

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl

**Reduktion der Mortalität im 4-Jahres-Follow-up nach Anwendung von Tirofiban
bei elektiven perkutanen Koronarinterventionen (TOPSTAR-Studie)**

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Lena Bös

aus Marburg

Würzburg, Januar 2010

Referent : Prof. Dr. W. Voelker

Koreferent: Prof. Dr. M. Beer

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 21.05.2010

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Bedeutung der Glykoprotein IIb/IIIa – Rezeptorantagonisten bei perkutanen Koronarinterventionen	1
1.2	Endpunkte der TOPSTAR-Studie aus dem Jahr 2000/01	3
1.3	Ziele und Endpunkte der 4-Jahres-Follow-up-Studie	4
2	Patienten und Methoden	5
2.1	Studienablauf - Überblick	5
2.2	Patienten	6
2.2.a	Einschluss- und Ausschlusskriterien	6
2.2.b	Patientenrandomisierung	7
2.2.c	Patientencharakteristik	7
2.3	Follow-up	9
2.4	Datenbank	11
2.5	Statistik	11
3	Ergebnisse	13
3.1	Patientendaten und Medikation zum Zeitpunkt des 4-Jahres-Follow-up	13
3.2	NYHA-Stadien und CCS-Stadien	16
3.3	Rehospitalisierungen auf Grund kardialer Ursachen	18
3.4	Auftreten von Thrombosen und Herzrhythmusstörungen	19
3.5	Erneute Koronarinterventionen	20
3.6	Auftreten des sekundären, kombinierten Endpunktes	23
3.6.a	Follow-up nach 30 Tagen und nach neun Monaten	23
3.6.b	Follow-up nach vier Jahren	24
3.7	Auftreten des primären Endpunktes	29
3.7.a	Follow-up nach 30 Tagen und nach neun Monaten	29
3.7.b	Follow-up nach vier Jahren	29

4	Diskussion	32
4.1	Tirofiban und die postinterventionelle Medikamenteneinnahme	32
4.2	Einfluss von Tirofiban auf die Stadien der Herzinsuffizienz und der koronaren Herzerkrankung	32
4.3	Einfluss von Tirofiban auf Rehospitalisierungen und auf das Auftreten von Thrombosen oder Herzrhythmusstörungen	33
4.4	Einfluss von Tirofiban auf die Revaskularisierungsrate	33
4.5	Einfluss von Tirofiban auf die Reduktion des kombinierten Endpunktes	36
4.6	Einfluss von Tirofiban auf die Mortalitätsrate	39
4.7	Möglicher Pathomechanismus der Wirkungsweise von Tirofiban	41
4.8	Limitationen der Studie	44
5	Zusammenfassung	46
6	Literaturverzeichnis	48

1 Einleitung

1.1 Bedeutung der Glykoprotein IIb/IIIa – Rezeptorantagonisten bei perkutanen Koronarinterventionen

Seit im Jahre 1977 die erste perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt worden war¹, war man stets bemüht, die optimale Medikation zu finden, mit deren Hilfe sich sowohl die Komplikationsrate während eines solchen interventionellen Eingriffes, als auch die Inzidenz von postinterventionellen Thrombosen oder Restenosierungen der Koronargefäße, und damit verbunden auftretende Komplikationen wie Tod, Myokardinfarkt oder die Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisierung, senken ließ. Während man zunächst über lange Zeit allein Aspirin vor oder während einer PCI gab, konnte später in Studien nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit instabiler Angina pectoris eine signifikante Reduktion der Mortalität unter der Kombinationstherapie mit Aspirin und Clopidogrel auftrat².

Die Einführung der intravenösen Glykoprotein IIb/IIIa – Rezeptorantagonisten zur zusätzlichen medikamentösen Behandlung während perkutaner Koronarinterventionen brachte weitere Fortschritte für die interventionelle Kardiologie mit sich und war in den vergangenen Jahren Inhalt vieler Studien. So zeigte sich für die drei am häufigsten untersuchten GP IIb/IIIa – Rezeptorantagonisten Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban ein vermindertes Auftreten von ischämischen Komplikationen innerhalb der ersten 48h nach PCI und in einem Zeitraum von 30 Tagen post interventionell^{3 4 5 6 7 8 9 10}. Dies galt sowohl für Patienten, die sich auf Grund eines akuten Myokardinfarktes oder wegen einer instabilen Angina – pectoris – Symptomatik einer akuten Koronarintervention unterzogen^{3 4 6 7 8 9}, als auch für diejenigen Patienten, bei welchen eine elektive PCI oder Stentimplantation durchgeführt wurde^{5 6 10}.

In groß angelegten klinischen Studien untersuchte man daraufhin den möglichen Langzeiteffekt einer periinterventionellen Gabe dieser drei klinisch erprobten GP IIb/IIIa – Rezeptorantagonisten über einen Zeitraum von einigen Monaten bis hin zu mehreren Jahren nach erfolgtem Eingriff.

So war für den monoklonalen Antikörper Abciximab sowohl über einen Zeitraum von sechs Monaten als auch von einem Jahr nach durchgeführter PCI eine Verringerung des

Risikos für das Auftreten des kombinierten Endpunktes aus Tod, Myokardinfarkt und der Notwendigkeit einer Revaskularisierung des Zielgefäßes in der Studiengruppe nachweisbar^{11 12 13}. Eine statistisch signifikante Senkung der Mortalität konnte jedoch nur in einer dieser Studien gezeigt werden¹³. Anderson et al. fassten acht klinische Studien zusammen, welche die Langzeitwirkung von Abciximab bei verschiedenen Indikationen für die durchgeführte perkutane Koronarintervention und über unterschiedliche Zeiträume hinweg untersuchten. Hierbei konnte eine Reduktion der Gesamtmortalitätsrate um 29%, sowie eine absolute Differenz der Überlebensraten von 0,5% nach 30 Tagen auf 0,9% nach einem Jahr zu Gunsten des mit Abciximab behandelten Patientenkollektivs im Vergleich zu der mit Placebo behandelten Kontrollgruppe festgestellt werden¹⁴. Eine weitere Studie zeigte, dass selbst nach drei, viereinhalb bzw. sieben Jahren (nach PCI) noch eine statistisch signifikante Senkung der Mortalität zugunsten jener Gruppe existierte, welche während der PCI mit Abciximab behandelt worden war¹⁵.

Auch der synthetische Glykoprotein IIb/IIIa – Rezeptorantagonist Eptifibatid konnte das Auftreten des kombinierten Endpunktes aus Tod, Myokardinfarkt und operativer Revaskularisierung des Zielgefäßes über einen Zeitraum von 12 Monaten nach stattgehabter PCI mit Stentimplantation signifikant senken¹⁶.

Für den GP IIb/IIIa – Rezeptor – Inhibitor Tirofiban liegen bisher noch keine Daten vor, welche eine eindeutige Aussage über den Langzeiteffekt der Substanz nach periinterventioneller Gabe erlauben. Bei Tirofiban handelt es sich um einen synthetischen, selektiven, für den $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Rezeptor spezifischen, nicht-peptidischen Glykoprotein IIb/IIIa – Rezeptorantagonisten mit einer im Vergleich zu Abciximab niedrigeren Bindungsaffinität und kürzeren Wirkungszeit am Rezeptor¹⁷. Langzeitstudien, welche die Wirkung von Tirofiban untersuchten, ergaben unterschiedliche Ergebnisse: Während im 6-Monats-Follow-up der RESTORE-Studie kein signifikanter Langzeiteffekt von Tirofiban festgestellt werden konnte¹⁸, demonstrierte ein Follow-up der TARGET-Studie die Gleichwertigkeit von Tirofiban im direkten Vergleich mit Abciximab in Bezug auf die Inzidenz von Tod, Myokardinfarkt und Revaskularisierung des Zielgefäßes nach sechs Monaten¹⁹. Die ADVANCE-Studie, welche die Gabe von Tirofiban in einer höheren Dosierung als jener in der RESTORE-Studie verwendeten untersuchte, wies einen günstigen

Langzeiteffekt von Tirofiban anhand einer signifikanten Senkung ischämischer Komplikationen in einem Zeitraum von sechs Monaten nach akuter PCI nach²⁰.

Klinische Studien, welche den möglichen Nutzen von Tirofiban in Bezug auf eine Reduktion der Mortalitätsrate oder auf die Senkung ischämischer Komplikationen über mehrere Jahre hinweg untersuchen, liegen bisher noch nicht vor.

Die TOPSTAR-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo – kontrollierte Studie, welche als sekundären Endpunkt die Wirksamkeit von Tirofiban in elektiven perkutanen Koronarinterventionen in Hinblick auf eine Senkung ischämischer, postinterventioneller Komplikationen untersuchte²¹. Es zeigte sich ein in der Studiengruppe statistisch signifikant vermindertes Auftreten des kombinierten sekundären Endpunktes aus Tod, Myokardinfarkt und operativer Revaskularisierung des Zielgefäßes (2,3% vs. 13,04%; $p < 0,05$) über einen Zeitraum von neun Monaten nach stattgehabter PCI²¹.

In dem vorliegenden 4-Jahres-Follow-up der TOPSTAR-Studie soll nun untersucht werden, ob ein Langzeiteffekt nach periinterventioneller Tirofiban – Gabe während elektiver perkutaner Koronarinterventionen über einen Zeitraum von mehreren Jahren hinweg nachgewiesen werden kann.

1.2 Endpunkte der TOPSTAR-Studie aus dem Jahr 2000/01

Primärer Endpunkt der TOPSTAR-Studie aus dem Jahr 2000/01 war die Inzidenz einer postinterventionellen Troponin-Freisetzung. Hierauf wurde bereits in einer anderen Arbeit ausführlich eingegangen²¹.

Der sekundäre kombinierte Endpunkt der Studie wurde definiert durch das Auftreten von Tod, Myokardinfarkt oder operativer Revaskularisierung des Zielgefäßes.

1.3 Ziele und Endpunkte der 4-Jahres-Follow-up-Studie

Ziel des 4-Jahres-Follow-up der TOPSTAR-Studie war es, den potenziellen Einfluss des Glykoprotein IIb/IIIa – Rezeptorantagonisten Tirofiban (Aggrastat[®])

- a) auf die Gesamtmortalität und
- b) auf die Inzidenz des kombinierten Endpunktes aus Tod, Myokardinfarkt und der Notwendigkeit einer operativen Revaskularisierung des initial behandelten Koronargefäßes

in der Studiengruppe im Vergleich zu der mit Placebo behandelten Kontrollgruppe über einen Zeitraum von mindestens vier Jahren nach initialer Koronarintervention zu untersuchen.

Als primärer Endpunkt der 4-Jahres-Follow-up-Studie wurde die Gesamtmortalität gewählt.

Sekundärer, kombinierter Endpunkt des 4-Jahres-Follow-up war die Inzidenz von Tod, Myokardinfarkt oder operativer Revaskularisierung des Zielgefäßes.

Zusätzlich zum primären und zum sekundären, kombinierten Studienendpunkt wurden weitere Faktoren wie nicht-operative Revaskularisierungen, Rehospitalisierungen, postinterventionelle Medikamenteneinnahme, sowie die Stadien der koronaren Herzerkrankung und die der Herzinsuffizienz in der Tirofiban-Gruppe und in der Placebo-Gruppe über das genannte Zeitintervall hinweg untersucht.

2 Patienten und Methoden

2.1 Studienablauf - Überblick

Die TOPSTAR-Studie wurde vom 24. Juli 2000 bis zum 30. März 2001 an der medizinischen Klinik der Universität Würzburg durchgeführt. Es handelte sich um eine monozentrische, doppelblind – randomisierte, prospektive Studie. Im Rahmen einer diagnostischen Herzkatheteruntersuchung wurde zunächst bei Patienten mit stabiler Angina pectoris – Symptomatik die Diagnose einer koronaren Herzerkrankung gesichert. Sofern sich hierbei eine mindestens 70%ige Stenosierung einer Koronararterie feststellen ließ, wurde im Anschluss eine zweite Intervention mit optimaler medikamentöser Vorbehandlung mit 500 mg Aspirin und 375 mg Clopidogrel durchgeführt. Im Rahmen dieser elektiven Intervention erfolgte eine Stentimplantation oder eine alleinige PTCA in dem von der Stenose betroffenen Zielgefäß.

Als primärer Endpunkt der TOPSTAR-Studie waren Inzidenz sowie zeitlicher Verlauf einer möglichen Troponin-Freisetzung definiert. Darüber hinaus wurde der postinterventionelle inflammatorische Verlauf durch Messung ischämischer Parameter wie CRP, Tumornekrosefaktor α (TNF- α), Interleukin 6 (IL-6) und Interleukin 1 β (IL-1 β) nach stattgehabter Intervention analysiert. Hierfür wurden Blutabnahmen zu den Zeitpunkten 30 Minuten, 2 Stunden, 6 Stunden, 12 Stunden, 24 Stunden und 48 Stunden nach PCI durchgeführt.

Weiterhin erfolgte eine Evaluierung des postinterventionellen klinischen Verlaufs der Studienteilnehmer: jeweils 30 Tage und 9 Monate nach der Koronarintervention wurden die Patienten telefonisch nach ihrem Befinden und nach den definierten sekundären Studienendpunkten Tod, Myokardinfarkt und Notwendigkeit einer operativen Revaskularisierung des Zielgefäßes befragt.

Im 4-Jahres-Follow-up, das von Dezember 2004 bis Juli 2005 durchgeführt wurde, fand eine erneute Befragung der Patienten statt. Die Studienteilnehmer gaben Auskunft über den definierten kombinierten Endpunkt und über weitere zu untersuchende Faktoren wie nicht-operative Revaskularisierungen und Rehospitalisierungen sowie die Stadien der koronaren Herzerkrankung und der Herzinsuffizienz.

Die Studie basierte auf den Richtlinien der revidierten Deklaration von Helsinki vom 10.10.1975 und wurde von der Ethik-Kommission der Universität Würzburg genehmigt.

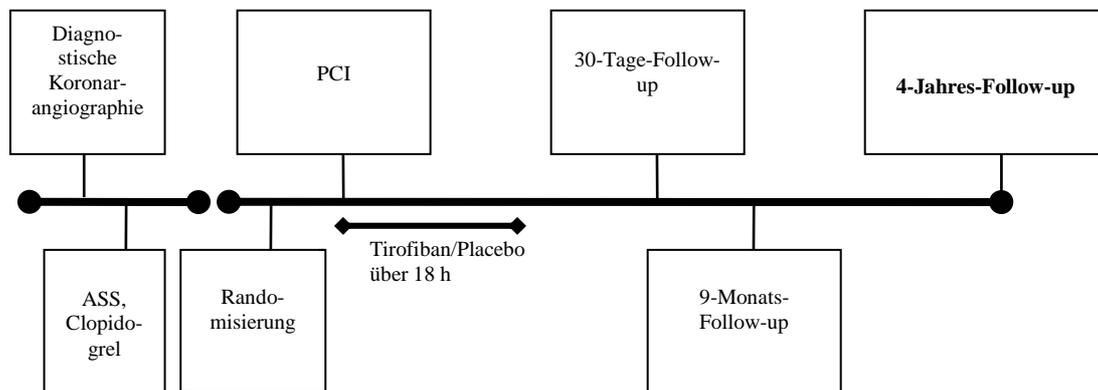


Abb. 1: Übersicht über den Ablauf der TOPSTAR-Studie. Nachdem sich die Patienten der diagnostischen Herzkatheteruntersuchung unterzogen hatten, wurden sie mit Aspirin und Clopidogrel vorbehandelt. Nach Randomisierung wurde in einer zweiten Sitzung die elektive PCI unter peri- und postinterventioneller 18-stündiger Tirofiban- bzw. Placebo-Therapie durchgeführt. Nach 30 Tagen, neun Monaten und nach vier Jahren fanden jeweils die Follow-up-Befragungen statt.

