT-II	22	9,45*	36,56		13,5	36,56
		<u>46,20**</u>	<u>106,41</u>		<u>66,0</u>	<u>106,41</u>
		55,65***	142,97		79,5	142,97
ESPRIT	21	25,2	73,11		36,0	73,11
		<u>176,4</u>	<u>319,23</u>		<u>252,0</u>	<u>425,64</u>
		201,6	392,34		288,0	498,76
PURSUIT	84	12,60	36,56		18,0	36,56
		<u>546,84</u>	<u>851,28</u>		<u>781,2</u>	<u>1.170,51</u>
		559,44	887,84		799,2	1.207,07
* 1. Zeile: Bolus		**2. Zeile: Infusion		*** 3. Zeile: Summe		

Tabelle 55: T-Kosten pro Patient (70 kg, 100 kg) bezogen auf die Studie.

Studie	Infusion	70 kg		100 kg		
		h	mg	€	mg	€
RESTORE	36	0,70*			1,0	
		<u>22,68**</u>			<u>32,4</u>	
		23,38***	655,31		33,4	982,97
TARGET	21	0,70			1,0	
		<u>13,23</u>			<u>18,9</u>	
		13,93	655,31		19,9	655,31
PRISM	0,5 47,5	1,26			1,80	
		<u>29,92</u>			<u>42,75</u>	
		31,18	982,97		44,55	1.310,63
PRISM-PLUS	0,5 48	0,84			1,20	
		<u>20,16</u>			<u>28,80</u>	
		21,00	655,31		30,00	982,97
* 1. Zeile: Bolus / Kurzinfusion		**2. Zeile: Infusion		*** 3. Zeile: Summe		

5.4.5.2 Kosten pro verhindertem Ereignis

Die nachfolgenden Seiten geben die Kosten der Vermeidung der primären Endpunkte (Tod, Herzinfarkt, Revaskularisation) für die einzelnen Wirkstoffe an, jeweils für einen Patienten mit 70 kg und 100 kg Körpermasse multipliziert.

Tabelle 56: Kosten (€) pro vermiedenem primären Endpunkt mit A beim ACS und primärer perkutaner Intervention: Eckwerte für Patienten von 70 kg und 100 kg Körpermasse.

Studie	Zeitfenster	Primärer Endpunkt			Tod		
		NNT	Kosten (€)		NNT	Kosten (€)	
			70 kg	100 kg		70 kg	100 kg
EPIC 1994	30 Tage	22	22,704	30.272	V = P	-	-
EPIC 1997	1 Jahr		13,416	17.888	333	3436,5373	458,204
	2 Jahre	13	17,544	23.392	71	0,271	97,695
	3 Jahre		16,512	22.016	56-	57,791	77,055
		17					
		16					
CAPTURE 1997	30 Tage	22	30,272	30,272	333	458.204	458.204
	6 Monate		-	-	-167	-	-
CAPTURE 1999	30 Tage	-500	9,632	9,632	KA	-	-
	6 Monate		9,632	9,632	143	196.767	196.767
		7					
		7					
EPILOG 1997	30 Tage	15	15,480	20.640	200	206.398	275.198
	6 Monate	16	16,512	22.016	167	172.343	229.790
EPILOG 1999	1 Jahr	15	15,480	20.640	111	114.551	152.735
EPISTENT 1998	30 Tage	18	18.576	24.768	333	354.379	458.204
	6 Monate	18	18.576	24.768	143	147.575	196.767
EPISTENT 1999a	1 Jahr	26	26.832	35.776	71	73.271	97.695
EPISTENT 1999b							
TARGET 2001	30 Tage	62	63.984	85.311	1000	1.031.992	1.375.989
		33 [←]	34.056	45.408			

KA: Keine Angaben. V = P: Keine Differenzen zwischen V und P. μ: Nur Patienten mit ACS.

