

Aus der Abteilung für Kardiologie
Medizinische Klinik und Poliklinik
Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, Hamburg
Direktor: Prof. Dr. med. T. Meinertz

Tirofiban - Ein Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonist

Untersuchungen bei Patienten mit instabiler Angina pectoris
und nichttransmuralem Myokardinfarkt in einer randomisierten,
doppelblinden und placebokontrollierten Studie.

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt von

Corinna Natascha Güsmer
aus Hamburg

Hamburg 2000

Angenommen von dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg am: 20. 2. 01

Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität Hamburg

Dekan: Prof. Dr. H.-P. Hechtbeiß

Referent: Prof. Dr. C. A. Nienaber

Korreferent: Prof. Dr. Th. Meinertz

Meinen Eltern und meiner Großmutter
in Liebe und Dankbarkeit gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	1
1.1. Thematik	1
1.2. Hintergrund	1
1.2.1. Pathophysiologie des akuten Koronarsyndromes	1
1.2.2. Standardtherapie	3
1.2.3. Pathophysiologie der Thrombozytenaggregation	4
1.2.4. Wirkstoff.....	6
1.3. Ziel	8
2. Material und Methoden	9
2.1. Studiendesign	9
2.2. Patienten	12
2.3. Messungen und Methoden	15
2.3.1. Klinische Parameter	15
2.3.2. Gerinnungsphysiologische Untersuchungen	15
2.3.3. Plasmaspiegel für Tirofiban	16
2.3.4. Koronarangiographie	17
2.4. Protokoll.....	19
2.5. Statistik	20
3. Ergebnisse	21
3.1. Durchführbarkeit	21
3.2. Auswirkungen von Tirofiban im Vergleich zu Heparin	21
3.2.1. Endpunkte	21
3.2.2. Vitalitätsparameter	23
3.2.3. Untersuchungen und Nachsorge	23
3.2.4. Elektrokardiographie	24
3.2.5. Laboruntersuchungen	25
3.2.6. Plasmaspiegel für Tirofiban	25
3.3. Gerinnungsphysiologische Untersuchungen	26
3.3.1. Partielle Thromboplastinzeit.....	26
3.3.2. Blutungszeit.....	27
3.3.3. ADP-induzierte Plättchenaggregation	27

4. Diskussion.....	28
4.1. Anwendung des GP-IIb/IIIa-Antagonisten Tirofiban	28
4.1.1. Klinische Auswirkungen	28
4.1.2. Gerinnungsparameter.....	29
4.1.3. Untersuchungen und Labor	30
4.2. Sicherheit der antithrombotischen Medikation	31
4.2.1. Blutungen	31
4.2.2. Steuerbarkeit.....	32
4.2.3. Beurteilung der Studiendurchführung	32
4.3. Klinische Bedeutung.....	33
4.3.1. Tirofiban	33
4.3.2. GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten allgemein	34
4.3.3. Synergismus	35
4.3.4. Indikationen und Einsatzmöglichkeiten	35
4.3.5. Ausblick	36
5. Zusammenfassung	37
6. Literaturverzeichnis.....	38
7. Anhang	50
8. Danksagung	59
9. Lebenslauf	60
10. Erklärung	61

1. EINLEITUNG

1.1. Thematik: Anwendung des Fibrinogen-Rezeptorantagonisten Tirofiban bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom

Trotz verbesserten Lebensstandards und des Einsatzes neuer Medikamente sind kardiovaskuläre Erkrankungen in Europa, Nordamerika und weiten Teilen Asiens nach wie vor die Haupttodesursache [9, 11]. Die Entwicklung von Strategien, die eine deutliche Verbesserung bewirken, ist in diesem Zusammenhang von außerordentlich großer Bedeutung.

In den letzten Jahren ließen sich vielversprechende Fortschritte durch die Therapie mit anti-thrombozytären Substanzen [14], wie den Fibrinogenrezeptor-(Glykoprotein-IIb/IIIa)-antagonisten, erzielen. Durch viele Studien konnte die Wirksamkeit für alle dort ansetzenden Substanzklassen (monoklonale Antikörper, niedermolekulare Peptide, Peptidomimetika), die eine Hemmung der gemeinsamen Endstrecke der Plättchenaggregation bewirken, belegt werden [45, 59, 87, 88, 102, 103, 105, 107]. Für die Indikationen „instabile Angina pectoris“ und „nichttransmuraler Myokardinfarkt“ wurden vier große Studien (PRISM [90], PRISM-PLUS [91], PARAGON [89] und PURSUIT [92]) angelegt. Bei den in Hamburg am Universitätsklinikum Eppendorf untersuchten Patienten wurde die Anwendung des Peptidomimetikums Tirofiban bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder nichttransmuralem Myokardinfarkt unter verschiedenen Aspekten geprüft.