2.2 Patienten

2.2.a Einschluss- und Ausschlusskriterien

Es wurden all jene Patienten in die TOPSTAR-Studie eingeschlossen, bei welchen sich in der diagnostischen Koronarangiographie eine signifikante, interventionell versorgbare Lumeneinengung von $\geq 70\%$ eines nativen Koronargefäßes zeigte. Das erlaubte Einschlussalter der Patienten lag zwischen 18 und 81 Jahren.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit akutem Koronarsyndrom, Niereninsuffizienz, Ulcera ventriculi, früherer Blutungsanamnese, Thrombozytopenie, thrombolytischer Therapie innerhalb der vorausgegangenen 24 Stunden, Insult innerhalb der letzten zwei

Jahre, mit unkontrollierbarer Hypertonie, bekannten Neoplasmen oder einer vorausgegangenen oder aktuell geplanten Gabe eines GP IIb/IIIa - Rezeptorantagonisten.

2.2.b Patientenrandomisierung

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und der Studiengruppe (Tirofiban [T]) oder der Placebo-Gruppe [P] (0,9%ige NaCl-Lösung) zugeteilt.

Die Dosierung des Tirofiban-Bolus ($10 \mu\text{g}/\text{kg KG}$), wie auch die anschließende Infusion ($0,15 \mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{min}$) erfolgte nach dem Protokoll der RESTORE-Studie⁷. Nach Einbringen der arteriellen Schleuse wurden über die punktierte Arterie $5\ 000$ - $10\ 000$ I.E. unfraktioniertes Heparin verabreicht, wobei eine „aktivierte Koagulationszeit“ (ACT) von 250 Sekunden angestrebt wurde. Die mittlere Heparin-Dosis während der PCI betrug 8388 ± 228 I.E. in der Tirofiban-Gruppe und 9089 ± 308 I.E. in der Placebo-Gruppe (n.s.). Bei der ACT lag kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor (T: $242 \pm 7,9$ sec / P: $244 \pm 9,1$ sec; n.s.). Nachdem der Führungsdraht erfolgreich über der Stenose platziert worden war, wurde der Studienbolus über drei Minuten langsam infundiert und ohne weitere Zeitverzögerung die Studieninfusion über 18 Stunden über den venösen Zugang verabreicht.

2.2.c Patientencharakteristik

Es wurden 96 Patienten endgültig in die TOPSTAR-Studie eingeschlossen. Davon wurden 50 Patienten in die Tirofiban- und 46 Patienten in die Placebo-Gruppe randomisiert.

Das durchschnittliche Alter der Patienten zu Studienbeginn betrug $63,7 \pm 1,5$ Jahre in der Tirofiban-Gruppe und $64,9 \pm 1,7$ Jahre in der Placebo-Gruppe (n.s.). Was die weiteren Patientendaten wie Geschlecht, Gewicht, Größe und Body Mass Index betrifft,

sowie hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren, zu denen Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, familiäre Disposition, Hyperlipoproteinämie und Diabetes mellitus gezählt wurden, lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen vor (siehe Tab. 4).

Auch in Hinblick auf die medikamentöse Behandlung der Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme unterschieden sich die Tirofiban- und die Placebo-Gruppe nicht statistisch signifikant. Die medikamentöse Therapie mit Beta-Blockern, Calcium-Antagonisten, ACE-Inhibitoren / AT-II-Rezeptor-Antagonisten, Diuretika, Nitraten / Molsidomin, Lipidsenkern, Aspirin, Clopidogrel, Antikoagulantien und Glykosiden unterschied sich in den beiden Gruppen nicht (siehe Tab. 5).

Alle Patienten unterzogen sich im Rahmen der TOPSTAR-Studie einer erfolgreichen PCI. Es lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Placebo- und der Tirofiban-Gruppe im Hinblick auf die Anzahl der implantierten Stents, der Lokalisation der ursprünglichen Stenose, dem Auftreten von Seitenast-Okklusionen und anderer angiographischer Befunde vor (siehe Tab.1 und ²¹).

	Tirofiban (n=50)	Placebo (n=46)	Signifikanz
Implantierte Stents (%)	92	91,3	n.s.
Mittlerer Durchmesser der Stents (mm)	3,5 ± 0,2	3,6 ± 0,16	n.s.
Anzahl der implantierten Stents pro Patient	1,14 ± 0,08	1,04 ± 0,07	n.s.
PTCA ohne Stentimplantation (%)	8	8	n.s.
Stenose der RCA (%)	25	22	n.s.
Stenose des RIVA (%)	45	46	n.s.
Stenose des RCX (%)	30	32	n.s.
Seitenast-Okklusion	2,1	4	n.s.

Tab. 1: Verteilung angiographischer und interventioneller Daten der PCI in der Placebo- und der Tirofiban-Gruppe

2.3 Follow-up

Jeweils 30 Tage und neun Monate nach Durchführung der PCI wurden die Patienten telefonisch kontaktiert und nach den definierten Endpunkten befragt. Nach 30 Tagen waren alle 96 Patienten (bzw. Angehörige) persönlich erreicht worden. Nach neun Monaten hatte in einem Fall ein Angehöriger über den Tod eines Patienten informiert, die übrigen 95 Patienten waren persönlich zu sprechen gewesen.

Von den insgesamt 96 in die TOPSTAR-Studie eingeschlossenen Patienten wurden alle Studienteilnehmer auch in die 4-Jahres-Follow-up-Studie aufgenommen, davon 50 Patienten aus der Tirofiban- und 46 Patienten aus der Placebo-Gruppe.

Das 4-Jahres-Follow-up setzte sich zusammen aus einer persönlichen Befragung der Studienteilnehmer und aus der Auswertung von Arztbriefen und Berichten über zwischenzeitliche stationäre Aufenthalte der Patienten.

Bei der Befragung der Studienteilnehmer wurde das Hauptaugenmerk primär auf die Gesamtmortalitätsrate in der Tirofiban- und in der Kontrollgruppe und sekundär auf die Evaluation des Auftretens der definierten sekundären Endpunkte Tod, Myokardinfarkt und operative Revaskularisierung gelegt. Zusätzlich wurden weitere Faktoren betrachtet, welche möglicherweise Hinweise auf eine Restenose des Zielgefäßes oder auf ein erneutes ischämisches Ereignis geben würden (s. u.).

Die Befragung erfolgte anhand eines Fragenkataloges. Hierin wurde sowohl auf objektive als auch auf subjektive, die eigene Einschätzung der Patienten betreffende Kriterien Wert gelegt. Zur objektiven Beurteilung wurden neben der Gesamtmortalitätsrate und dem Auftreten des genannten kombinierten Endpunktes weitere Informationen über die aktuelle Medikation, über die Notwendigkeit einer erneuten Koronarintervention mit Stent-Implantation bzw. alleiniger PTCA im Zielgefäß oder in einem anderen Koronargefäß, über die Durchführung einer erneuten diagnostischen Koronarangiographie, über Rehospitalisierungen auf Grund kardialer Ursachen, sowie über das eventuelle Auftreten von Thrombosen oder Herzrhythmusstörungen geprüft. Um das subjektive Befinden und die Einschätzung der eigenen Herzerkrankung durch die Studienteilnehmer jeweils besser darstellen und diese anschließend untereinander vergleichen zu können, wurden die Patienten zunächst

nach ihren kardialen Beschwerden befragt. Anschließend wurden diese anhand der NYHA-Stadien zur Beurteilung der Herzinsuffizienz und anhand der CCS-Stadien zur Einschätzung der koronaren Herzerkrankung in Schweregrade eingeteilt (siehe Tab. 2 und 3).

NYHA-Stadium ²²	Subjektive Beschwerden/Dyspnoe
I	Beschwerdefreiheit, normale körperliche Belastbarkeit
II	Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
III	Beschwerden schon bei geringer körperlicher Belastung
IV	Beschwerden in Ruhe

Tab. 2: Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association
Unter "Beschwerden" werden zusammengefasst: inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Dyspnoe oder Angina pectoris – Beschwerden.

CCS-Klassifikation der Angina pectoris ^{23 24}	Definition
I	Keine AP bei normaler körperlicher Belastung, AP bei schwerer od. prolongierter körperl. Anstrengung
II	Geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP, z.B. beim Gehen, schnellem Treppensteigen, Bergaufgehen, Kälte, Wind oder psychischer Belastung
III	Erhebliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP, z.B. in Form von Schmerzen nach dem Gehen von wenigen 100m auf ebener Erde oder nach dem Treppensteigen zum ersten Stock in normalem Tempo
IV	AP bei geringster körperlicher Belastung oder Ruheschmerzen

Tab. 3: Stadieneinteilung der koronaren Herzerkrankung nach der Canadian Cardiovascular Society

Die Follow-up-Auswertung fand frühestens 4,0 und spätestens 4,67 Jahre (Median 4,33 Jahre) nach Durchführung der initialen Koronarintervention statt. Die Evaluierung der oben genannten Faktoren erfolgte in drei Schritten: Zunächst wurden die Akten und

Arztbriefe aller 96 Patienten durchgesehen, um jene ausfindig zu machen, die zwischenzeitlich erneut in stationärer oder ambulanter Behandlung im Klinikum der Universität Würzburg waren. Rehospitalisierungen oder ambulante Untersuchungen, denen eine kardiale Ursache zugrunde lag, wurden dokumentiert. Im nächsten Schritt wurden die Patienten telefonisch anhand des oben beschriebenen Fragenkatalogs nach den definierten Endpunkten und den weiteren genannten Kriterien persönlich befragt, bzw. wenn dies nicht möglich war, im Gespräch mit einem Angehörigen evaluiert. Zuletzt wurden dann fehlende oder widersprüchliche Angaben mit Hilfe des jeweils behandelnden Hausarztes geklärt.

2.4 Datenbank

Die im Rahmen der TOPSTAR-Studie erstellte Datenbank auf Basis von Microsoft Access 2002 wurde aktualisiert und um die neu erhaltenen Ergebnisse des 4-Jahres-Follow-up ergänzt. So war es möglich, die Patienten- und Angiographiedaten von 2000/01 und die aktuell erhobenen Daten von 2004/05 übersichtlich darzustellen, miteinander zu verbinden und zu vergleichen. Über die Patienten-ID konnten die angefertigten Tabellen untereinander verknüpft werden, so dass ab Mai 2005 die Auswertung der Daten aus den Tabellen erfolgte.

2.5 Statistik

Es wurden nur Intention-to-treat-Analysen betrachtet. Kontinuierliche Daten wurden dargestellt als Mittelwert und Standardabweichung, kategoriale Werte als absolute Zahlen oder als relative Häufigkeiten in Prozent. Um die Unterschiede zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe miteinander vergleichen zu können, wurden für kategoriale (d.h. qualitativ-beschreibende) Variablen auf der Grundlage von unverbundenen Daten der χ^2 - Test für ausreichend große, bzw. der Fisher's exact – Test

für kleinere Stichproben verwendet. Stetige (d.h. quantitativ-zählende) Variablen wurden mit Hilfe des t – Testes für normalverteilte Werte bzw. anhand des Wilcoxon-Testes für nicht normalverteilte Daten auf statistische Signifikanz hin untersucht. Ein P-Wert von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant erachtet.

Für den Vergleich der Überlebensraten und des Auftretens des kombinierten, sekundären Endpunktes zwischen der Tirofiban- und der Placebo-Gruppe wurde ein proportional hazard regression – Modell verwendet. Um die Auftretenswahrscheinlichkeit für den primären und den sekundären Endpunkt dieser Studie in beiden Gruppen abschätzen und miteinander vergleichen zu können, wurden die Zeitpunkte für das Auftreten eines Todesfalles, bzw. von Tod, Myokardinfarkt oder operativer Revaskularisierung des Zielgefäßes weiterhin anhand einer Kaplan-Meier-Kurve über den gesamten Follow-up-Zeitraum hinweg dargestellt.

3 Ergebnisse

Die für das 4-Jahres-Follow-up benötigten Informationen über die in die Studie aufgenommenen Patienten wurden über vorhandene Patientenakten und Arztbriefe (n=96), telefonisch in einem persönlichen Gespräch (n=88), bzw. im Einzelfall mit dem jeweiligen Angehörigen (n=5), und in einigen Fällen durch ein Gespräch mit dem betreuenden Hausarzt erhalten (n=2). Das früheste Follow-up erfolgte 4,0 Jahre, das späteste Follow-up 4,67 Jahre nach erfolgter initialer Koronarintervention. Der Median betrug 4,33 Jahre.

Von den 96 in die Follow-up-Studie eingeschlossenen Patienten wurden 88 Patienten (91,67%) telefonisch erreicht und konnten im persönlichen Gespräch über eventuell aufgetretene Endpunkte sowie darüber hinausgehende Ereignisse befragt werden. In zwei Fällen (2,08%) war es nicht möglich, die Patienten telefonisch zu erreichen. Hier wurden die benötigten Informationen aus den Arztbriefen und durch Kontaktierung des Hausarztes erhoben. In einem Fall (1,04%) war weder der Patient zu erreichen, noch konnte der betreuende Hausarzt aktuelle Informationen über den medizinischen Verlauf dieses Patienten geben. Bei fünf Patienten (5,21%) informierten die Angehörigen über den Tod des Studienteilnehmers. Auf diese Weise wurden die benötigten Informationen zu 98,96% der Patienten erhalten.

3.1 Patientendaten und Medikation zum Zeitpunkt des 4-Jahres-Follow-up

Zum Zeitpunkt des 4-Jahres-Follow-up betrug das durchschnittliche Alter der Patienten $67,7 \pm 1,5$ Jahre in der Tirofiban-Gruppe und $68,9 \pm 1,7$ Jahre in der Placebo-Gruppe (n.s.). In Bezug auf die kardiovaskulären Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie und Diabetes mellitus waren sich die Tirofiban- und die Placebo-Gruppe weitestgehend gleich, es gab keine signifikanten Unterschiede (siehe Tab. 4).

Vergleicht man die Patientendaten der beiden Gruppen im aktuellen Follow-up von 2005 mit jenen von 2000/01, so nahm über diesen Zeitraum die Anzahl der Patienten zu, welche kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwiesen. Der Prozentsatz an Patienten mit

arterieller Hypertonie stieg von 74,0% in der Tirofiban-Gruppe und 76,1% in der Placebo-Gruppe in 2000/01 auf 83,0% (Tirofiban) und 82,9% (Placebo) in 2005. Auch der Anteil an Patienten mit Hyperlipoproteinämie stieg innerhalb der vier Jahre von 61,2% (Tirofiban-Gruppe) und 52,2% (Placebo-Gruppe) auf 78,7% (Tirofiban) und 90,2% (Placebo). Der Nikotinabusus hingegen sank von 40,0% in 2000/01 auf aktuell 8,5% in der Tirofiban-Gruppe und von 34,8% auf 17,0% in der Placebo-Gruppe (siehe Tab. 4).