(Fortsetzung Tabelle 56)

Studie	Herzinfarkt			Revaskularisation		
	NNT	Kosten (€)		NNT	Kosten (€)	
		70 kg	100 kg		n	70 kg
EPIC 1994	29	29.928	39.904	20	20.640	27.520
EPIC 1997	30	30.960	41.280	14	14.448	19.264
	32	33.024	44.031	17	17.544	23.392
	34	35.088	46.784	19	19.608	26.144
CAPTURE 1997	24	33.024	33.024	32	44.031	44.031
	37	50.911	50.911	-200	-	-
CAPTURE 1999	KA	-	-	KA	-	-
	KA	-	-	KA	-	-
EPILOG 1997	20	20.640	27.520	28	28.896	38.528
	20	20.640	27.520	250	257.998	343.997
EPILOG 1999	19	19.608	26.144	29	29.928	39.904
EPISTENT 1998	20	21.284	27.520	59	60.888	81.183
	20	21.284	27.520	100	103.199	137.599
EPISTENT 1999a	18	18.576	24.768	250	257.998	343.997
EPISTENT 1999b						
TARGET 2001	67	69.144	92.191	1000	1.031.992	1.375.989

KA: Keine Angaben. V = P: Keine Differenzen zwischen V und P. μ : Nur Patienten mit ACS.

Tabelle 57: Kosten (€) pro vermiedenem primären Endpunkt mit E und T beim akuten Koronarsyndrom und primärer perkutaner Intervention: Eckwerte für Patienten von 70 kg und 100 kg Körpermasse.

Studie	Zeitfenster	Primärer Endpunkt			Tod		
		NNT	Kosten (€)		NNT	Kosten (€)	
			70 kg	100 kg		70 kg	100 kg
E							
IMPACT-II 1997	30 Tage	45	6.434	6.434	167	23.876	23.876
ESPRIT 2001	6 Monate	24	9.416	11.970	167	65.522	83.292
		13 ←	5.101	6.484			
T		M					
RESTORE 1997	30 Tage	40	26.212	39.319	-1.000	-	-
RESTORE 1998	6 Monate	33	21.625	32.438	-250	-	-
TARGET 2001	30 Tage ^v	-62	-	-	-1.000	-	-

μ: Nur Patienten < 65 Jahre
v: >T vs. A. T schneidet schlechter ab als A.

(Fortsetzung Tabelle 57)

Studie	Herzinfarkt			Revaskularisation		
	NNT	Kosten (€)		NNT	Kosten (€)	
		70 kg	100 kg		70 kg	100 kg
E						
IMPACT-II 1997	67	9.579	9.579	43	6.148	6.148
ESPRIT 2001	29	11.378	14.464	125	49.043	62.344
T						
RESTORE 1997	67	43.906	65.859	50	32.766	49.148
RESTORE 1998	77	50.459	75.689	27	17.693	26.540
TARGET 2001	-67	-	-	-1.000	-	-

μ: Nur Patienten < 65 Jahre
v: >T vs. A. T schneidet schlechter ab als A.

Tabelle 58: Kosten (€) pro vermiedenem primären Endpunkt der Therapie mit GP-IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten beim akuten Koronarsyndrom ohne primäre perkutane koronare Intervention, Eckwerte für Patienten von 70 kg und 100 kg Körpermasse.

Studie	Zeitfenster	Tod oder Herzinfarkt			Tod		
		NNT	Kosten (€)		NNT	Kosten (€)	
			70 kg	100 kg		70 kg	100 kg
E							
PURSUIT	7 Tage	67	59.485	80.874	200	177.568	241.414
	30 Tage	67	59.485	80.874	500	443.919	603.534
T							
PRISM	7 Tage	111	109.110	145.479	167	164.156	218.874
	30 Tage	77	75.689	100.918	77	75.689	100.918
PRISM-PLUS	7 Tage	29	19.004	28.506	V = P	-	-
	30 Tage	31	20.315	30.472	111	72.739	109.110
	6 Monate	33	21.625	32.438	1000	655.313	982.969
							32
						45	
PRISM ←	7 Tage	14	13.761	18.349	33	32.438	43.251
	30 Tage	11	10.813	14.417	22	21.625	28.834
A							
GUSTO-IV-ACS	7 Tage ↑	200	275.198	275.198	333	458.204	458.204
	30 Tage ↑	200	-	-	200	275.198	275.198
	7 Tage →	-250	429.996	515.996	-500	-	-
	30 Tage →	-91	-	-	-250	-	-
V = P: keine Differenzen zwischen V und P.							
← Nur Patienten mit Troponin I > 1 ng / ml. ↑ 24-h-A-Infusion. → 48-h-A-Infusion.							