1.2. Hintergrund

1.2.1. Pathophysiologie des akuten Koronarsyndromes

Akute koronare Ischämiesyndrome – instabile Angina pectoris, nichttransmuraler Myokardinfarkt und Myokardinfarkt – sind durch Einriss oder Ruptur eines atherosklerösen Plaques in einer Koronararterie verursacht [19, 32, 80]. Das klinische Bild hängt dabei von verschiedenen Faktoren ab, wie Ausmaß und Schwere der Atherosklerose, Thrombustyp, Grad des Arterienverschlusses und der Kollateralversorgung [32].

Pathophysiologisch beginnt die Atherosklerose mit einer Endotheldysfunktion, die multifaktoriell verursacht ist. Als Risikofaktoren beziehungsweise Auslöser gelten verändertes Low-density lipoprotein-(LDL)-Cholesterin, freie Radikale durch Rauchen, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, genetische Veränderungen und infektiöse Mikroorganismen.

Bei mindestens 50 % der Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist der gestörte Fettstoffwechsel die Ursache der Endothelveränderung. Über Einlagerung von Low-density lipoprotein-

Cholesterol, Schaumzellbildung und Lipoproteinoxidation im defekten Endothel kommt es zur Plaquebildung. In dieser Entstehung – und ganz besonders bei Aufbruch der Plaqueoberfläche – findet sich eine Aktivierung von Plättchen mit Bildung wandständiger Thromben [77]. Dabei besteht die Gefahr nicht in der Ruptur eines vulnerablen Plaques an sich, sondern in der thrombotischen Antwort darauf [30]. Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris, die durch plötzlichen Herztod verstarben, konnten post mortem intrakoronare Plättchenaggregate im Abstrom von Gefäßen mit atheromathösem eingerissenen Plaque mit aufgepfropftem Wandthrombus nachgewiesen werden [22]. Eine Ruhe-Angina wird unter anderem oft durch transiente Plättchenaggregate distal der Stenose ausgelöst, die aus komplexen Interaktionen zwischen Thrombozyten und dem Epithel der Koronararterie resultieren und damit die primär obstruierende Läsion verschlechtern [80].

Im Gegensatz zu einem nicht komplett verlegten Gefäßlumen bei der instabilen Angina pectoris, ist eine größere Koronararterie beim Myokardinfarkt passager oder dauerhaft durch einen Thrombus verschlossen. Ob ein transmuraler oder nichttransmuraler Infarkt vorliegt, wird dabei durch das Gebiet der Myokardperfusion beziehungsweise Nekrose bestimmt [61].

Nach Braunwald lässt sich die instabile Angina pectoris in Form eines dynamischen, multifaktoriellen Prozesses als klinisch ernstzunehmend einstufen, da die Entwicklung zu einem tödlichen Myokardinfarkt möglich ist [80]. Ein chronisches Mißverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und –angebot liegt Erkrankungen mit einer myokardialen Ischämie zu Grunde.

Der typische Thoraxschmerz – Angina pectoris genannt – ist das klinisch korrelierende Symptom. Definiert wird die instabile Angina als Crescendo-, Ruhe- oder neuaufgetretene Angina pectoris. Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) können als transiente ST-Streckenhebung oder –senkung mit und ohne T-Inversion auftreten.

Angiographisch zeigt sich bei der instabilen Angina pectoris eine exzentrische, konvexe Stenose, deren Oberfläche unregelmäßig imponiert [2]. Dieses gilt als sensitiv und spezifisch auch für einen nichttransmuralem Myokardinfarkt, der sich definieren lässt als prolongierter Thoraxschmerz mit neuen oder persistierenden ST-Streckenveränderungen im Elektrokardiogramm oder zweifach erhöhter Kreatininkinase (CK) [1]. Noch vor wenigen Jahren lag das gemeinsame Auftreten von Tod, Myokardinfarkt und refraktären Angina pectoris bei Patienten mit instabiler Angina pectoris während der Hospitalisierungsphase bei 40 % [5].