	Tirofiban (n = 50)		Placebo (n = 45)	
	2005	2000/01	2005	2000/01
Alter (Jahre)	67,7 ± 1,5	63,7 ± 1,5	68,9 ± 1,7	64,9 ± 1,7
Geschlecht (% männlich)	74,0	74,0	76,1	76,1
Gewicht (kg)	80,5 ± 2,0	79,3 ± 1,8	81,8 ± 2,0	80,0 ± 1,9
Größe (cm)	170,8 ± 1,1	171,0 ± 1,1	170,5 ± 0,9	170,0 ± 0,9
Body Mass Index (BMI)	27,5 ± 0,5	27,1 ± 0,4	28,1 ± 0,6	27,7 ± 0,6
Arterielle Hypertonie (%) *	83,0	74,0	82,9	76,1
Hyperlipoproteinämie (%) *	78,7	61,2	90,2	52,2
Diabetes mellitus (%)	27,7	20,0	27,5	26,1
Nikotinabusus (%)	8,5	40,0	17,0	34,8

Tab. 4: Tabellarische Übersicht über Patientendaten und Risikofaktoren zum Zeitpunkt der 4-Jahres-Follow-up-Befragung und zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie

*) Bei den Prozentangaben zur arteriellen Hypertonie und zur Hyperlipoproteinämie handelt es sich nicht um objektiv gemessene Werte, sondern um Patientenangaben oder Angaben der betreuenden Hausärzte

Hinsichtlich der medikamentösen Behandlung wiesen beide Gruppen weder zum Zeitpunkt der ersten stationären Aufnahme zu Beginn der Studie, noch bei der Follow-up - Befragung nach vier Jahren signifikante Unterschiede untereinander auf. Die regelmäßige Einnahme von Beta-Blockern, Calcium-Antagonisten, ACE-Inhibitoren/AT-II-Rezeptor-Antagonisten, Diuretika, Nitraten/Molsidomin,

Lipidsenkern, Aspirin, Clopidogrel, Antikoagulantien und Glykosiden kam in beiden Gruppen gleich häufig vor.

Im Vergleich zu 2000/01 war bei der Befragung in 2005 jedoch die Anzahl der Patienten angestiegen, welche eine regelmäßige Einnahme von Antihypertonika angaben. Sowohl die Behandlung mit Beta-Blockern, als auch mit Calciumantagonisten und ACE-Inhibitoren bzw. AT-II-Antagonisten hatte innerhalb der vier Jahre zugenommen. Hinsichtlich der Diuretika war die Anzahl der hiermit behandelten Patienten in der Tirofiban-Gruppe seit 2000/01 gleich geblieben, während sie in der Placebo-Gruppe um etwa 15% angestiegen war. Auch die regelmäßige Einnahme von Lipidsenkern war in beiden Gruppen um etwa 20% angestiegen. Während die Behandlung mit Aspirin und Clopidogrel in der Tirofiban- und in der Placebo-Gruppe seit 2000/01 etwas abgenommen hatte, war die Einnahme von Antikoagulantien angestiegen (siehe Tab. 5).

	Tirofiban (n = 50)		Placebo (n = 45)	
	2005	2000/01	2005	2000/01
Beta-Blocker (%)	74,4	62,0	64,9	47,8
Calciumantagonisten (%)	23,3	8,0	13,5	8,7
ACE-Inhibitoren/AT-II-Antagonisten (%)	72,1	38,0	51,4	41,3
Diuretika (%)	30,2	32,0	35,1	15,2
Lipidsenker (%)	74,4	50,0	70,3	52,2
Aspirin (%)	72,1	88,0	78,4	84,8
Clopidogrel (%)	11,6	12,0	5,4	13,0
Antikoagulantien (%)	14,0	6,0	8,1	4,4
Nitrate/Molsidomin (%)	11,6	12,0	21,6	28,3
Glykoside (%)	9,3	8,0	10,8	6,5

Tab. 5: Tabellarische Übersicht über die von den Studienpatienten regelmäßig eingenommenen Medikamente zum Zeitpunkt der 4-Jahres-Follow-up-Befragung und zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie

3.2 NYHA-Stadien und CCS-Stadien

Insgesamt gaben 87 Patienten Auskunft über ihre subjektiven kardialen Beschwerden. Diese wurden anschließend anhand der oben aufgeführten Tabellen in die verschiedenen Schweregrade eingeteilt.

Je 15 Patienten der beiden Gruppen gaben bei der Befragung an, selbst bei Belastung keinerlei Beschwerden zu entwickeln, was als NYHA-Stadium I gewertet wurde. Dies entsprach 31,9% in der Tirofiban- und 37,5% in der Placebo-Gruppe. Beschwerden, die erst bei stärkerer körperlicher Belastung auftraten, d.h. NYHA-Stadium II, wiesen 25 Patienten (53,2%) der Tirofiban- und 20 Patienten (50,0%) der Placebo-Gruppe auf. Während die Beschwerden von 7 Patienten (14,9%) der Tirofiban-Gruppe und 4 Patienten (10,0%) der Placebo-Gruppe auf Grund ihrer Angaben in ein NYHA-Stadium III eingestuft wurden, gab nur ein Patient der Placebo-Gruppe (2,5%) und kein Patient (0%) der Tirofiban-Gruppe an, unter Beschwerden und Dyspnoe in Ruhe zu leiden, was einem NYHA-Stadium IV entspricht. Es waren somit keine signifikanten Unterschiede zwischen der Tirofiban- und der Placebo-Gruppe vorhanden (siehe Abb. 2).

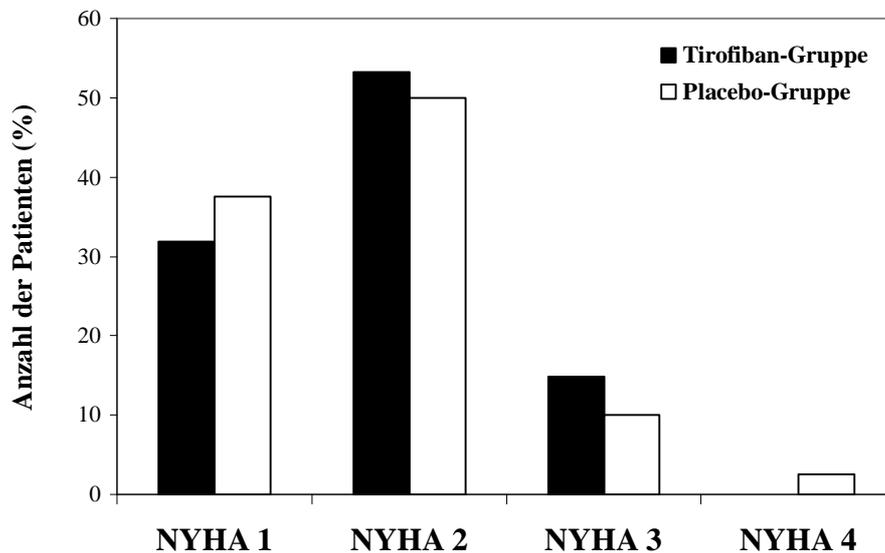


Abb. 2: Verteilung der Anzahl der Patienten in Prozent zu den von der American Heart Association klassifizierten Stadien der Herzinsuffizienz (NYHA I-IV). Es liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen vor.

Auch hinsichtlich der Einteilung der Angina pectoris – Symptomatik der Studienteilnehmer zu den CCS-Stadien ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen: 15 Patienten (31,9%) der Tirofiban-Gruppe und 16 Patienten (40,0%) der Placebo-Gruppe gaben Beschwerden an, die einem CCS-Stadium I zugeordnet wurden. Als CCS-Stadium II eingestuft wurde die eigene Angina pectoris – Symptomatik von 26 Patienten (55,3%) der Tirofiban- und von 19 Patienten (47,5%) der Placebo-Gruppe. Beschwerden, die einem CCS-Stadium III entsprechen, gaben 6 Patienten (12,8%) der Tirofiban-Gruppe und 4 Patienten (10,0%) der Placebo-Gruppe an, während CCS-Stadium IV-Beschwerden nur bei einem Patienten (2,5%) der Placebo-Gruppe, nicht jedoch in der Tirofiban-Gruppe auftraten (siehe Abb. 3).

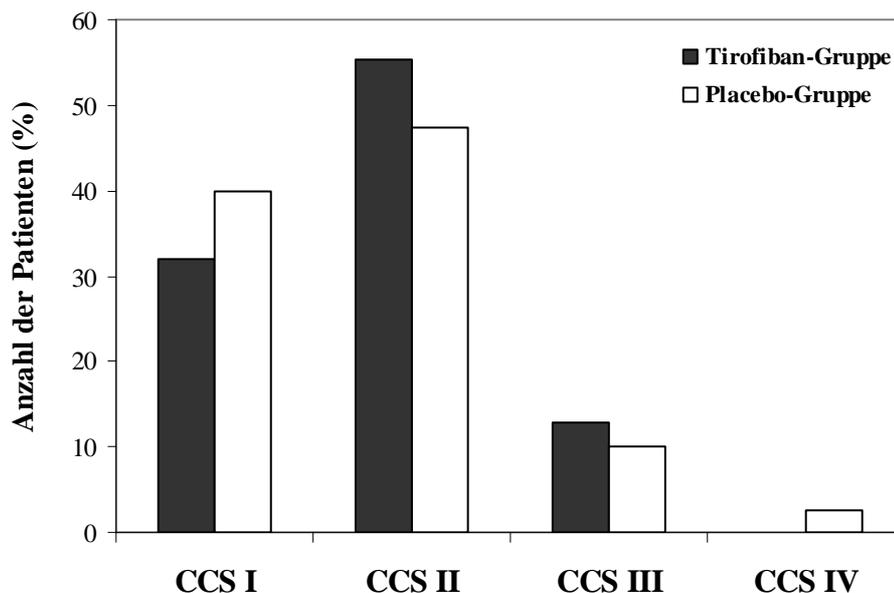


Abb. 3: Verteilung der Patienten in Prozent zu den von der Canadian Cardiovascular Society klassifizierten Stadien der koronaren Herzerkrankung (CCS I-IV). Es liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen vor.

3.3 Rehospitalisierungen auf Grund kardialer Ursachen

Insgesamt 17 Patienten (34,7%) aus der Tirofiban-Gruppe und 13 Patienten (31,0%) aus der Placebo-Gruppe wiesen mindestens einen erneuten Krankenhausaufenthalt auf Grund einer kardialen Ursache auf. Ausgenommen sind von dieser Auswertung die bereits in den ersten neun Monaten stattgehabten stationären Aufenthalte zur Durchführung einer elektiven Kontroll-Koronarangiographie.

Der häufigste Grund für eine Rehospitalisierung waren pektanginöse Beschwerden. In 10 Fällen (58,8%) wurde in der Tirofiban-Gruppe während dieser Rehospitalisierung eine erneute Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. In der Placebo-Gruppe unterzogen sich 8 Patienten (61,5%) einer wiederholten Koronarangiographie.

Andere Gründe für eine Rehospitalisierung waren eine Schrittmacherimplantation bei 23,5% der rehospitalisierten Patienten der Tirofiban-Gruppe und 15,3% der Patienten der Placebo-Gruppe. In weiteren Fällen wurden die Patienten ins Krankenhaus überwiesen infolge akuter oder progredienter Angina pectoris – Beschwerden, jedoch ohne dass während des stationären Aufenthaltes eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt wurde (11,8% der Studienteilnehmer aus der Tirofiban-Gruppe und 7,7% aus der Placebo-Gruppe). Bei den weiteren Gründen einer stationären Einweisung handelte es sich um Vorhofflimmern (5,9% in der Tirofiban-Gruppe versus 7,7% in der Placebo-Gruppe) oder einer akuten Herzinsuffizienz (7,7% in der Placebo-Gruppe versus 0% in der Tirofiban-Gruppe). Zwischen den beiden Gruppen lagen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Anzahl oder der Gründe für einen erneuten stationären Aufenthalt der Studienteilnehmer auf Grund einer kardialen Ursache vor (siehe Tab. 6 und Abb. 4).

	Tirofiban (n = 49)	Placebo (n = 42)	Signifikanz
Rehospitalisierung allgemein (%)	34,7	31,0	n.s.
Gründe für die stationäre Aufnahme:			
Angina pectoris-Beschwerden (Durchführung einer erneuten Koronarintervention) (%)	58,8	61,5	n.s.
Angina pectoris-Beschwerden (ohne erneute Koronarintervention) (%)	11,8	7,7	n.s.
Herzschrittmacherimplantation (%)	23,5	15,4	n.s.
Andere	5,9	15,4	n.s.

Tab. 6: Anzahl der rehospitalisierten Patienten (in Prozent aller Patienten der zugehörigen Gruppe) und Gründe für die erneute Hospitalisierung (in Prozent der rehospitalisierten Patienten)

3.4 Auftreten von Thrombosen und Herzrhythmusstörungen

Während in der Tirofiban-Gruppe innerhalb von vier Jahren nach der Koronarintervention bei 19,15% der Patienten Herzrhythmusstörungen auftraten, so waren es in der Placebo-Gruppe 7,5% der Patienten, die über Rhythmusstörungen klagten.

Über Thrombosen hingegen wurde in der Tirofiban-Gruppe nicht berichtet (0%), in der Placebo-Gruppe erlitten 5,0% der Patienten eine klinisch manifeste Thrombose (siehe Abb. 4).

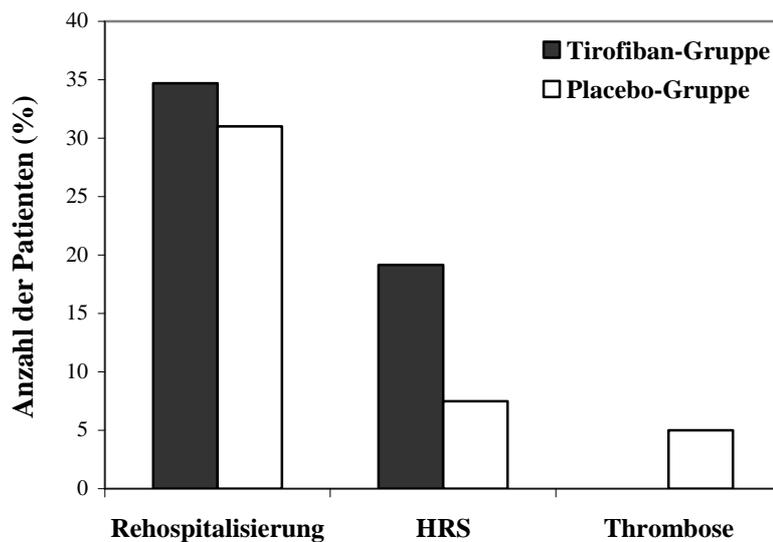


Abb. 4: Anzahl der Patienten, die erneut rehospitalisiert wurden, bzw. welche unter Herzrhythmusstörungen oder einer Thrombose litten, in Prozent. Es existiert kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

3.5 Erneute Koronarinterventionen

Innerhalb der vier Jahre nach der ersten therapeutischen Koronarintervention im Rahmen der TOPSTAR-Studie war bei 48,0% der Patienten aus der Tirofiban-Gruppe und bei 43,5% der Patienten aus der Placebo-Gruppe jeweils mindestens eine weitere Herzkatheteruntersuchung durchgeführt worden.

Allerdings handelte es sich in 58,3% der in der Tirofiban-Gruppe erfolgten Koronarinterventionen und in 55,0% jener in der Placebo-Gruppe durchgeführten Untersuchungen um eine Koronarangiographie im Rahmen einer geplanten, rein diagnostischen Kontroll-Untersuchung.