(Fortsetzung Tabelle 58)

Studie	Herzinfarkt		
	NNT	Kosten (€)	
		70 kg	100 kg
E			
PURSUIT 1998	91 111	80.793 98.550	109.843 133.985
T			
PRISM 1998	200 500	196.594 491.485	262.126 655.315
PRISM-PLUS 1998	32 38 45	20.970 24.902 29.489	31.455 37.353 44.233
PRISM ← 1999	23 24	22.608 23.591	30.144 31.455
A			
GUSTO-IV-ACS 2001	250 -200 200 -333	343.997 - 343.997 -	343.997 - 412.797 -
V = P: keine Differenzen zwischen V und P.			
← Nur Patienten mit Troponin I > 1 ng / ml. ↑ 24-h-A-Infusion. → 48-h-A-Infusion.			

Tabelle 59: Kosten (€) pro vermiedenem primären Endpunkt mit A beim akuten Herzinfarkt und primärer koronarer Intervention: Eckwerte für Patienten von 70 kg und 100 kg Körpermasse.

Studie	Zeitfenster	Primärer Endpunkt			Tod		
		NNT	Kosten (€)		NNT	Kosten (€)	
			70 kg	100 kg		70 kg	100 kg
RAPPORT 1998	7 Tage	15	15,480	20,640	200	206,398	275,98
	30 Tage	18	18,576	24,768	n.b.	-257,998	-
	6 Monate	16	16,512	22,016	250		343,97
ISAR-2 2000	30 Tage	18	18,576	24,768	40	41.280	55,040
ADMIRAL 2001	30 Tage	12	12.384	16.512	31	31.992	42.656
	6 Monate	12	12.384	16.512	26	26.832	35.776

(Fortsetzung Tabelle 59)

Studie	Herzinfarkt			Revaskularisation		
	NNT	Kosten (€)		NNT	Kosten (€)	
		70 kg	100 kg		70 kg	100 kg
RAPPORT 1998	62	63.984	85.311	34	35.088	46.784
	125	128.999	171.999	30	30.960	41.280
	125	128.999	171.999	83	85.655	114.207
ISAR-2 2000	100	103.199	137.599	50	51.600	68.799
ADMIRAL 2001	77	79.463	105.951	19	19.608	26.144
	50	51.600	68.799	16	16.512	22.016

Tabelle 60: Kosten (€) pro vermiedenem primären Endpunkt mit A beim akuten Herzinfarkt ohne primäre koronare Intervention. Eckwerte für Patienten von 70 kg und 100 kg Körpermasse.

Studie	Zeitfenster	Primärer Endpunkt			Tod		
		NNT	Kosten (€)		NNT	Kosten (€)	
			70 kg	100 kg		70 kg	100 kg
TIMI-14 1999	30 Tage		Keine Angaben				
SPEED 2000	30 Tage	20	20.640	27.520	50	51.600	68.799
GUSTO-V 2001	30 Tage	333 ←	343.653	458.204	333	343.653	458.204
ASSENT-3 2001	30 Tage	23	23.736	31.648	-167	-	-

← Primärer Endpunkt: Mortalität

(Fortsetzung Tabelle 60)

Studie	Reinfarkt			Notrevaskularisation		
	NNT	Kosten (€)		NNT	Kosten (€)	
		70 kg	100 kg		70 kg	100 kg
TIMI-14 1999						
SPEED 2000	53	54.695	72.928	91	93.911	125.215
GUSTO-V 2001	91	93.911	125.215	Keine Angaben		
ASSENT-3 2001	50	51.600	68.799	18	18.576	24.768