Grafik 1: Makroskopische Ansicht einer Koronararterie mit atherosklerotischen Wandveränderungen, eingesenem Plaque und Thrombusbildung. Quelle: WOS-PLUS-Studie (Fa. Bristol-Myers Squibb)

1.2.2. Standardtherapie

Zum Management der instabilen Angina pectoris gehören - nach Braunwald - Bettruhe, Untersuchungen zum Ausschluss eines Myokardinfarktes sowie die medikamentöse Therapie. Bei Ansprechen der konservativen Behandlung sollte eine Angiographie erst wenige Tage später durchgeführt werden, nachdem eine Stabilisierung der Symptome eingetreten ist. Als Standardmedikamente gelten Nitrate, Betarezeptorenblocker, Calciumantagonisten, Antikoagulantien (Heparin) und Acetylsalicylsäure (ASS) als Thrombozytenaggregationshemmer [80].

Das Augenmerk in der Akutbehandlung liegt im Folgendem auf den beiden zuletztgenannten Substanzgruppen: Im Jahr 1988 konnte in der Behandlung der instabilen Angina pectoris bewiesen werden, dass unter Heparin signifikant seltener refraktäre Schmerzen und in der Kombination mit Acetylsalicylsäure, oder bei beiden Substanzen einzeln, weniger Myokardinfarkte auftreten. Die Kombination ist der Heparin-Monotherapie allerdings nicht überlegen, wobei jedoch mehr Blutungen darunter stattfinden [96].

In einer Metaanalyse zeigt sich die Kombination von Acetylsalicylsäure (Hemmung der Cyclooxygenase) und Heparin gegenüber der Gabe von Acetylsalicylsäure alleine mit 33 % Risikoreduktion für Myokardinfarkt oder Tod bei Patienten mit instabiler Angina pectoris überlegen [66].

Heparin führt indirekt über die Komplexbildung mit AT III zur Hemmung der Thrombinaktivierung. Die Bindung an zahlreiche Proteine ist im wesentlichen verantwortlich für den individuell unterschiedlichen Heparinbedarf durch die Variabilität der Plasmaspiegel. Als unerwünschte Wirkung kann es zu Blutungen, zu einer Antikörperbildung, die eine heparininduzierte Thrombozytopenie bewirken kann, und – bei Langzeittherapie – zur Osteoporose kommen [79].

Nach Beendigung der Heparintherapie muss mit einem Reboundphänomen mit erneutem Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen gerechnet werden [97, 108]. Unter diesem Reboundphänomen versteht man eine erhöhte Thrombinaktivität [39, 110], bedingt durch eine kontinuierliche Thrombinentstehung (Thrombin-Antithrombin III-Komplex), die dann nach Beenden der Antikoagulation eine kurzfristige Hyperkoagulabilität verursacht [38, 50]. Thrombin ist das Schlüsselenzym der plasmatischen Gerinnung und zugleich ein sehr potenter Plättchenstimulator. Nur ein Zehntel der Konzentrationen ist zur Stimulierung der Thrombozyten erforderlich. Diese kleinsten Substratmengen können auch unter der Therapie mit Thrombininhibitoren entstehen [69]. Die übliche Therapiedauer von zwei bis sieben Tagen dürfte für die vollständige Abheilung einer Plaqueruptur zu kurz sein [79], die vermutlich drei bis sechs Monate dauert [18, 19].