Bei insgesamt 10 Patienten (20,0%) der Tirofiban-Gruppe und bei 9 Patienten (19,6%) der Placebo-Gruppe fand nach 2000/01 eine erneute nicht-operative Revaskularisierung einer Koronararterie durch eine PTCA oder Stentimplantation statt. Bei diesen Interventionen handelte es sich in der Tirofiban-Gruppe in 70,0% der Fälle um Revaskularisierungen des Zielgefäßes, welches 2000/01 dilatiert, bzw. in welches ein Stent implantiert worden war, in den übrigen 30,0% um Interventionen in den übrigen

Koronargefäßen. In der Placebo-Gruppe war das Zielgefäß in 77,8% der Fälle betroffen.

Somit fand also insgesamt bei 14,0% der Patienten aus der Tirofiban-Gruppe und bei 15,2% der Patienten aus der Placebo-Gruppe eine nicht-operative Revaskularisierung durch Stentimplantation oder durch eine Ballondilatation im Zielgefäß statt. Der Grund hierfür waren signifikante Restenosierungen in den 2000/01 behandelten Koronararterien.

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant.

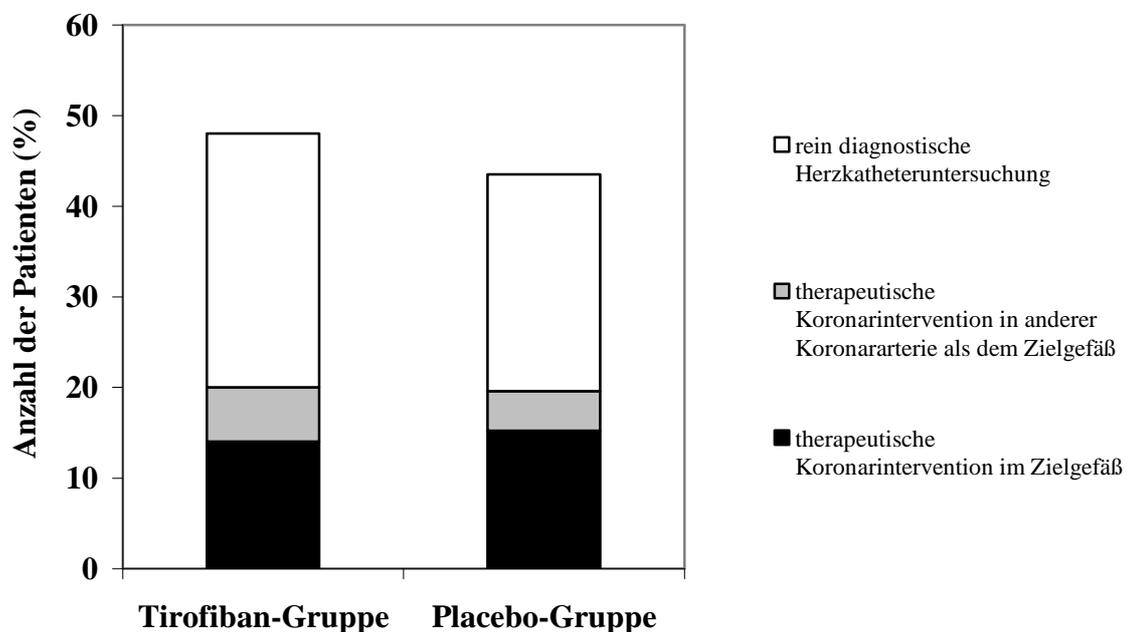


Abb. 5: Gründe für die seit 2000/01 erneut durchgeführten perkutanen Koronarangiographien und -interventionen bei Patienten aus der Tirofiban-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Es liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen vor.

Vergleicht man die Lokalisationen der Stenosen in den Koronararterien, welche 2000/01 initial behandelt worden waren, mit jenen, in denen sich in den vier Jahren der Follow-up-Betrachtung signifikante Restenosierungen entwickelten, so fällt auf, dass es

sich beim Ramus interventricularis anterior (RIVA) sowohl in 2000/01 als auch über den Zeitraum bis 2005 hinweg um das Gefäß handelt, welches am häufigsten behandlungsbedürftige Stenosen aufwies. Während es 2000/01 in 45% der Fälle in der Tirofiban-Gruppe und in 46% der Fälle in der Placebo-Gruppe der RIVA war, in den ein Stent implantiert bzw. welcher dilatiert wurde (siehe Tab. 1), so handelte es sich bei den im Follow-up-Zeitraum bis 2005 durchgeführten nicht-operativen Revaskularisierungen in der Tirofiban-Gruppe in 46,15% und in der Placebo-Gruppe in 53,85% der Fälle um eine Intervention im RIVA.

Die rechte Koronararterie (RCA) war in den vier Jahren der Follow-up-Beobachtung von Restenosierungen ähnlich häufig betroffen wie in 2000/01, und zwar in 23,08% der Fälle in der Tirofiban-Gruppe (25% in 2000/01) und in 38,46% in der Placebo-Gruppe (22% in 2000/01). Weiterhin unterzogen sich in der Tirofiban-Gruppe 30,77% der Patienten, welche eine Restenosierung in einer Koronararterie aufwiesen, einer Stentimplantation oder PTCA im Ramus circumflexus (RCX), in der Placebo-Gruppe nur 7,69%. In 2000/01 waren es 30% in der Tirofiban- und 32% in der Placebo-Gruppe gewesen, bei denen behandlungsbedürftige Stenosen im RCX festgestellt worden waren. Die Unterschiede zwischen den Zeitpunkten der Betrachtung in 2000/01 und in 2005 und die Unterschiede zwischen der Tirofiban- und der Placebo-Gruppe erwiesen sich statistisch als nicht signifikant (siehe Tab. 1 und Abb. 6).

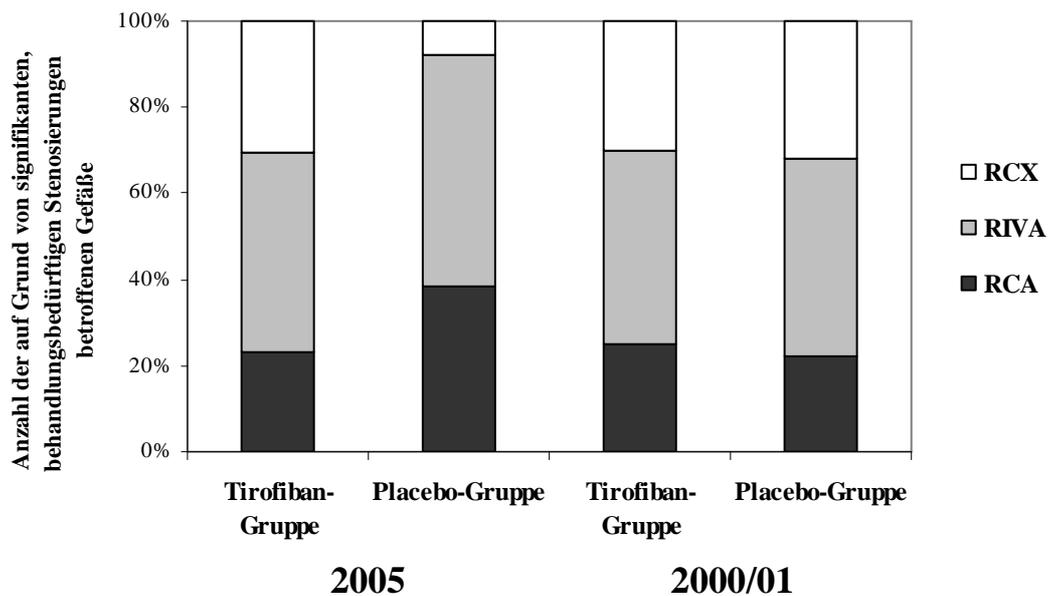


Abb. 6: Verhältnis der drei durch eine Stentimplantation oder PTCA behandelten Koronargefäße zueinander (RCX, RIVA, RCA) in der Tirofiban- und in der Placebo-Gruppe jeweils zum Zeitpunkt der initialen Koronarintervention in 2000/01 und zum Zeitpunkt einer notwendigen Re-Intervention. Es existieren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

3.6 Auftreten des sekundären, kombinierten Endpunktes

Der sekundäre, kombinierte Endpunkt der 4-Jahres-Follow-up-Studie wurde, wie bereits oben aufgeführt, definiert durch das Auftreten von Myokardinfarkt, operativer Revaskularisierung des Zielgefäßes oder Tod des Studienteilnehmers.

3.6.a Follow-up nach 30 Tagen und nach neun Monaten

Wie bereits publiziert²¹ war innerhalb der ersten 30 Tage nach der Koronarintervention ein Patient aus der Placebo-Gruppe infolge einer Stent-Okklusion und konsekutivem Myokardinfarkt erneut stationär aufgenommen worden. In der Tirofiban-Gruppe war keiner der definierten Endpunkte aufgetreten.

Innerhalb der ersten neun Monate nach der Koronarintervention trat bei sechs Patienten der Placebo-Gruppe (13,04%) und bei einem Patienten der Tirofiban-Gruppe (2,0%) der kombinierte Endpunkt auf. Diese Differenz im Auftreten des sekundären Endpunktes erwies sich als statistisch signifikant ($p < 0,05$). Während sich der Patient aus der Tirofiban-Gruppe einer Bypass-Operation unterziehen musste, waren in der Placebo-Gruppe alle einzelnen Endpunkte vertreten: ein Patient hatte einen Myokardinfarkt erlitten, bei vier Patienten war eine Bypass-Operation durchgeführt worden und ein weiterer Patient war verstorben (siehe Abb. 7 und Tab. 7).

3.6.b Follow-up nach vier Jahren

Innerhalb des Follow-up-Zeitraumes von vier Jahren nach der im Rahmen der TOPSTAR-Studie durchgeführten Stentimplantation bzw. PTCA trat der sekundäre, kombinierte Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und operativer Revaskularisierung des Zielgefäßes bei insgesamt vier Patienten (8,0%) der Tirofiban-Gruppe und bei zwölf Patienten (26,08%) der Placebo-Gruppe auf (siehe Abb. 7 und Tab. 7).

Es lag somit eine statistisch signifikante Reduktion ($p = 0,016$) des kombinierten Endpunktes in der Studiengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe vor. (Der Hazard Ratio betrug 3,626; 95% Konfidenzintervall: 1,246 bis 8,983.)

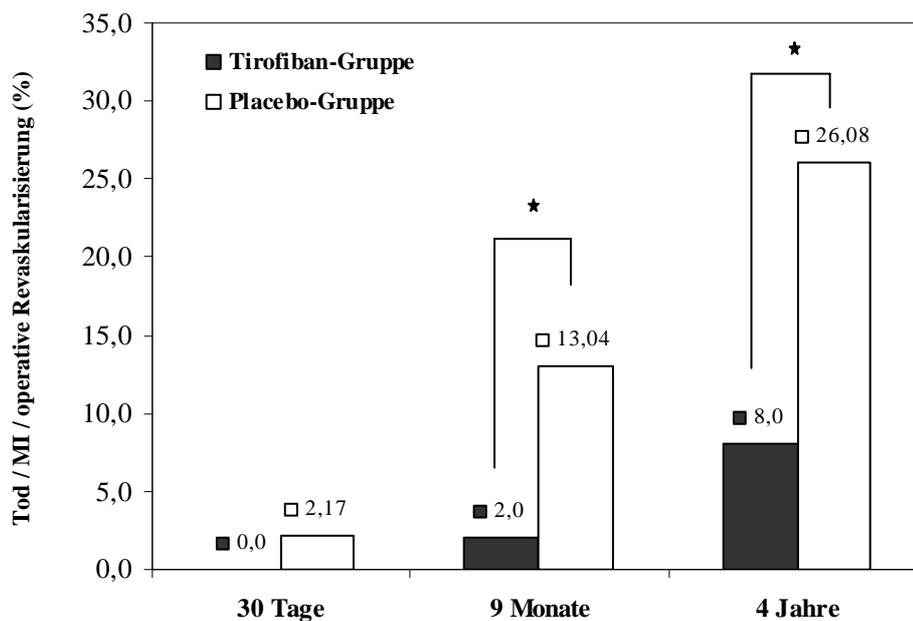


Abb. 7: Kombiniertes Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und operativer Revaskularisierung des Zielgefäßes nach 30 Tagen, neun Monaten und nach vier Jahren. Es zeigt sich eine statistisch signifikante Reduktion des sekundären, kombinierten Endpunktes nach neun Monaten und nach vier Jahren in der mit Tirofiban behandelten Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (* $p < 0,05$).

In der Tirofiban-Gruppe hatten sich über den Follow-up-Zeitraum von vier Jahren insgesamt vier Patienten (8,0%) einer koronaren Bypass-Operation unterziehen müssen. Die Endpunkte Myokardinfarkt und Tod waren nicht aufgetreten.

In der Placebo-Gruppe war, wie oben aufgeführt, bei vier Patienten (8,69%) bereits innerhalb der ersten neun Monate nach initialer Koronarintervention eine Bypass-Operation durchgeführt worden, seitdem hatten sich keine weiteren Patienten einer operativen Revaskularisierung unterzogen. Drei Patienten (6,52%) aus dieser Gruppe erlitten über den Zeitraum von vier Jahren einen Myokardinfarkt. Bis zum Ende des Follow-up-Intervalls verstarben in der Placebo-Gruppe insgesamt fünf Studienteilnehmer (10,87%) (siehe Tab. 7 und Abb. 8).

	Tirofiban (n=50)			Placebo (n=46)		
	Tod	MI	Revask.	Tod	MI	Revask
30 Tage	0	0	0	0	1	0
9 Monate	0	0	1	1	1	4
4 Jahre	0	0	3	4	1	0
gesamt	0	0	4	5	3	4
kombinierter Endpunkt	4/50			12/46		

Tab. 7: Übersicht über die Inzidenz der Einzelereignisse und über den sekundären, kombinierten Endpunkt in der Tirofiban- und in der Placebo-Gruppe über den Zeitraum der jeweiligen Follow-up-Untersuchung

Während der kombinierte, sekundäre Endpunkt des 4-Jahres-Follow-up der TOPSTAR-Studie in der Tirofiban-Gruppe allein durch das Auftreten von operativen Revaskularisierungen des Zielgefäßes zustande kommt, sind in der Placebo-Gruppe alle drei Einzelereignisse Tod, Myokardinfarkt und operative Revaskularisierung des Zielgefäßes im kombinierten sekundären Endpunkt enthalten (siehe Abb. 8).