← Primärer Endpunkt: Mortalität

6 Literaturverzeichnis

6.1 Bewertete Literatur

1. Antman, EM; Giugliano, RP; Gibson, CM; McCabe, CH; Coussement, P; Kleiman, NS; Vahanian, A; Adgey, AAJ; Menown, I; Rupprecht, HJ; Van der Wieken, R; Ducas, J; Scherer, J; Anderson, K; Van de Werf, F; Braunwald, E; for the TIMI 14 Investigators: **Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial.** In: *Circulation* (1999), 99, S. 2720-2732.
2. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators: **Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction.** In: *Lancet* (2001), 358, S. 605-613.
3. Bell, DM: **Analysis of number needed to treat and cost of platelet glycoprotein IIb / IIIa inhibitors in percutaneous coronary interventions and acute coronary syndromes.** In: *Pharmacotherapy* (1999), 19, S. 1086-1093.
4. Bertrand, ME; Simoons, ML; Fox, KAA; Wallentin, LC; Hamm, CW; McFadden, E; de Feyter, PJ; Specchia, G; Ruzyllo, W: **Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology.** In: *Eur Heart J* (2000), 21, S. 1406-1432.
5. Bessmertny, O; Cheng, JWM: **Overview of platelet glycoprotein IIb / IIIa receptor antagonist treatment in the management of coronary interventions and acute ischemic coronary syndromes.** In: *Am J Manag Care* (1999), 5, S. 643-655.
6. Boden, WE; McKay, RG: **Optimal treatment of acute coronary syndromes - an evolving strategy.** In: *N Engl J Med* (2001), 344, S. 1939-1942.
7. Boersma, E; Harrington, RA; Moliterno, DJ; White, H; Thérroux, P; Van de Werf, F; de Torbal, A; Armstrong, PW; Wallentin, LC; Wilcos, GR; Simes, J; Carliff, RM; Topol, EJ: **Platelet glycoprotein IIb / IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials.** In: *Lancet* (2002), 359, S. 189-198.
8. Braunwald, E; Antman, EM; Beasley, JW; Califf, RM; Cheitlin, MD; Hochman, JS; Jones, RH; Kereiakes, D; Kupersmith, J; Levin, TN; Pepine, CJ; Schaeffer, JW; Smith, EE. 3rd; Steward, DE; Theroux, P; Gibbons, RJ; Alpert, JS; Eagle, KA; Faxon, DP; Fuster, V; Gardner, TJ; Gregoratos, G; Russell, RO; Smith, SC. Jr: **ACC / AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina).** In: *Circulation* (2000), 102, S. 1193-1209.
9. Brener, SJ; Barr, LA; Burchenal, JEB; Katz, S; George, BS; Jones, AA; Cohen, ED; Gainey, PC; White, HJ; Cheek, HB; Moses, JW; Moliterno, DJ; Efron, MB; Topol, EJ (on behalf of the ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators): **Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb / IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction.** In: *Circulation* (1998), 98, S. 734-741.
10. Brown, DL; Fann, CSJ; Chee, JC: **Meta-Analysis of Effectiveness and Safety of Abciximab vs. Eptifibatid of Tirofiban in Percutaneous Coronary Interventions.** In: *Am J Cardiol* (2001), 87, S. 537-541.

11. Cannon, CP; McCabe, CH; Wilcox, RG; Langer, A; Caspi, A; Berink, P; Lopez-Sendon, J; Toman, J; Charlesworth, A; Anders, RJ; Alexander, JC; Skene, A; Braunwald, E (for the OPUS-TIMI-16-Investigators): **Oral Glycoprotein IIb / IIIa Inhibition With Orbofiban in Patients With Unstable Coronary Syndromes (OPUS-TIMI 16) Trial.** In: *Circulation* (2000), 102, S. 149-156.
12. Cannon, CP; Weintraub, WS; Demopoulos, LA; Vicari, R; Frey, MJ; Lakkis, N; Neumann, FJ; Robertson, DH; DeLuca, PT; DiBattiste, PM; Gibson, CM; Braunwald, E (for the TACTICS-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators): **Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb / IIIa inhibitor tirofiban.** In: *N Engl J Med* (2001), 344, S. 1879-1887.
13. CAPTURE Investigators: **Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study.** In: *Lancet* (1997), 349, S. 1429-1435.
14. CURE, Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators: **Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation.** In: *N Engl J Med* (2001), 345, S. 494-502.
15. Dyke, CM: **Safety of glycoprotein IIb / IIIa inhibitors: A heart surgeon's perspective.** In: *Am Heart Journal* (1999), 138, S. 307-316.
16. EPIC Investigators. **Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb / IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty.** In: *N Engl J Med* (1994), 330, S. 956-961.
17. EPILOG Investigators: **Platelet glycoprotein IIb / IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization.** In: *N Engl J Med* (1997), 336, S. 1689-1696.
18. EPISTENT Investigators: **Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb / IIIa blockade.** In: *Lancet* (1998), 352, S. 87-92.
19. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators: **Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study.** In: *Lancet* (1999), 354, S. 708-715.
20. Giannitsis, E; Müller-Bardorff, M; Katus, HA: **Der akute Herzinfarkt - Neue Definition und diagnostische Strategien.** In: *Internist* (2001), 42, S. 641-648.
21. Gibson, CM; Goel, M; Cohen, DJ; Piana, RN; Deckelbaum, LI; Harris, KE; King, SB. 3rd (for the RESTORE Investigators): **Six-month angiographic and clinical follow-up of patients prospectively randomized to receive either tirofiban or placebo during angioplasty in the RESTORE trial.** In: *J Am Coll Cardiol* (1998), 32, S. 28-34.
22. 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.** In: *Lancet* (2001), 357, S. 1915-1924.
23. 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.** In: *Lancet* (2001), 357, S. 1905-1914.