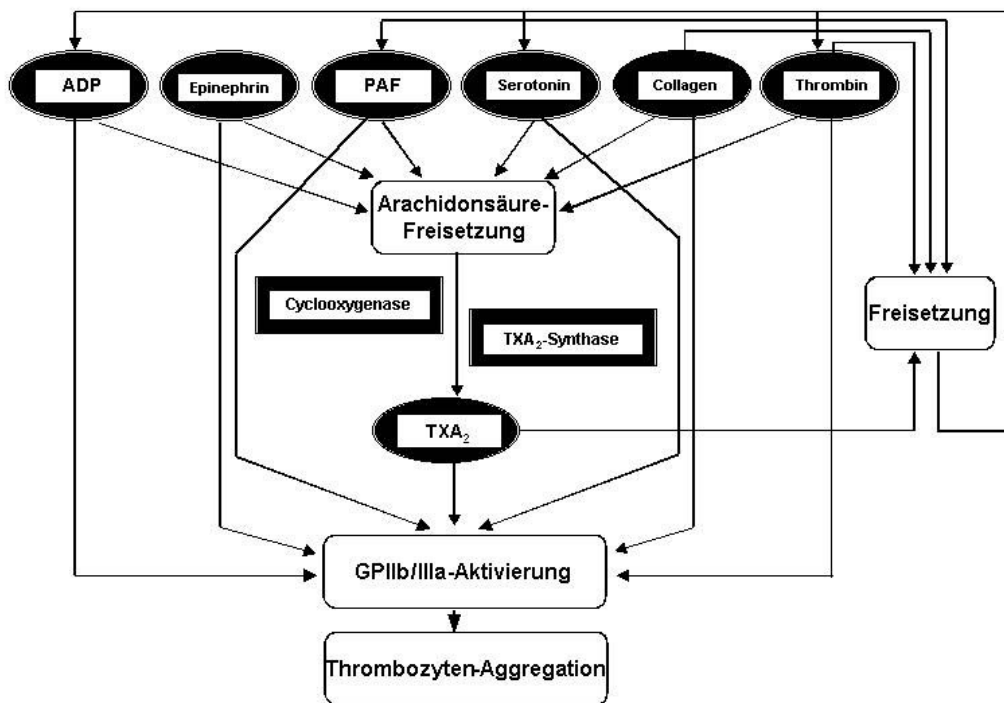
Unter begleitender antithrombozytärer Therapie konnte eine deutliche Abschwächung dieses Reboundphänomens beobachtet werden [79].

Bahnbrechend für den Einsatz von Acetylsalicylsäure bei Patienten mit instabiler Angina pectoris waren Studien Mitte der achtziger Jahre, die eine Risikoreduktion der Mortalität von 51 % aufwiesen [13, 53]. Andere Ansätze der antithrombotischen Therapie sind Hirudin, als direkter Thrombininhibitor, der im Gegensatz zu Heparin ohne den Cofaktor Antithrombin III wirksam ist [64], sowie antithrombozytäre Substanzen wie Thromboxan-Synthetasehemmer [54] und Thromboxan-Rezeptorantagonisten [12, 28], welche aufgrund von unerwünschten Wirkungen nicht eingesetzt werden. Des Weiteren sind Thienopyridine (Ticlopidin, Clopidogrel) als Adenosindiphosphat-Antagonisten zu nennen, die als therapeutische Alternative zu Acetylsalicylsäure [74] oder vor allem in Kombination damit Stent-Thrombosen verhindern können [17, 63]. Neben unfraktioniertem Heparin werden zunehmend mehr niedermolekulare Heparine angewendet [111]. Anders als in der Behandlung von Myokardinfarkten ist der Stellenwert einer Thrombolyse bei instabiler Angina pectoris ebenso wie die Frühangiographie und -intervention bisher noch umstritten [98].

1.2.3. Pathophysiologie der Thrombozytenaggregation

Die Plättchenaggregation spielt eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der instabilen Angina pectoris [27]. Für die Entstehung von Thrombozytenaggregaten sind Fibrinogen, Calciumionen, Thrombin, Adenosindiphosphat und andere Agonisten notwendig, um an der Plättchenmembran Fibrinogenrezeptoren zu exprimieren [6, 57, 71]. Ein aufgebrochener atherosklerotischer Plaque ist höchst thrombogen und exponiert unter anderem durch die Freilegung von Collagen potente Agonisten [4, 26].