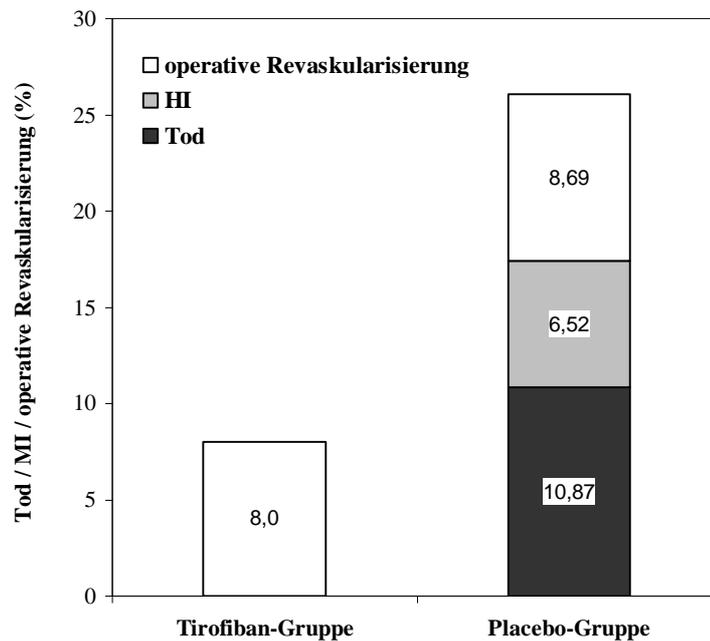


Abb. 8: Auftreten der Einzelereignisse Tod, Myokardinfarkt und operative Revaskularisierung des Zielgefäßes in der Tirofiban-Gruppe und in der Placebo-Gruppe über den Gesamtzeitraum von 4 Jahren

Der mögliche Benefit in der Tirofiban-Gruppe in Hinsicht auf eine Senkung des sekundären, kombinierten Endpunktes ist bereits kurz nach Durchführung der perkutanen Koronarintervention festzustellen und über den gesamten Zeitraum des 4-Jahres-Follow-up zu verfolgen. Betrachtet man die ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit im Rahmen einer Kaplan-Meier-Kurve, so stellt man eine signifikante Reduktion des Endpunkt-ereignisfreien Verlaufs in der Tirofiban-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe fest (siehe Abb. 9).

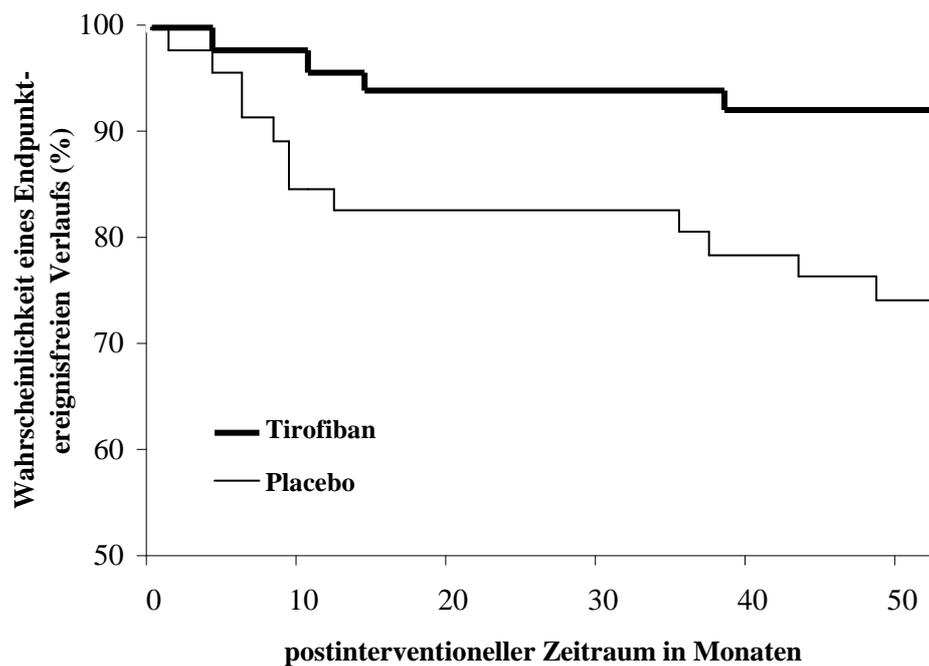


Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurve der Wahrscheinlichkeit eines postinterventionellen ereignisfreien Verlaufs der Patienten in Prozent. Als Ereignis wird das Auftreten des sekundären, zusammengesetzten Endpunktes (d.h. das Auftreten mindestens eines der Einzelpunkte Myokardinfarkt, operative Revaskularisierung oder Tod) definiert.

Von den Patienten, bei welchen während der 4-Jahres-Follow-up-Betrachtung ein sekundärer Endpunkt auftrat, war bei 66,7% über einen Zeitraum von 48h nach der initialen Katheterintervention ein relevanter Anstieg des Serum-Troponin-T gemessen worden. Im Vergleich hierzu hatte sich bei dem Patientenkollektiv ohne Auftreten eines kombinierten, sekundären Endpunktes bei 63,0% der Patienten ein postinterventioneller Anstieg des Serum-Troponins gezeigt. Es deutete sich somit zwar ein leichter Trend bezüglich eines höheren Prozentsatzes an Troponin-T-positiven Patienten in der Gruppe der Patienten mit Auftreten eines kombinierten Endpunktes im Vergleich zu der Gruppe der Endpunkt-freien Patienten an, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

3.7 Auftreten des primären Endpunktes

Wie bereits oben aufgeführt handelt es sich bei dem primären Endpunkt der 4-Jahres-Follow-up-Studie um die Gesamtmortalität unter den Studienteilnehmern.

3.7.a Follow-up nach 30 Tagen und nach neun Monaten

Während innerhalb der ersten 30 Tage nach erfolgter PCI kein Studienteilnehmer verstorben war, trat innerhalb der ersten neun Monate nach erfolgter Intervention ein Todesfall (2,17%) unter den Patienten der Placebo-Gruppe, nicht jedoch in der Tirofiban-Gruppe (0%) auf²¹.

3.7.b Follow-up nach vier Jahren

Über den Follow-up-Zeitraum von vier Jahren hinweg war ein klarer Anstieg der Überlebenswahrscheinlichkeit bei den periinterventionell mit Tirofiban behandelten Patienten im direkten Vergleich zu der Placebo-Gruppe zu beobachten: Während in der Tirofiban-Gruppe weiterhin kein einziger Todesfall zu verzeichnen war (0%), so verstarben in der Kontrollgruppe weitere vier Patienten nach Ablauf der ersten neun Monate nach PCI. Die Gesamtmortalitätsrate lag in der Placebo-Gruppe nach vier Jahren somit bei 10,87% (5/46 Patienten). Der Unterschied in der Mortalitätsrate zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant ($p=0,0171$).

Die absolute Differenz der Gesamtmortalitätsrate zwischen den beiden untersuchten Studiengruppen lag im 4-Jahres-Follow-up bei 10,87% zu Gunsten der mit Tirofiban behandelten Patienten (siehe Abb. 10).

Die Analyse der Todesursache ergab, dass es sich bei zwei von diesen Patienten um eine kardiale Todesursache handelte, von den anderen drei Patienten verstarben zwei infolge eines Tumorleidens und der dritte Patient infolge einer Alterskachexie.

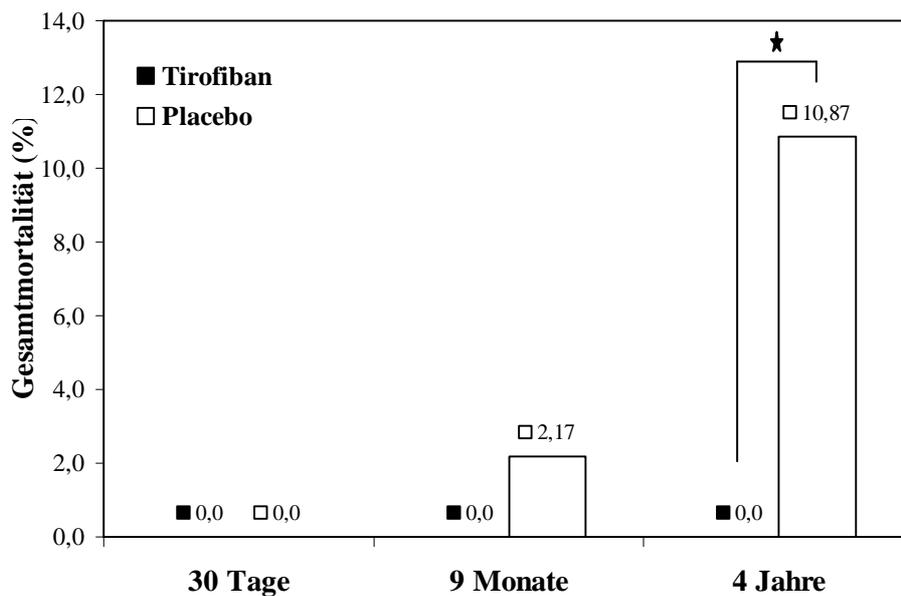


Abb. 10: Gesamtmortalität in der Tirofiban- und in der Placebo-Gruppe nach 30 Tagen, neun Monaten und nach vier Jahren. Es zeigt sich eine statistisch signifikante Reduktion der Mortalitätsrate in der Tirofiban-Gruppe nach vier Jahren (* $p < 0,05$).

Bezüglich der über einen Zeitraum von 48h nach initialer Katheterintervention gemessenen Serum-Troponin-T-Werte, war es bei vier der fünf verstorbenen Patienten zu einem relevanten postinterventionellen Troponinanstieg nach initialer PCI gekommen (80%). Im Vergleich hierzu war bei dem Patientenkollektiv ohne Auftreten des primären Endpunktes in 60,4% der Fälle ein relevanter postinterventioneller Anstieg des Serum-Troponin-T nachgewiesen worden. Ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Prozentsatzes an Troponin T positiven Patienten in der Gruppe mit Auftreten des primären Endpunktes und dem Patientenkollektiv ohne Auftreten des primären Endpunktes bestand nicht.

Die genaue Betrachtung der Todeszeitpunkte der verstorbenen Studienteilnehmer an Hand einer Kaplan-Meier-Kurve zeigt, dass ein möglicher Einfluss von Tirofiban auf die postinterventionelle Überlebensrate der Patienten bereits in den ersten Monaten nach

der erfolgten Intervention festzustellen ist, und dass er sich über den gesamten untersuchten Zeitraum von vier Jahren hinweg nachweisen lässt (siehe Abb. 11).

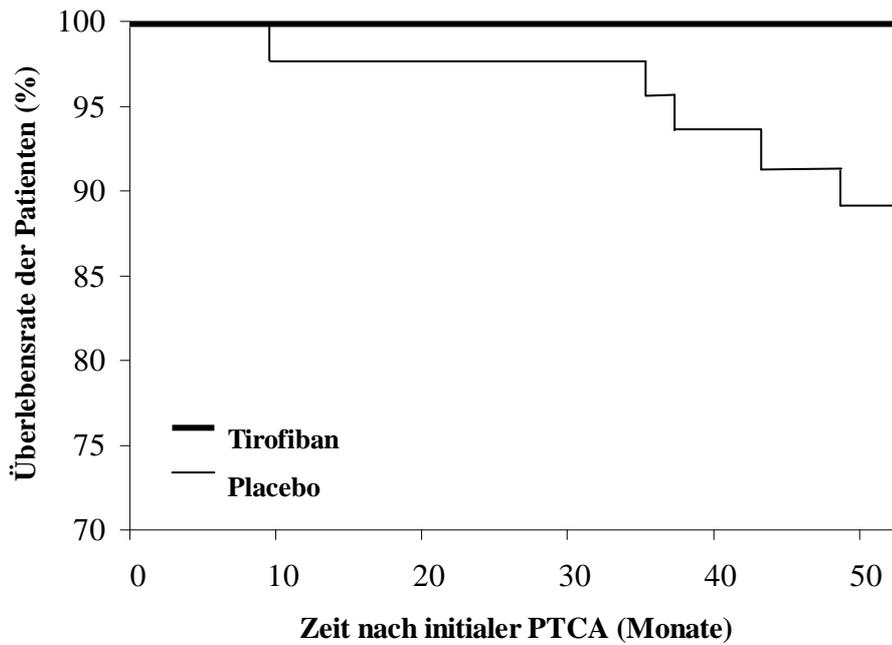


Abb. 11: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamt mortalität über den Zeitraum des 4-Jahres-Follow-up in der Tirofiban- und in der Placebo-Gruppe (p=0,017)

4 Diskussion

Nachdem die Wirksamkeit einer periinterventionellen Gabe des GP IIb/IIIa – Rezeptorantagonisten Tirofiban bereits in akuten perkutanen Koronarinterventionen untersucht worden war^{7 20}, wies die TOPSTAR – Studie die Wirksamkeit von Tirofiban in elektiven Koronarinterventionen bis zu einem Zeitraum von neun Monaten nach erfolgter Intervention nach²¹. Ziel des 4-Jahres-Follow-up der TOPSTAR-Studie war es, den Langzeiteffekt von Tirofiban bei elektiven perkutanen Koronarinterventionen zu untersuchen.

4.1 Tirofiban und die postinterventionelle Medikamenteneinnahme

Hinsichtlich der regelmäßigen Medikamenteneinnahme war im 4-Jahres-Follow-up im Vergleich zur Medikamenteneinnahme zum Zeitpunkt der initialen PCI im Jahre 2000/01 sowohl in der Tirofiban- als auch in der Placebo-Gruppe der Anteil der Patienten angestiegen, welche mit Antihypertonika oder mit lipidsenkenden Medikamenten behandelt wurden.

Es konnte jedoch hinsichtlich der regelmäßigen Einnahme notwendiger Medikamente auch im 4-Jahres-Follow-up kein signifikanter Unterschied zwischen der Tirofiban- und der Placebo-Gruppe festgestellt werden. Es gab weder Differenzen in der Art der eingenommenen Medikamente, noch in der Anzahl der Patienten, welche diese Medikation regelmäßig einnahmen.

4.2 Einfluss von Tirofiban auf die Stadien der Herzinsuffizienz und der koronaren Herzerkrankung

Ziel der Befragung der Studienteilnehmer nach ihren subjektiven kardialen Beschwerden, welche anschließend den NYHA-Stadien der Herzinsuffizienz²² und den

CCS-Stadien der koronaren Herzerkrankung^{23 24} zugeordnet wurden, war es, einen möglichen postinterventionell auftretenden Einfluss von Tirofiban auf das eigene Befinden und auf das Krankheitsgefühl der Patienten, und damit auf deren Lebensqualität zu untersuchen. Es ließ sich allerdings weder hinsichtlich der NYHA-Stadien noch in Hinblick auf die CCS-Stadien ein Unterschied zwischen der Tirofiban- und der Placebo-Gruppe feststellen.

Durch eine peri- und postinterventionelle Gabe von Tirofiban konnten das subjektive Befinden und die Lebensqualität der Patienten langfristig also nicht verbessert werden.

4.3 Einfluss von Tirofiban auf Rehospitalisierungen und auf das Auftreten von Thrombosen oder Herzrhythmusstörungen

Bezüglich der Notwendigkeit von Rehospitalisierungen hatte eine periinterventionelle Tirofiban-Gabe keinen Einfluss auf die Anzahl oder auf die Gründe erneuter Krankenhausaufenthalte der Studienteilnehmer.

Auch Thrombosen oder Herzrhythmusstörungen traten in keiner der beiden Gruppen signifikant häufiger auf. Da dieses Kriterium jedoch lediglich in einem persönlichen Gespräch mit den Studienteilnehmern erfragt wurde, wäre es möglich, dass stattgehabte Rhythmusstörungen oder möglicherweise aufgetretene Thrombosen klinisch inapparent verliefen und daher von den Patienten nicht wahrgenommen wurden.