24. Hamm, CW; Heeschen, C; Goldmann, B; Vahanian, A; Adgey, J; Miguel, CM; Rutsch, W; Berger, J; Kootstra, J; Simoons, ML: **Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators.** In: N Engl J Med (1999), 340, S. 1623-1629.
25. Heeschen, C; Hamm, CW; Goldmann, B; Deu, A; Langenbrink, L; White, HD. (for the PRISM Study Investigators): **Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban.** In: Lancet (1999), 354, S. 1757-1762.
26. Hermiller, J; Kereiakes, DJ: **Economic considerations in the use of the Platelet GP IIb / IIIa inhibitor abciximab in percutaneous coronary intervention.** In: Eur Heart J (1999), 1, E43-E48.
27. Herrmann, HC; Moliterno, DJ; Ohman, EM; Stebbins, AL; Bode, C; Betriu, A; Forycki, F; Miklin, JS; Bachinsky, WB; Lincoff, AM; Califf, RM; Topol, EJ: **Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction: results from the SPEED (GUSTO-4 Pilot) Trial.** In: J Am Coll Cardiol (2000), 36, S. 1489-1496.
28. Hillegass, WB; Newman, AR; Raco, DL: **Economic issues in glycoprotein IIb / IIIa.** In: Am Heart J (1999), 138, S. 24-32.
29. IMPACT-II Investigators: **Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatid on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II.** In: Lancet (1997), 349, S. 1422-1428.
30. Kam, PCA; Egan, MK: **Platelet Glycoprotein IIb / IIIa Antagonists. Pharmacology and Clinical Developments.** In: Anest (2002), 96, S. 1237-1249.
31. Laupacis, A; Sackett, DL; Roberts, RS: **An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment.** In: N Engl J Med (1988), 318, S. : 1728-1733.
32. Lincoff, AM; Califf, RM; Van de Werf, F; Willerson, JT; White, HD; Armstrong, PW; Guetta, V; Gibler, WB; Hochman, JS; Bode, C; Vahanian, A; Steg, PG; Ardissiono, D; Savonitto, S; Bar, F; Sadowski, Z; Betriu, A; Booth, JE; Wolski, K; Waller, M; Topol, EJ (for the GUSTO V): **Mortality a 1 year with combination platelet glycoprotein IIb / IIIa inhibition and reduced dose fibrinolytic therapy vs conventional fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction.** In: JAMA (2002), 288, S. 2130-2135.
33. Lincoff, AM; Califf, RM; Moliterno, DJ; Ellis, SG; Ducas, J; Kramer, JH; Kleiman, NS; Cohen, EA; Booth, JE; Sapp, SK; Cabot, CF; Topol, EJ (for the Evaluation of Platelet IIb / IIIa Inhibition in Stenting Investigators): **Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb / IIIa receptors.** In: N Engl J Med (1999), 341, S. 319-327.
34. Lincoff, AM; Tcheng, JE; Califf, RM; Kereiakes, DJ; Kelly, TA; Timmis, GC; Kleiman, NS; Booth, JE; Balog, C; Cabot, CF; Anderson, KM; Weisman, HF; Topol, EJ (for the EPILOG Investigators): **Sustained suppression of ischemic complications of coronary intervention by platelet GP IIb / IIIa blockade with abciximab: one-year outcome in the EPILOG trial.Evaluation in PTCA to Improve Long-term Outcome with abciximab GP IIb / IIIa blockade.** In: Circulation (1999), 99, S. 1951-1958.
35. Lindahl, B; Toss, H; Siegbahn, A; Venge, P; Wallentin, L (for the FRISC Study Group): **Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease.** In: N Engl J Med (2000), 343, S. 1139-1147.