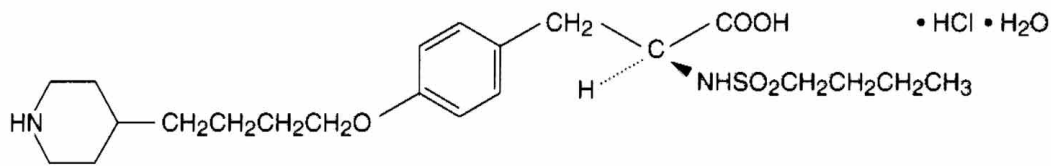
Einige niedermolekulare Agonisten wie zum Beispiel Adenosindiphosphat werden auch selbst von den Thrombozyten sezerniert, mit dem Resultat einer Feedback-Verstärkung der Aktivierung und Aggregation [69]. Die Glykoproteine (GP) IIb und IIIa in der Thrombozytenmembran bilden einen calciumabhängigen Heterodimer-Komplex [31, 46], welcher als Fibrinogenrezeptor auf aktivierten Plättchen wirkt [82]. Die Glykoproteine IIb und IIIa binden außerdem von-Willebrand-Faktor (vWF) [78], Fibronectin und Vitronectin [73], welche aber nur einen untergeordneten Stellenwert haben [82]. Der Glykoprotein-IIb/IIIa-Komplex ist als gemeinsame Endstrecke für alle Agonisten identifiziert [72, 75].



Grafik 2: Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Aktivierung auf der Thrombozytenoberfläche ist die gemeinsame Endstrecke in der Thrombozytenaggregation. TXA_2 = Thromboxan A_2 , PAF = Plättchen-aktivierender Faktor, ADP = Adenosindiphosphat. Quelle: [105]

Die Bindung von adhäsiven Molekülen wie Fibrinogen - ein hexavalenter Ligand - an den Rezeptor bewirkt, dass die Thrombozyten aggregieren [25, 72]. Dafür ist der GP-IIb/IIIa-Rezeptor der einzige und am häufigsten mit ungefähr 50.000 Exemplaren auf der Thrombozytenoberfläche vertreten. Hingegen sind an der Adhäsion mehrere Membranglykoproteine beteiligt [51]. Über die Arg-Gly-Asp(RGD)-Aminosäuresequenz ist die Bindung vermittelt [25, 72, 75]. Das Buchstabenkürzel „RGD“ steht für die Erkennungssequenz. Die durch Fibrinogen vernetzten Thrombozyten bilden ein Gerüst für weitere, sich anlagernde Plättchen, so dass ein Thrombus entstehen kann [52].