4.4 Einfluss von Tirofiban auf die Revaskularisierungsrate

Eine bedeutende Problematik nach perkutanen Koronarinterventionen ist die Restenosierung des initial durch eine PTCA oder eine Stentimplantation behandelten Koronargefäßes²⁵. Pathophysiologisch liegt der Restenosierung eine Migration von glatten Gefäßmuskelzellen aus der Media in die Intima und die darauf folgende Proliferation und Hyperplasie der Neointima zugrunde. Bei den Stimuli, welche für den

Restenosierungsprozess verantwortlich sind, handelt es sich um die Verletzung des Endothels der Koronargefäße, um den Einfluss mechanischer Faktoren, welche die Zellen der Media zerstören und die Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen fördern, und um den entstehenden Kontakt der verletzten Gefäßoberfläche mit zirkulierenden Blutbestandteilen²⁵.

Ob die peri- und postinterventionell gegebenen Glykoprotein IIb/IIIa – Rezeptorantagonisten einen Einfluss auf die postinterventionelle Restenoserate haben, ist bisher noch nicht eindeutig geklärt.

Im vorliegenden 4-Jahres-Follow-up der TOPSTAR-Studie zeigte sich, dass es zwar einen leichten Trend zu Gunsten einer verminderten Restenoserate bei den mit Tirofiban behandelten Patienten gab, es lagen jedoch keine signifikanten Unterschiede an im Zielgefäß durchgeführten nicht-operativen Revaskularisierungen zwischen der Tirofiban- und der Placebo-Gruppe vor. In der Tirofiban-Gruppe unterzogen sich über den Zeitraum von vier Jahren insgesamt 14,0% der Studienteilnehmer einer nicht-operativen Revaskularisierung in Form einer Stentimplantation oder Ballonaufdehnung des initial behandelten Zielgefäßes, in der Placebo-Gruppe waren es 15,2%. Der Grund für erneute Interventionen war eine jeweils angiographisch feststellbare, signifikante Restenosierung des Zielgefäßes.

Auch die Anzahl an notwendigen operativen Revaskularisierungen in Form einer koronaren Bypass-Operation war in der Tirofiban- und in der Placebo-Gruppe vergleichbar hoch (8,0% in der Tirofiban- und 8,69% in der Placebo-Gruppe, n.s.).

Dies lässt vermuten, dass die periinterventionelle Gabe von Tirofiban während elektiver perkutaner Koronarinterventionen keinen bedeutenden Einfluss auf postinterventionelle Restenosierungen in den behandelten Koronargefäßen besitzt.

Zuvor hatte bereits die RESTORE-Studie gezeigt, dass Tirofiban auch nach akuten Koronarinterventionen bei Patienten mit instabiler Angina – pectoris – Symptomatik oder akutem Myokardinfarkt die Inzidenz für Restenosierungen in den Zielgefäßen nicht senken konnte¹⁸. Bei innerhalb von sechs Monaten nach initialer PCI bei den Studienteilnehmern erneut durchgeführten Koronarangiographien war kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die angiographisch nachweisbare Restenosierung im Zielgefäß zwischen der Tirofiban- und der Placebo-Gruppe festgestellt worden. Weiterhin war über den Zeitraum von sechs Monaten die Rate für eine erneute PTCA in

der Tirofiban-Gruppe nur leicht, jedoch nicht statistisch signifikant vermindert (15,4% in der Tirofiban- und 17,1% in der Placebo-Gruppe). Auch eine koronare Bypass-Operation war in beiden Gruppen ähnlich häufig durchgeführt worden (5,5% in der Tirofiban- und 6,8% in der Placebo-Gruppe)¹⁸. In der ADVANCE-Studie, in welcher die Gabe von Tirofiban in einer höheren Dosierung als jener in der RESTORE-Studie verwendeten erfolgte, konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Revaskularisierungsrate zwischen der Studien-Gruppe und der Kontroll-Gruppe nachgewiesen werden²⁰.

Auf die Frage, ob andere GP IIB/IIIa – Rezeptorantagonisten wie Abciximab oder Eptifibatid einen Einfluss auf die Restenoserate nach perkutanen Koronarinterventionen besitzen, liegen keine eindeutigen Ergebnisse vor. In der EPIC-Studie wurde bei Patienten, die ein hohes Risikoprofil für die Durchführung einer PTCA aufwiesen, eine signifikante Reduktion der Notwendigkeit für erneute Revaskularisierungen in den Zielgefäßen um 26% ($p=0,007$) über den Zeitraum von sechs Monaten nach erfolgter perkutaner Koronarintervention in der Studiengruppe, welche periinterventionell mit Abciximab behandelt worden war, nachgewiesen¹¹. Auch in der EPISTENT-Studie, in welche Patienten eingeschlossen wurden, die sich einer elektiven Koronarintervention mit Stentimplantation unterzogen, zeigte sich eine Reduktion der im Zielgefäß durchgeführten Revaskularisierungen um 18% über einen Zeitraum von sechs Monaten nach PCI in dem mit Abciximab behandelten Patientenkollektiv im Vergleich zur Kontrollgruppe²⁶. Das Ergebnis aus diesen zwei Studien konnte jedoch in keiner weiteren Studie mit Abciximab bestätigt werden: weder im Rahmen der groß angelegten EPILOG-Studie^{12 27} oder der CAPTURE-Studie⁸, noch in kleineren klinischen Studien, welche die Wirksamkeit von Abciximab auf die Restenoserate nach erfolgten perkutanen Koronarinterventionen untersuchten^{28 29}, war ein Unterschied in der Revaskularisierungsrate zwischen der Abciximab- und der Placebo-Gruppe festzustellen. Auch in Studien, welche eine periinterventionelle Abciximab-Gabe bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt betrachteten, war kein Einfluss dieses GP IIB/IIIa – Rezeptorantagonisten in Bezug auf eine Restenosierung des Zielgefäßes nachgewiesen worden^{30 31}.

Ebenso konnte für Eptifibatid über den Zeitraum von einem Jahr nach initialer PCI kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der erneut durchgeführten Revaskularisierungen

im Zielgefäß zwischen der Eptifibatid- und der Placebo-Gruppe nachgewiesen werden¹⁶.

4.5 Einfluss von Tirofiban auf die Reduktion des kombinierten Endpunktes

Bei dem 4-Jahres-Follow-up der TOPSTAR-Studie handelt es sich um die erste Studie, welche den Langzeiteffekt einer periinterventionellen Tirofiban-Gabe in elektiven perkutanen Koronarinterventionen über mehrere Jahre hinweg untersucht.

Im Rahmen der 2000/01 durchgeführten TOPSTAR-Studie war eine nicht-signifikante Reduktion des kombinierten Endpunktes aus Tod, Myokardinfarkt und operativer Revaskularisierung des Zielgefäßes nach 30 Tagen in der Studiengruppe nachgewiesen worden. Diese Reduktion hatte über einen Zeitraum von neun Monaten statistische Signifikanz erlangt²¹. Im 4-Jahres-Follow-up der TOPSTAR-Studie war diese Signifikanz weiterhin nachzuweisen. Während der sekundäre, kombinierte Endpunkt bei 8,0% der Patienten aus der Tirofiban-Gruppe auftrat, wiesen nach vier Jahren 26,08% der Patienten aus der Placebo-Gruppe einen der Endpunkte Tod, Myokardinfarkt oder Notwendigkeit einer operativen Revaskularisierung des Zielgefäßes auf ($p=0,016$). Diese signifikante Senkung des zusammengesetzten Endpunktes in der Tirofiban-Gruppe kommt vor allem durch eine Reduktion der Einzelereignisse Tod und Myokardinfarkt zustande. Eine operative Revaskularisierung des Zielgefäßes hatte in beiden Gruppen etwa gleich häufig stattgefunden. Die Analyse der Zeitpunkte der auftretenden Ereignisse in der Studien- und in der Kontrollgruppe anhand der Kaplan-Meier-Überlebenskurve zeigte, dass die Wirkung von Tirofiban bereits sehr früh nach Durchführung der Intervention einsetzt und anschließend über den gesamten Follow-up-Zeitraum erhalten bleibt.

Das Ergebnis dieser Studie demonstriert somit einen positiven Langzeiteffekt nach periinterventioneller Gabe des GP IIb/IIIa – Rezeptorantagonisten Tirofiban bei elektiven perkutanen Koronarinterventionen im Sinne einer Reduktion postinterventioneller ischämischer Komplikationen bis zu einem Zeitraum von mindestens vier Jahren.

In der zuvor durchgeführten RESTORE-Studie, welche den Effekt einer periinterventionellen Tirofiban-Gabe auf die Ereignisrate bei akuten Koronarinterventionen untersuchte, konnte kein derartiger Langzeiteffekt nachgewiesen werden¹⁸. In dieser Studie hatte sich zwar eine statistisch signifikante Senkung des kombinierten Endpunktes aus Tod, Myokardinfarkt, wiederholter PCI eines Zielgefäßes, koronarer Bypass-Operation und Stentimplantation innerhalb der ersten 48 h nach initialer PCI gezeigt⁷, allerdings war nach 30 Tagen und nach sechs Monaten lediglich noch ein leichter Trend zu Gunsten einer Senkung ischämischer Komplikationen in der Tirofiban-Gruppe nachzuweisen, der jedoch keine statistische Signifikanz mehr aufweisen konnte¹⁸. Eine Langzeit-Follow-up-Betrachtung der RESTORE-Studie, welche sich über mehrere Jahre erstreckt, wurde bisher nicht durchgeführt.

Die ADVANCE-Studie hingegen, welche die Wirksamkeit einer periinterventionellen Tirofiban-Gabe in höherer Dosierung als jener in der RESTORE-Studie verwendeten bei Patienten in akuten perkutanen Koronarinterventionen untersuchte, konnte eine Senkung des kombinierten Endpunktes aus Tod, Myokardinfarkt, akuter Revaskularisierung des Zielgefäßes und „bailout“ GP IIb/IIIa – Rezeptorantagonistengabe über einen Zeitraum von 6 Monaten nach initialer PCI nachweisen²⁰. Eine Analyse der einzelnen Endpunkte ergab, dass die Senkung des kombinierten Endpunktes vor allem Folge einer Reduktion der Inzidenz von Myokardinfarkten und einer „bailout“ – GP IIb/IIIa – Rezeptorantagonistengabe war, während die Endpunkte Tod und Revaskularisierung des Zielgefäßes in beiden Gruppen etwa gleich häufig aufgetreten waren. Eine Follow-up-Untersuchung über mehrere Jahre liegt auch bei dieser Studie nicht vor.

Die Ergebnisse des vorliegenden 4-Jahres-Follow-up der TOPSTAR-Studie zeigen, dass die Gabe von Tirofiban in Form eines Bolus von 10 µg/kg KG und anschließender Infusion (0,15 µg/kg KG) über 18h im Rahmen einer elektiven perkutanen Koronarintervention die kombinierte Rate der postinterventionellen Komplikationen Tod, Myokardinfarkt und Notwendigkeit einer operativen Revaskularisierung über einen Zeitraum von mindestens vier Jahren nach initialer PCI signifikant senkt.

Für die gleiche Dosierung von Tirofiban war zuvor in der RESTORE-Studie gezeigt worden, dass Patienten, welche sich einer akuten perkutanen Koronarintervention unterzogen, über einen postinterventionellen Zeitraum von sechs Monaten keinen

eindeutigen Nutzen durch Tirofiban aufweisen konnten¹⁸. Eine höhere Dosierung von Tirofiban in Form eines Bolus von 25 µg/kg KG und anschließender Infusion (0,15 µg/kg KG) über 24 – 48h führte jedoch in der ADVANCE-Studie bei gleicher klinischer Indikation (akute PCI) zu einer signifikanten Senkung von ischämischen Komplikationen über einen Zeitraum von sechs Monaten nach durchgeführter Intervention²⁰. Hieraus könnte man folgern, dass die in der RESTORE-Studie gewählte Dosierung von Tirofiban zu niedrig bemessen ist, um nach akuten perkutanen Koronarinterventionen bei Patienten mit instabiler Angina – pectoris – Symptomatik, akutem Myokardinfarkt oder sonstigen Risikofaktoren für die Durchführung einer PCI einen ausreichenden Effekt über einen längeren Zeitraum hinweg entwickeln zu können. In elektiven Interventionen bei Patienten, welche ein sehr geringes Risiko für die Entwicklung von peri- und postinterventionellen Komplikationen aufweisen, liegt die Dosierung jedoch wohl hoch genug, um eine langfristige, signifikante Reduktion der Endpunkte Tod, Myokardinfarkt und operative Revaskularisierung des Zielgefäßes in der mit Tirofiban behandelten Studiengruppe zu erzielen.

Diese Hypothese wird auch durch eine Subgruppenanalyse gestützt, welche im Rahmen der TARGET-Studie durchgeführt wurde: Die TARGET-Studie verglich die Wirkung einer periinterventionellen Abciximab-Gabe mit der Gabe von Tirofiban in der im Rahmen der RESTORE- und der TOPSTAR-Studie verwendeten Dosierung in Hinsicht auf die Senkung des kombinierten Endpunktes aus Tod, Myokardinfarkt und akuter Revaskularisierung des Zielgefäßes nach stattgehabter PCI mit Stentimplantation³². Während der primäre zusammengesetzte Endpunkt in der Tirofiban-Gruppe nach 30 Tagen signifikant häufiger aufgetreten war als in der Abciximab-Gruppe³³, war nach sechs Monaten kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens des kombinierten Endpunktes oder in der Mortalitätsrate zwischen den beiden Gruppen mehr festzustellen¹⁹.

Eine Subgruppenanalyse des 6-Monats-Follow-up der TARGET-Studie zeigte allerdings weiterhin, dass das klinische Syndrom, auf Grund dessen der Studienteilnehmer sich initial der Koronarintervention mit Stentimplantation unterzogen hatte, zu Unterschieden in der Wirksamkeit von Tirofiban führte³⁴. Bei Hochrisiko-Patienten, bei welchen die Stentimplantation auf Grund eines akuten Koronarsyndroms durchgeführt worden war, trat unter Tirofiban-Gabe häufiger ein periinterventioneller

Myokardinfarkt auf als bei Gabe von Abciximab. Die einzelnen Endpunkte Tod und Revaskularisierung des Zielgefäßes waren über einen Zeitpunkt von sechs Monaten bei Patienten mit initialem ACS allerdings gleich häufig aufgetreten. Im Gegensatz dazu erlitten jedoch Patienten mit initial stabiler Angina pectoris – Symptomatik unter Tirofiban- und unter Abciximab-Gabe etwa gleich häufig einen periinterventionellen Myokardinfarkt, es bestand sogar ein leichter Trend in Richtung einer verbesserten Wirksamkeit von Tirofiban in diesem Patientenkollektiv. Weiterhin konnte eine nicht-signifikante Reduktion von Revaskularisierungen des Zielgefäßes bei jenen Patienten festgestellt werden, welche periinterventionell mit Tirofiban behandelt worden waren. Insgesamt bestand somit ein deutlicher Trend in Richtung einer verbesserten ereignisfreien Überlebensrate in der Tirofiban-Gruppe bei Patienten mit initial stabiler Angina pectoris – Symptomatik im Vergleich zur Abciximab-Gruppe, während bei Patienten mit ACS der GP IIB/IIIa – Rezeptorantagonist Tirofiban in der gleichen Dosierung deutlich schlechter wirksam war als Abciximab³⁴.