36. Mark, DB; Harrington, RA; Lincoff, AM; Califf, RM; Nelson, CL; Tsiatis, AA; Buell, H; Mahaffey, KW; Davidson-Ray, L; Topol, EJ: **Cost-effectiveness of platelet glycoprotein IIb / IIIa inhibition with eptifibatide in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes.** In: *Circulation* (2000), 101, S. 366-371.
37. Mark, DB; Tallay, JD; Topol, EJ; Bowman, L; Lam, LC; Anderson, KM; Jollis, JG; Cleman, MW; Lee, KL; Aversano, T; Untereker, WJ; Davidson-Ray, L; Califf, RM (for the EPIC Investigators): **Economic assessment of platelet glycoprotein IIb / IIIa inhibition for prevention of ischemic complications of high-risk coronary angioplasty.** In: *Circulation* (1996), 94, S. 629-635.
38. McDonagh, MS; Bachmann, LM; Golder, S; Kleijnen, ter Riet, G: **A rapid and systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of glycoprotein IIb / IIIa antagonists in the medical management of unstable angina.** In: *Health Technology Assessment* 2000; 4: 1-95.
39. McElwee, NE; Johnson, ER: **Potential economic impact of glycoprotein IIb-IIIa inhibitors in improving outcomes of patients with acute ischemic coronary syndromes.** In: *Am J Cardiol* (1997), 80, S. 39-43.
40. Mehta, SR; Yusuf, S; Peters, RJG; Bertrand, ME; Lewis, BS; Natarajan, MK; Malmberg, K; Rupprecht, H; Zhao, F; Chrolavicius, S; Copland, I; Fox, KAA (for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators): **Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study.** In: *Lancet* (2001), 358, S. 527-533.
41. Moliterno, DJ; Yakubov, ST; DiBattiste, PM; Herrmann, HC; Stone, GW; Macaya, C; Neumann, FJ; Ardissino, D; Bassan, JP; Borzi, L; Yeung, AC; Harris, KA; Demopoulos, LA; Topol, EJ (for the TARGET): **Outcomes at 6 months for the direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularisation with stent replacement: the TARGET follow-up study.** In: *Lancet* (2002), 360, S. 355-360.
42. Montalescot, G; Barragan, P; Wittenberg, O; Ecollan, P; Elhadad, S; Villain, P; Boulenc, JM; Morice, MC; Maillard, L; Pansiéri, M; Choussat, R; Pinton, P (for the ADMIRAL Investigators): **Platelet glycoprotein IIb / IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction.** In: *N Engl J Med* 2001; 344: 1895-1903.
43. Neumann, FJ; Kastrati, A; Schmitt, C; Blasini, R; Hadamitzky, M; Mehilli, J; Gawaz, M; Schleef, M; Seyfarth, M; Dirschinger, J; Schömig, A: **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.** In: *J Am Coll Cardiol* (2000), 35, S. 915-921.
44. Newby, LK; Califf, RB; White, HD; Harrington, RA; Vand de Werf, F; Granger, CB; Simes, RJ; Hasselblad, V; Armstrong, PW: **The failure of orally administered glycoprotein IIb / IIIa inhibitors to prevent recurrent cardiac events.** In: *J Am Med* (2002), 112, S. 647-658.
45. O'Neill, WW; Serruys, P; Knudtson, M; van Es, GA; Timmis, GC; van der Zwaan, C; Kleiman, J; Gong, J; Roecker, EB; Dreiling, R; Alexander, J; Anders, R (for the EXCITE Trial Investigators): **Long-term treatment with a platelet glycoprotein-receptor antagonist after percutaneous coronary revascularization.** In: *N Engl J Med* (2000), 342, S. 1316-1324.
46. O'Shea, JC; Hafley, GE; Greenberg, S; Hasselblad, V; Lorenz, TJ; Kitt, MM; Strony, J; Tchong, JE (for the ESPRIT Investigators): **Platelet glycoprotein IIb / IIIa integrin blockade with eptifibatide in coronary stent intervention: the ESPRIT trial: a randomized controlled trial.** In: *J Am Med Ass* (2001), 285, S. 2468-2473.