1.2.4. Wirkstoff

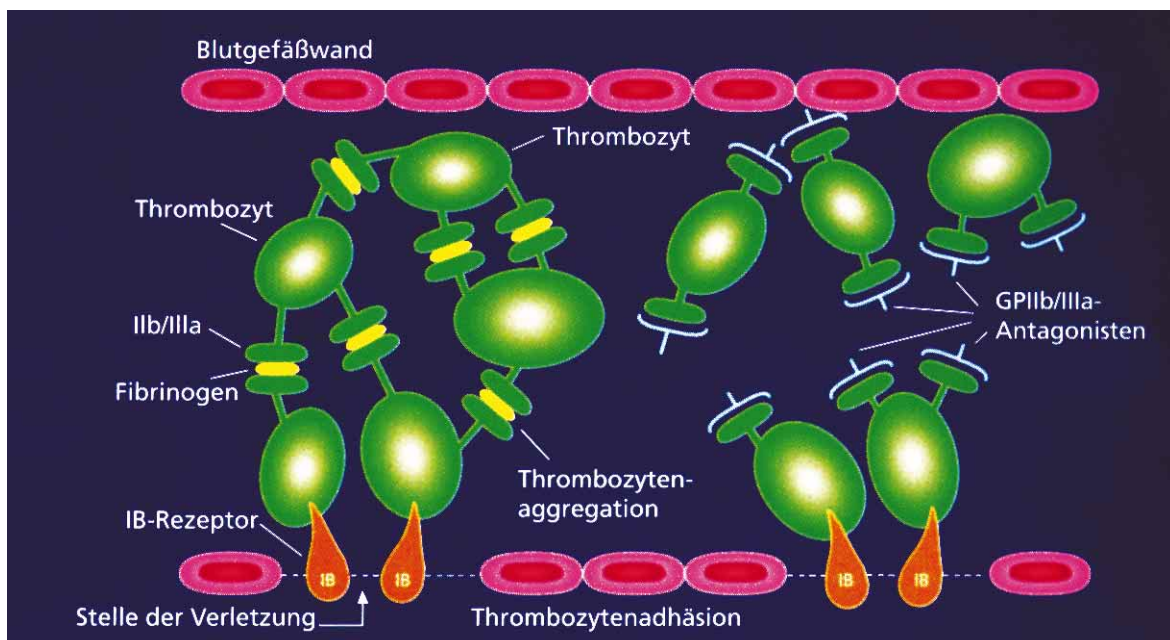


Grafik 3: Strukturformel von Tirofibanhydrochlorid

[L-Thyrosin-N-(butylsulfonyl)-O-[4-(4-piperidinyl)butyl]monohydrochlorid

Quelle: Fa. MSD Sharp & Dohme GmbH

Tirofibanhydrochlorid (Aggrastat[®], Merck, White House Station, N.J., U.S.A.) – im weiteren Text mit Tirofiban abgekürzt – ist ein synthetisch hergestelltes Peptidomimetikum, welches durch die Nachahmung der RGD-Sequenz hochselektiv den Integrinkomplex Glykoprotein IIb/IIIa, der als Fibrinogenrezeptor fungiert, reversibel hemmt. Somit wird eine direkte Thrombozytenaggregationshemmung bewirkt. Im Gegensatz zu anderen antithrombozytären Substanzen wie Acetylsalicylsäure und Ticlopidin setzt die Wirkung sofort ein, was auf eine Verbesserung der bisherigen Therapie bei akuten ischämischen Koronarsyndromen schließen lässt. Wie die Grafik 4 zeigt, ist die Vernetzung von mehreren aktivierten Thrombozyten durch Fibrinogen nicht mehr möglich, wenn die Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptoren durch Tirofiban besetzt sind.



Grafik 4: Interaktionen zwischen Thrombozyten und Fibrinogen

Quelle: Fa. MSD Sharp & Dohme GmbH

Bei dem Thyrosinderivat Tirofiban handelt es sich um ein kleines Molekül mit einem Molekulargewicht von 495 Dalton, das als kristallines, wasserlösliches Pulver vorliegt, welches als Infusion (40 µg/ml in 0,9%iger NaCl-Lösung) bei Raumtemperatur mindestens 48 Stunden stabil ist. Die Applikation erfolgt parenteral und die Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 1,4 und 1,8 Stunden [90]. Voruntersuchungen zeigen, dass Tirofiban eine hochgradige Aggregationshemmung *in vitro* und *in vivo* [70] bewirkt und arterielle Thrombosen im Tierversuch verhindern kann [56]. Auch für andere Substanzen aus der Gruppe der GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten ist der Effekt auf die Plättchenfunktion und die *in vivo* Wirkung bei Tier und Mensch bewiesen [37, 47, 112, 113].

Die Entwicklung von Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten ist in den letzten Jahren sehr rasch fortgeschritten. Zu einem der ersten Wirkstoffe gehören Polypeptide (sogenannte Disintegrine) aus Schlangengift, zum Beispiel Gift der malayischen Viper *Agkistrodon rhodostoma* [113] und der monoklonale Antikörper 7E3, aus dessen Fab-Fragment [37] das mittlerweile ausführlich untersuchte Abciximab [86 - 88] entstanden ist.

Heute gibt es neben diesem noch zwei weitere Gruppen von Glykoprotein-IIb/IIIa-Blockern - die synthetischen, niedermolekularen Peptide, zu denen Eptifibatid [92, 103] zählt, und die synthetischen Peptidomimetika (Nichtpeptide), die auch als Fibane bezeichnet werden, mit parenteralen - Tirofiban [90, 91] und Lamifiban [89, 95] - und oralen [21, 83] Formen. Da Thrombozyten bekanntermaßen eine kardinale Rolle in der Pathophysiologie des akuten Koronarsyndromes einnehmen, erscheint der therapeutische Ansatz an dieser Stelle sinnvoll [35] - wie auch der Einsatz von Tirofiban, einem Medikament, welches als Fibrinogenrezeptorantagonist auf aktivierte Thrombozyten wirkt.

1.3. Ziel

In der Akuttherapie der instabilen Angina pectoris und des nichttransmurales Myokardinfarktes sind neben dem Goldstandard Heparin und Aspirin, die die Mortalität und Morbidität entscheidend beeinflussen konnten, und antianginösen Medikamenten (Nitrate) weitere Optimierungen wünschenswert [44].