Ob die in der TOPSTAR-Studie gewählte Dosierung des GP IIB/IIIa – Rezeptorantagonisten Tirofiban für die periinterventionelle Gabe in elektiven perkutanen Koronarinterventionen optimal gewählt ist, um eine maximale Reduktion ischämischer Komplikationen nach stattgehabter PCI zu erreichen oder ob durch eine Erhöhung dieser Dosis eine noch weiter reichende Wirkung dieses Medikamentes zu erreichen ist, und ob die in der TOPSTAR-Studie und in der RESTORE-Studie verwendete Dosierung für die Gabe während akuter Interventionen tatsächlich zu niedrig liegt, um zu einer signifikanten Langzeitwirkung zu führen, dies muss in der Zukunft durch weitere, größere Studien geprüft werden.

4.6 Einfluss von Tirofiban auf die Mortalitätsrate

Nach elektiven perkutanen Koronarinterventionen liegt die Mortalitätsrate bei etwa 1-2% der Studienteilnehmer pro Jahr wie in großen klinischen Studien mit Abciximab gezeigt wurde^{12 13 14}.

In der vorliegenden 4-Jahres-Follow-up-Studie mit Tirofiban konnten wir eine deutliche Senkung der Mortalitätsrate in der Studiengruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe nachweisen. Während über einen Zeitraum von mindestens vier Jahren in der Tirofiban-Gruppe kein Studienteilnehmer verstarb (0,0%), so waren in der Placebo-Gruppe fünf Todesfälle aufgetreten (10,87%; $p=0,0171$). Die Analyse der Todeszeitpunkte der Studienteilnehmer mit Hilfe der Kaplan-Meier-Überlebenskurve zeigte, dass der Einfluss einer periinterventionellen Tirofiban – Gabe auf die Überlebensrate der Patienten über einen Zeitraum von vier Jahren hinweg konstant vorhanden ist und auch im Zeitverlauf nicht abschwächt.

Um die Langzeitergebnisse unserer 4-Jahres-Follow-up-Studie mit den Ergebnissen anderer, groß angelegter klinischer Studien mit GP IIb/IIIa – Rezeptorantagonisten vergleichen zu können, wählten wir als primären Endpunkt die Gesamtmortalität und nicht die Mortalität aus ausschließlich kardialer Ursache. Da es sich bei unserer Studie jedoch um ein relativ kleines Patientenkollektiv mit nur 96 Studienteilnehmern handelt und die Mortalitätsrate nach elektiven perkutanen Koronarinterventionen bei nur 1-2% pro Jahr liegt^{12 13 14}, war über den Follow-up-Zeitraum von vier Jahren eine sehr geringe Anzahl an Todesfällen in unserer Studie zu verzeichnen. Der Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen der Tirofiban- und der Placebo-Gruppe erwies sich zwar als statistisch signifikant ($p=0,0171$), er war jedoch auf insgesamt nur fünf Todesfällen begründet.

Weder in der RESTORE-Studie¹⁸ noch in der ADVANCE-Studie²⁰ konnte zuvor eine signifikante Senkung der Mortalitätsrate bei den periinterventionell mit Tirofiban behandelten Patienten festgestellt werden. Auch eine weitere Studie, welche den Einfluss der drei GP IIb/IIIa – Rezeptorantagonisten Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban auf die Senkung der Mortalität anhand einer Analyse von 19 klinischen Studien untersuchte, konnte zwar für Abciximab und Eptifibatid eine Reduktion der Mortalität über einen postinterventionellen Zeitraum von mehreren Monaten bis hin zu drei Jahren nachweisen, nicht jedoch für Tirofiban³⁵. Ob dies an der eventuell zu niedrig gewählten Dosierung von Tirofiban in der RESTORE-Studie lag, welche in die Betrachtung eingeschlossen wurde, ist nicht eindeutig geklärt³⁵. Die ADVANCE-Studie konnte zwar auch durch eine höher dosierte Gabe von Tirofiban keine Senkung der Mortalität nachweisen, es handelte sich jedoch um eine relativ kleine Studie mit nur 202

Studienteilnehmern, so dass es eventuell auf Grund der sehr geringen Anzahl an Todesfällen und des verhältnismäßig kurzen Follow-up-Zeitraums von nur sechs Monaten nicht möglich war, statistisch signifikante Ergebnisse zu erhalten²⁰.

Auch für weitere GP IIb/IIIa – Rezeptorantagonisten ist der Einfluss einer periinterventionellen Gabe auf die Gesamtmortalitätsrate nach stattgehabter Koronarintervention noch nicht eindeutig geklärt:

Für Abciximab konnte in Einzelstudien lediglich im Rahmen der EPISTENT-Studie eine signifikante Reduktion der Mortalität im 1-Jahres-Follow-up nachgewiesen werden¹³. In anderen großen Studien mit Abciximab fand man zwar ebenfalls eine Senkung der Mortalität, diese war jedoch nicht statistisch signifikant^{14 15}. Erst nach Zusammenfassung mehrerer großer Studien zeigte sich eine statistisch signifikante Senkung der postinterventionellen Mortalitätsrate nach periinterventioneller Gabe von Abciximab über mehrere Jahre hinweg^{14 15 35}.

4.7 Möglicher Pathomechanismus der Wirkungsweise von Tirofiban

Eine 18stündige Gabe des GP IIb/IIIa – Rezeptorantagonisten Tirofiban (in Form eines Bolus mit anschließend folgender Infusion über einen Perfusor), welche kurz vor Durchführung der perkutanen Koronarintervention begonnen wird, scheint die postinterventionelle Überlebensrate der behandelten Patienten zu erhöhen und den kombinierten Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und der Notwendigkeit einer operativen Revaskularisierung des Zielgefäßes über mehrere Jahre hinweg zu senken.

Der genaue Pathomechanismus, der dem nachgewiesenen Benefit nach Tirofiban – Gabe während perkutaner Koronarinterventionen zugrunde liegt, ist trotz der bekannten pharmakologischen Wirkungsweise von Tirofiban nicht eindeutig geklärt.

Für Abciximab, einen weiteren GP IIb/IIIa – Rezeptorantagonisten, erklärte man sich seinen Einfluss auf die Senkung der postinterventionellen Mortalitätsrate und anderer definierter Endpunkte wie Myokardinfarkt oder operativer Revaskularisierung neben seiner antithrombozytären Eigenschaft zunächst durch seine Fähigkeit, die in den behandelten Koronararterien nach durchgeführter perkutaner Koronarintervention

entstandene Entzündungsreaktion zu mildern³⁶. Dies drückte sich aus durch eine reduzierte Freisetzung von Entzündungsmarkern wie C-reaktivem Protein, TNF- α und Interleukin 6 in der Studiengruppe³⁶. Bei Abciximab handelt es sich um einen Antikörper gegen das β_3 -Integrin-Molekül, welcher jedoch ebenso mit dem Vitronectin-Rezeptor ($\alpha_v\beta_3$) und zu einem etwas geringeren Ausmaß auch mit dem β_2 -Integrin (Mac-1) – Rezeptor kreuzreagiert^{37 38}. Während der Vitronectin-Rezeptor grundlegend ist für die Migration von glatten Muskelzellen und für das Anheften von Thrombozyten an das Endothel von Gefäßen, so reguliert der Mac-1 – Rezeptor die Verbindung zwischen Thrombozyten und Leukozyten^{37 38}. Die Wirkungsweise des GP IIb/IIIa – Rezeptorantagonisten Abciximab erklärt sich zu einem gewissen Anteil also durch zusätzliche, unspezifische Reaktionen dieses Antikörpers mit weiteren, für die Entstehung einer Entzündungsreaktion grundlegenden Rezeptoren.

Für den synthetischen, selektiven, für den $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Rezeptor spezifischen, nicht-peptidischen Glykoprotein IIb/IIIa – Rezeptorantagonisten Tirofiban liegt kein entsprechender Wirkungsmechanismus vor¹⁷.

Im Rahmen der TOPSTAR-Studie konnte zuvor kein direkter Einfluss von Tirofiban auf die peri- und postinterventionelle Freisetzung von Entzündungsmarkern festgestellt werden³⁹. Die Ergebnisse des 4-Jahres-Follow-up zeigen jedoch einen eindeutigen Einfluss dieses GP IIb/IIIa – Rezeptorantagonisten auf die Senkung der postinterventionellen Mortalität sowie der Myokardinfarkt-Inzidenz. Ebenso konnte im Rahmen der TARGET-Studie im 6-Monats-Follow-up die Gleichwertigkeit von Tirofiban mit Abciximab hinsichtlich einer Senkung der Mortalität nachgewiesen werden¹⁹.

Die Wirkungsweise von Tirofiban muss sich daher über einen indirekten Weg erklären. Eine Reduktion der periinterventionellen Freisetzung von Troponin T könnte zur Klärung des Wirkungsmechanismus dieses Medikamentes beitragen. In der TOPSTAR-Studie wurde gezeigt, dass durch die periinterventionelle Gabe von Tirofiban in elektiven perkutanen Koronarinterventionen die Anzahl an Troponin T – positiven Patienten in der Studiengruppe über mindestens 24h nach durchgeführter PCI signifikant gesenkt werden konnte²¹. Es steht fest, dass die Freisetzung von Troponin T und Troponin I ein guter und sensitiver Indikator für Schädigungen des Myokards ist⁴⁰⁴¹. Weiterhin ist bereits seit langem bekannt, dass eine Korrelation zwischen der

vermehrten Freisetzung kardialer Enzyme während und kurz nach Durchführung einer perkutanen Koronarintervention und einem verschlechterten „Outcome“, ebenfalls verbunden mit einer erhöhten postinterventionellen Mortalität, besteht^{42 43}. Selbst ein nur sehr geringer CK – Anstieg im Rahmen von elektiven Koronarinterventionen war verbunden mit einer erhöhten späten Mortalität⁴⁴.

Die zuvor im Rahmen der TOPSTAR-Studie erhaltenen Ergebnisse einer verminderten peri- und postinterventionellen Freisetzung von Entzündungsmarkern in Troponin T – negativen Patienten³⁹ in Zusammenhang mit dem aktuellen Befund einer verbesserten Überlebensrate und der Senkung des sekundären zusammengesetzten Endpunktes in der Tirofiban-Gruppe im Langzeit-Follow-up könnten die Konsequenz einer verminderten Entzündungsreaktion infolge einer Reduktion von peri- und postinterventionell auftretenden „downstream“ – Embolisationen sein. Letztere kommen zustande durch atherosklerotisches Material, welches während einer PCI auf Grund des Interventionsmechanismus in die peripheren, kleineren Koronargefäße mikroembolisiert⁴⁵. Auch kommt es infolge einer durch die Koronarintervention hervorgerufenen, gesteigerten Expression von GP IIb/IIIa – Rezeptoren auf der Oberfläche der Thrombozyten zur Bildung von Mikrothrombi⁴⁶. In den betroffenen Koronargefäßen findet daraufhin eine reaktive, lokale Vasokonstriktion statt, welche von einer weiteren Thrombozytenaggregation begleitet wird⁴⁵. Als Folge dieser genannten „downstream“ – Embolisationen können myokardiale Zellnekrosen und Mikroinfarkte entstehen⁴⁷. Die nachfolgend hervorgerufene „Heilungsreaktion“ führt zu kleinen, fibrotischen Narbenarealen im Myokard. Diese können abhängig von ihrer Lokalisation die elektrische Stabilität des Myokards stören und somit durch die Provokation von Arrhythmien zu einer Verschlechterung der Überlebensrate bei den behandelten Patienten führen. Mögliche Arrhythmien können sich entweder als Folge von Reentry – Mechanismen entwickeln, welche in den Nekrosezonen durch Bildung von Arealen mit herabgesetzter Überleitungszeit entstehen^{48 49}, oder sie entstehen auf Grund einer fokalen Ursache⁵⁰.

Die Ergebnisse einer Gewebedoppler-Studie, welche im Rahmen der TOPSTAR-Studie in demselben Patientenkollektiv durchgeführt wurde, zeigen zudem, dass der „downstream“ – Embolisation eine bedeutende Rolle hinsichtlich der Entstehung einer Einschränkung der Myokardfunktion zukommt⁵¹. In dieser Studie diente die maximale

frühdiastolische Geschwindigkeit (early diastolic velocity) als Parameter der regionalen diastolischen Funktion. Eine Senkung der early diastolic velocity unter den Normwert drückt eine myokardiale Relaxationsschwäche aus. In beiden Studienruppen bestanden bezüglich der vor Intervention gemessenen early diastolic velocity reduzierte Ausgangswerte als Zeichen einer beeinträchtigten diastolischen Funktion auf Grund von chronischer myokardialer Ischämie bei koronarer Herzerkrankung. Während es im Rahmen von sechs Monaten nach erfolgreicher Koronarintervention in der Troponin negativen (also Mikroembolie freien) Gruppe zu einer Verbesserung der frühdiastolischen Myokardgeschwindigkeit kam, konnte die Troponin positive Gruppe trotz Intervention nicht von der interventionellen Beseitigung der chronischen Ischämie im Zielgefäß profitieren. Diese Ergebnisse unterstreichen die Vermutung, dass die postulierten Mikroembolisationen eine wichtige pathophysiologische Rolle im Wirkmechanismus des GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Tirofiban spielen.

Bei der Fähigkeit von Tirofiban, die diastolische Herzfunktion und gleichzeitig damit ebenso die globale Funktion des Herzens zu verbessern, handelt es sich somit um einen weiteren Mechanismus, welcher die gesteigerte Überlebensrate nach elektiver perkutaner Koronarintervention unter Tirofiban erklären könnte.

4.8 Limitationen der Studie

Einige der untersuchten Faktoren, wie die regelmäßige Medikamenteneinnahme, die Einteilung der kardialen Beschwerden der Patienten nach den NYHA- und den CCS-Stadien oder das Auftreten von Thrombosen und Herzrhythmusstörungen, wurden im Rahmen der Follow-up-Erhebung lediglich auf Grund eines Gespräches mit den Studienteilnehmern retrospektiv für den 4-Jahres-Zeitraum erhoben. Weiter zurück liegende Ereignisse waren den Patienten somit möglicherweise nicht mehr erinnerlich, so dass die Ergebnisse der Umfrage in Bezug auf diese Faktoren eventuell ungenau wurden.

Bei der Betrachtung des Einflusses von Tirofiban auf eine mögliche Restenosierung in den behandelten Koronargefäßen wurden als Endpunkte nur die operative

Revaskularisierung des initial behandelten Gefäßes in Form einer Bypass-Operation und die interventionelle Revaskularisierung in Form einer erneuten PTCA oder Stentimplantation betrachtet. Angiographische Untersuchungen zur Objektivierung der genauen Restenoserate in den betroffenen Gefäßen, wie sie zum Teil in anderen Studien durchgeführt worden waren, fanden im Rahmen unserer Follow-up-Erhebung nicht statt.

Das Patientenkollektiv unserer Studie umfasste insgesamt nur 96 Patienten und war somit relativ klein. Bei einer solch kleinen Erhebung müssen die Ergebnisse, selbst jene, welche in der Auswertung eine statistische Signifikanz aufweisen konnten, sehr kritisch betrachtet werden. Die statistisch signifikante Senkung des primären Endpunktes unserer 4-Jahres-Follow-up-Studie, der Gesamtmortalität ($p=0,0171$) in der Tirofiban- im Vergleich zur Placebo-Gruppe, begründete sich zum Beispiel auf lediglich fünf Todesfällen. Um die Ergebnisse unserer Studie mit jenen zuvor durchgeführter Langzeit-Follow-up-Untersuchungen vergleichen zu können, wählten wir, wie bereits oben aufgeführt, als primären Endpunkt die Gesamtmortalität und nicht die Mortalität als Folge einer kardialen Ursache. Bei lediglich zwei der fünf in der Placebo-Gruppe aufgetretenen Todesfälle handelte es sich jedoch um eine eindeutig kardiale Ursache. Auch in Bezug auf Faktoren des sekundären, kombinierten Endpunktes, begründete sich das statistisch signifikante Ergebnis unserer Studie auf einem relativ kleinen Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen. So traten in der Placebo-Gruppe lediglich drei Myokardinfarkte mehr auf als in der Studiengruppe. Berücksichtigt man, dass ein gewisser Prozentsatz an Myokardinfarkten klinisch stumm abläuft und somit in unserer Langzeit-Follow-up-Betrachtung gar nicht detektiert wurde, so zeigt sich, dass durch eine mögliche Zufallsvariable erhebliche Schwankungen des erhaltenen, signifikanten Ergebnisses hervorgerufen werden können.