47. PARAGON Investigators: **International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb / IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina.** In: *Circulation* (1998), 97, S. 2386-2395.
48. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators: **A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina.** In: *N Engl J Med* (1998), 338, S. 1498-1505.
49. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators: **Inhibition of the platelet glycoprotein IIb / IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction.** In: *N Engl J Med* (1998), 338, S. 1488-1497.
50. PURSUIT Trial Investigators: **Inhibition of platelet glycoprotein IIb / IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes.** In: *N Engl J Med* (1998), 33, S. 436-443.
51. 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.** In: *Circulation* (1997), 96, S. 1445-1453.
52. Schömig, A; Kastrati, A; Dirschinger, J; Mehilli, J; Schricke, U; Pache, J; Martinoff, S; Neumann, FJ; Schwaiger, M (for the Stent vs. Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators): **Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb / IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction.** In: *N Engl J Med* (2000), 343, S. 385-391.
53. Serruys, PW; de Jaegere, P; Kiemeneij, F; Macaya, C; Rutsch, W; Heyndrickx, G; Emanuelsson, H; Marco, J; Legrand, V; Materne, P; Belardi, J; Sigwart, U; Colombo, A; Goy, JJ; van den Heuvel, P; Delcan, J; Morel, MA (for the BENESTENT Study Group): **A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease.** In: *N Engl J Med* (1994), 331, S. 489-495.
54. Stone, GW; Grines, CL; Cox, DA; Garcia, E; Tchong, JE; Griffin, JJ; Guagliumi, G; Stuckey, T; Turco, M; Carrol, JD; Ruterford, BD; Lanski for CADILLAC: **Comparison of Angioplasty with Stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction.** In: *N Engl J Med* (2002), 346, S. 957-966.
55. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group: **Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction.** In: *Circulation* (2000), 101, S. 2788-2794.
56. SYMPHONY Investigators: **Comparison of sibrifiban with aspirin for prevention of cardiovascular events after acute coronary syndromes: a randomised trial.** In: *Lancet* (2000), 355, S. 337-345.
57. Szucs, TD; Meyer, BJ; Kiowski, W: **Economic assessment of tirofiban in the management of acute coronary syndromes in the hospital setting: An analysis based on PRISM PLUS trial.** In: *Eu Heart J* (1999), 20, S. 1253-1260.
58. Topol, EJ: **Toward a new frontier in myocardial reperfusion therapy: emerging platelet preeminence.** In: *Circulation* (1998), 97, S. 211-218.
59. Topol, EJ; Byzova, TV; Plow, EF: **Platelet GPIIb-IIIa blockers.** In: *Lancet* (1999), 353, S. 227-231.
60. Topol, EJ; Ferguson, JJ; Weisman, HF; Tchong, JE; Ellis, SG; Kleiman, NS; Ivanhoe, RJ; Wang, AL; Miller, DP; Anderson, KM; Califf, RM (for the EPIC Investigator Group): **Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin beta3 blockade with percutaneous coronary intervention.** In: *J Am Med Ass* (1997), 278, S. 479-784.

61. Topol, EJ; Mark, DB; Lincoff, AM; Cohen, E; Burton, J; Kleiman, N; Talley, D; Sapp, S; Booth, J; Cabot, CF; Anderson, KM; Califf, RM (for the EPISTENT Investigators): **Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb / IIIa Inhibitor for Stenting.** In: Lancet (1999), 354, S. 2019-2024.
62. Topol, EJ; Moliterno, DJ; Herrmann, HC; Powers, ER; Grines, CL; Cohen, DJ; Cohen, EA; Bertrand, M; Neumann, FJ; Stone, GW; DiBattiste, PM; Demopoulos, L; (for the TARGET Investigators): **Comparison of two platelet glycoprotein IIb / IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization.** In: N Engl J Med (2001), 344, S. 1888-1894.
63. Vorchheimer, DA; Badimon, JJ; Fuster, V: **Platelet glycoprotein IIb / IIIa receptor antagonists in cardiovascular disease.** In: J Am Med Ass (1999), 281, S. 1407-1414.
64. Weintraub, W; Culler, S; Boccuzzi, SJ; Cook, JR; Kosinski, AS; Cohen, DJ; Burnette, J (for the RESTORE Trial Study Goup): **Economic Impact of GP IIB / IIIA Blockade After High-Risk Angioplasty.** In: Journal of the American College of Cardiology (1999), 34, S. 1061-1066.
65. Williams, SV; Fihn, SD; Gibbons, RJ (for the American College of Cardiology, American Heart Association, American College of Physicians-American Society of Internal Medicine): **Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: diagnosis and risk stratification.** In: Ann Intern Med (2001); 135. S. 530-547.
66. Zeymer, U; Neuhaus, KL: **Glycoprotein IIb / IIIa-Rezeptorantagonisten zur Verbesserung der thrombolytischen und interventionellen Therapie bei Patienten mit akutem Herzinfarkt.** In: Dtsch Med Wschr (2000), 125, S. 1297-1300.