Für die Zukunft wären daher weitere, groß angelegte Studien des GP IIb/IIIa – Rezeptorantagonisten Tirofiban in elektiven perkutanen Koronarinterventionen wünschenswert, um die in unserer Studie erhaltenen Ergebnisse bestätigen zu können.

5 Zusammenfassung

Wie im Rahmen von groß angelegten, klinischen Studien gezeigt wurde, führt die Anwendung der intravenösen Glykoprotein IIb/IIIa – Rezeptorantagonisten wie Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban sowohl nach Anwendung in akuten als auch in elektiven perkutanen Koronarinterventionen zu einer deutlichen Reduktion der postinterventionellen Komplikationsrate. Bezüglich der periinterventionellen Gabe von Tirofiban bei Patienten, welche sich auf Grund einer stabilen Angina pectoris-Symptomatik einer elektiven PCI unterziehen, existieren bisher keine Daten über einen möglichen Langzeiteffekt.

Die 2000/01 durchgeführte TOPSTAR-Studie war eine monozentrische, doppelblind-randomisierte, prospektive Studie, in deren Rahmen bei 96 Patienten mit stabiler Angina pectoris eine elektive perkutane Koronarintervention durchgeführt wurde. Nach Vorbehandlung mit Aspirin und Clopidogrel erfolgte die Gabe eines Bolus und einer sich darauf anschließenden 18-stündigen Infusion von Tirofiban bzw. einem Placebo (0,9%ige NaCl-Lösung). Über einen Zeitraum von neun Monaten nach stattgehabter Intervention zeigte sich eine statistisch signifikante Senkung der Inzidenz von Tod, Myokardinfarkt und operativer Revaskularisierung des Zielgefäßes in der Tirofiban-Gruppe (2,0%) gegenüber der Placebo-Gruppe (13,04%; $p < 0,05$).

Ziel des vorliegenden 4-Jahres-Follow-up der TOPSTAR-Studie war es, den möglichen Langzeiteffekt einer periinterventionellen Tirofiban-Gabe in elektiven perkutanen Koronarinterventionen über einen Zeitraum von mehreren Jahren hinweg zu untersuchen. Von den in die TOPSTAR-Studie eingeschlossenen Patienten wurde daher frühestens 4,0 Jahre und spätestens 4,67 Jahre nach Randomisierung (Median 4,33 Jahre) der Follow-up-Status erhoben. Als primärer Endpunkt der Follow-up-Studie wurde die Gesamtmortalität definiert, bei dem sekundären, kombinierten Endpunkt handelte es sich um das Auftreten von Tod, Myokardinfarkt oder der Notwendigkeit zu einer operativen Revaskularisierung des Zielgefäßes.

In 98,96% der Fälle (95/96 Patienten) wurden die benötigten Informationen über die Studienteilnehmer erhalten. Während in Hinblick auf Kriterien wie die regelmäßige Medikamenteneinnahme, die NYHA- oder CCS-Stadien, das Auftreten von Thrombosen oder Herzrhythmusstörungen, erneute Rehospitalisierungen auf Grund

kardialer Ursachen, oder hinsichtlich notwendiger nicht-operativer Revaskularisierungen des Zielgefäßes keine Unterschiede zwischen der Tirofiban- und der Placebo-Gruppe nachgewiesen werden konnten, so zeigte sich jedoch im 4-Jahres-Follow-up eine eindeutige Reduktion des primären und des sekundären, kombinierten Endpunktes in der Studiengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Über den gewählten Beobachtungszeitraum von mindestens vier Jahren nach stattgehabter PCI betrug die Gesamtmortalität 10,87% (5/46 Patienten) in der Placebo-Gruppe gegenüber 0,0% (0/50 Patienten) in der Tirofiban-Gruppe ($p = 0,0171$). Der sekundäre, kombinierte Endpunkt trat in 26,08% (12/46) in der Placebo-Gruppe verglichen mit 8,0% (4/50) in der Studiengruppe auf (Hazard ratio [HR] = 3,626; 95% confidence interval [CI]: 1,246 to 8,983; $p = 0,016$). Wie die Analyse der Mortalität und des kombinierten Endpunktes mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode ergab, war die Wirksamkeit von Tirofiban über den gesamten Follow-up-Zeitraum hinweg ohne Abschwächung nachzuweisen.

In der 4-Jahres-Follow-up-Erhebung wurde somit gezeigt, dass die Gabe des GP IIb/IIIa – Rezeptorantagonisten Tirofiban während elektiver perkutaner Koronarinterventionen die postinterventionelle Mortalitätsrate sowie den sekundären kombinierten Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und operativer Revaskularisierung des Zielgefäßes über einen Zeitraum von vier Jahren signifikant senkt.

6 Literaturverzeichnis

- ¹ Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979;301:61-68
- ² The CURE Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502
- ³ The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330:956-961
- ⁴ EPILOG Investigators. Effect of the glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor abciximab with lower heparin dosages on ischemic complications of percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997;336:1689-1696
- ⁵ EPISTENT Investigators. Randomized placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998;352:87-92
- ⁶ The IMPACT II Investigators. Randomized placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention. *Lancet* 1997;349:1422-1428
- ⁷ The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997;96:1445-1453
- ⁸ The CAPTURE Investigators. Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997;349:1429-1435
- ⁹ Lincoff AM, Harrington RA, Califf RM, et al. Management of patients with acute coronary syndromes in the United States by platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: insights from the platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy (PURSUIT) trial. *Circulation* 2000;102:1093-1100

-
- ¹⁰ The ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356:2037-2044
- ¹¹ Topol EJ, Califf RM, Weisman HF, et al., on behalf of the EPIC Investigators. Randomized trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: results at six months. *Lancet* 1994;343:881-886
- ¹² Lincoff AM, Tcheng JE, Califf RM, et al., on behalf of 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. *Circulation* 1999;99:1951-1958
- ¹³ Topol EJ, Mark DB, Lincoff AM, et al., on behalf of the EPISTENT Investigators. Outcomes at one year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicenter randomized trial. *Lancet* 1999;354:2019-2024
- ¹⁴ Anderson KM, Califf RM, Stone GW, et al. Long-term mortality benefit with abciximab in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2059-2065
- ¹⁵ Topol EJ, Lincoff AM, Kereiakes DJ, et al. Multi-year follow-up of abciximab therapy in three randomized, placebo-controlled trials of percutaneous coronary revascularization. *Am J Med* 2002;113:1-6
- ¹⁶ O`Shea JC, Buller CE, Cantor WJ, et al. Long-term efficacy of platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatide in coronary stent intervention. *JAMA* 2002;287:618-21
- ¹⁷ Cook JJ, Bednar B, Lynch JJ et al. Tirofiban (aggrastat). *Cardiovasc Drug Rev* 1999;17:199-224
- ¹⁸ Gibson CM, Goel M, Cohen DJ, et al., on behalf of the RESTORE Investigators. Six-month angiographic and clinical follow-up of patients prospectively randomized to receive either tirofiban or placebo during angioplasty in the RESTORE trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:28-34
- ¹⁹ Moliterno DJ, Yakubov SJ, DiBattiste PM, et al., on behalf of the TARGET Investigators. Outcomes at 6 months for the direct comparison of tirofiban and

abciximab during percutaneous coronary revascularisation with stent placement: the TARGET follow-up study. *Lancet* 2002;360:355-360

²⁰ Valgimigli M, Percoco G, Barbieri D, et al. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty. The ADVANCE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:14-19

²¹ Bonz AW, Lengenfelder B, Strotmann J, et al. Effect of additional temporary glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition on troponin release in elective percutaneous coronary interventions after pretreatment with aspirin and clopidogrel (TOPSTAR trial). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:662-668

²² Herold G.: *Innere Medizin – eine vorlesungsorientierte Darstellung* 2004:173

²³ Herold G.: *Innere Medizin – eine vorlesungsorientierte Darstellung* 2004:197

²⁴ Erdmann, E.: *Klinische Kardiologie*. 5. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg 2000:328

²⁵ Topol EJ, Serruys PW. *Frontiers in Interventional Cardiology*. *Circulation* 1998;98:1802-1820

²⁶ Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ, et al. Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in Stenting Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:319-327

²⁷ EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997;336:1689-1696

²⁸ ERASER Investigators. Acute platelet inhibition with abciximab does not reduce in-stent restenosis (ERASER study). *Circulation* 1999;100:799-806

²⁹ Schühlen H, Kastrati A, Mehilli J, et al. Abciximab and angiographic restenosis after coronary stent placement. Analysis of the angiographic substudy of ISAR-REACT – A double-blind, placebo-controlled, randomized trial evaluating abciximab in patients undergoing elective PCI after pretreatment with a high loading dose of clopidogrel. *Am Heart J* 2006;151:1248-1254

³⁰ Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial

infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 1998;98:734-741

³¹ Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:915-921

³² Moliterno D, Topol E. A direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularization and stent placement: rationale and design of the TARGET study. *Am Heart J* 2000;140:722-726

³³ Topol E, Moliterno D, Herrmann H, et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischaemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001;344:1888-1894

³⁴ Stone GW, Moliterno DJ, Bertrand M, et al. Impact of clinical syndrome acuity on the differential response to 2 glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing coronary stenting. The TARGET Trial. *Circulation* 2002;105:2347-2354

³⁵ Karvouni E, Katriasis DG, Ioannidis JPA. Intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists reduce mortality after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:26-32

³⁶ Lincoff AM, Kereiakes DJ, Mascelli MA, et al. Abciximab suppresses the rise in levels of circulation inflammatory markers following percutaneous coronary revascularization. *Circulation* 2001;104:163-169

³⁷ Tam SH, Sassoli PM, Jordan RE, Nakada MT. Abciximab (ReoPro, chimeric 7E3 Fab) demonstrates equivalent affinity and functional blockade of glycoprotein IIb/IIIa and alpha(v)beta3 integrins. *Circulation* 1998;98:1085-1091

³⁸ Thompson RD, Wakelin MW, Larbi KY, et al. Divergent effects of platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 and β_3 integrin blockade on leukocyte transmigration in vivo. *J Immunol* 2000;165:426-434

³⁹ Bonz AW, Lengenfelder B, Jacobs M, et al. Cytokine response after percutaneous coronary intervention in stable angina: effect of selective glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonism. *Am Heart J* 2003;145:693-699

⁴⁰ Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined. *Eur Heart J* 2000;21:1502-1513

-
- ⁴¹ Ravkilde J, Nissen H, Mickley H, Anderson PE, Thayssen P, Horder M. Cardiac troponin T and CK-MB mass release after visually successful percutaneous transluminal coronary angioplasty in stable angina pectoris. *Am Heart J* 1994;127:13-20
- ⁴² Simoons ML, van den Brand M, Lincoff M, et al. Minimal myocardial damage during coronary intervention is associated with impaired outcome. *Eur Heart J* 1999;20:1112-1119
- ⁴³ Abdelmeguid AE, Topol EJ. The myth of the myocardial “infarctlet” during percutaneous coronary revascularization procedures. *Circulation* 1996;94:3369-3375
- ⁴⁴ Kong TQ, Charles JD, Meyers SN, et al. Prognostic implication of creatine kinase elevation following elective coronary artery interventions. *JAMA* 1997;277:461-466
- ⁴⁵ Willerson JT, Golino P, Eidt J, Campbell WB, Buja LM. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions. Experimental evidence and potential clinical implications. *Circulation* 1989;80:198-205
- ⁴⁶ Gawaz M, Neumann FJ, Ott I, Schiessler A, Schömig A. Platelet function in acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. *Circulation* 1996;93:229-237
- ⁴⁷ Jacobey JA, Taylor WJ, Smith GT, Gorlin R, Harken DE. A new therapeutic approach to coronary artery occlusion. *Am J Cardiol* 1962;9:60-73
- ⁴⁸ Euler DE, Prood CE, Spear JF, Moore EN. The interruption of collateral blood flow to the ischemic myocardium by embolization of a coronary artery with latex : effects on conduction delay and ventricular arrhythmias. *Circ Res* 1981;49:97-108
- ⁴⁹ Marcus E, Katz LN, Pick R, Stamler J. The production of myocardial infarction, chronic coronary insufficiency and chronic heart disease in the dog. *Acta Cardiol* 1958;13:190-198
- ⁵⁰ Pogwizd SM. Focal mechanisms underlying ventricular tachycardia during prolonged ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1994;90:1441-1458
- ⁵¹ Lengenfelder B, Weidemann F, Schwab S, et al. Early diastolic velocity as an important parameter after elective coronary intervention – A Doppler Myocardial Imaging Study. Bisher noch nicht veröffentlichte Ergebnisse.

Danksagung

Danken möchte ich all jenen, die mir auf verschiedene Art und Weise durch ihren persönlichen Beitrag geholfen haben, diese Doktorarbeit erfolgreich fertig zu stellen:

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Voelker, der mir durch das Überlassen des Themas diese Doktorarbeit (in dem von mir gewünschten Fachgebiet) überhaupt erst ermöglicht hat.

Weiterhin danke ich Björn Lengenfelder ganz, ganz herzlich für die gute Unterstützung über die (mittlerweile) einigen Jahre bis zur Abgabe dieser Arbeit; für die sehr hilfreiche Betreuung, das zur Verfügung gestellte Material, für die erfolgten Überstunden, welche zur Besprechung der Studienergebnisse notwendig waren und dafür, dass ich mich bei Fragen und Problemen immer auf ein offenes Ohr und hilfreiche Unterstützung durch ihn verlassen konnte.

Danken möchte ich weiterhin ganz besonders meinen Eltern und Geschwistern, welche durch viel moralische Unterstützung, (fast) immer gute Nerven und durch kontinuierliche Motivation auch in den schwierigeren Phasen dieser Arbeit erheblich bei ihrer Fertigstellung mitgewirkt haben.

In dieser Danksagung letztendlich nicht vergessen werde ich meine Freunde, die mir, sei es durch Rat und fachliche Unterstützung, sei es durch Aufmunterung und gutes Zureden oder schließlich bei der Hilfe mit komplizierten Computerprogrammen und ähnlichen Problemen ebenfalls eine ganz große Hilfe beim Schreiben dieser Doktorarbeit gewesen sind.

Vielen, vielen Dank!

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name	Bös
Vorname	Lena Anna
Geburtsort	Marburg
Staatsangehörigkeit	deutsch

Studium

Okt. 2000 – Sept. 2002	Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg
Okt. 2002 – April 2007	Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Tätigkeit als Assistenzärztin

Seit September 2007	Abteilung für Kardiologie und Angiologie im Klinikum Links der Weser, Bremen
---------------------	--