Durch neue antithrombozytäre Substanzen, wie zum Beispiel das untersuchte Tirofiban, soll die arterielle Thrombosierung in den Koronararterien verhindert und damit die Symptomatik günstig beeinflusst werden. Die klinische Anwendung von Tirofiban wurde doppelblind und randomisiert - im Rahmen der „Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management (PRISM)“-Studie - an einem kleinen Patientenkollektiv im Vergleich zu Heparin erprobt.

In einer 48stündigen Infusion mit Nachbeobachtungszeitraum sollte unter Überwachung der Patienten mit engmaschigen klinischen, apparativen und Labor-Untersuchungen festgestellt werden, ob das Sicherheitsprofil von Tirofiban und Heparin vergleichbar ist. Die Auswirkung auf die Thrombozytenaktivität wurde in den zwei Gruppen ex vivo mittels Adenosindiphosphat-induzierter Plättchenaggregation gemessen, wobei eine signifikante Hemmung unter Tirofiban erwartet wurde. Während der Infusion mit Tirofiban wurde vergleichend mit Heparin beobachtet, ob bei den Patienten mit akutem Koronarsyndrom das Auftreten von erneuter Angina pectoris, die Entwicklung zu einem Myokardinfarkt sowie die Rate an Todesfällen vermindert werden konnte.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Studiendesign

In die randomisierte und doppelblinde heparinkontrollierte Studie zu Sicherheit und Effektivität des Fibrinogenrezeptorantagonisten Tirofiban bei akutem Koronarsyndrom – instabile Angina pectoris oder nichttransmuralem Myokardinfarkt – wurden 16 Patienten unter folgenden Kriterien mit Zustimmung der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg evaluiert (siehe Anhang 2).

Die Durchführung erfolgte nach den Kriterien der revidierten Deklaration von Helsinki. Eine Versicherung wurde laut § 844 des Bundesgesetzbuches (BGB) abgeschlossen, und die Ergebnisse der Vorstudien beim damaligen Bundesgesundheitsamt (BGA) gemäß § 40, Absatz 1 in 6. Arzneimittelgesetz (AMG) hinterlegt.

Die in der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf behandelten Patienten stellten einen Teil einer international multizentrisch angelegten Studie dar („The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM)“-Studie, [90]). Der Zeitraum der hiesigen Studie erstreckte sich von Juni 1993 bis Januar 1995. Die zeitliche Aufteilung der Studie erfolgte in drei Phasen mit leicht modifizierten Protokollen und Dosierungsvorgaben. Die Wirkung von Tirofiban wurde in einer kontinuierlichen Infusion über 48 Stunden untersucht. Nach ausführlicher Aufklärung über die Diagnose, den zu erwartenden Verlauf der Erkrankung, das Vorhaben, die potentiellen Risiken und den Ablauf der Studie, willigten die Patienten mit einer schriftlichen Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie ein (siehe Anhang 3).

Die Randomisierung erfolgte in zwei Gruppen: In einem doppelblinden Verfahren erhielt das eine Kollektiv eine Medikation mit Tirofiban (Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonist), das andere eine mit Heparin. Bei beiden gehörte die Acetylsalicylsäure-Gabe zur Standardtherapie, falls keine Kontraindikationen dafür vorlagen. In Phase I erfolgte diesbezüglich eine zusätzliche Stratifizierung. Begleitende konventionelle antianginöse Medikamente (Nitrate, Betarezeptorenblocker, Calciumantagonisten) durften verabreicht werden.

Einschlusskriterien waren Patienten über 18 Jahren (und unter 80 Jahren in Phase I und II) mit ischämischen Herzschmerzen auf der Basis einer instabilen Angina pectoris oder eines nichttransmuralem Infarktes. Dieses ist definiert durch verstärkte Angina pectoris mit EKG-Kriterien einer myokardialen Ischämie oder neu aufgetretene Brustschmerzen mit Verdacht auf Myokardischämie von fünf bis sechzig Minuten Dauer, die in Ruhe oder bei minimaler Belastung ausgelöst wurden.

Myokardiale Ischämie war elektrokardiographisch definiert als:

1. neue, anhaltende oder transiente ST-Senkung $\geq 0,1$ mV in zwei benachbarten Ableitungen oder
2. neue, anhaltende oder vorübergehende T-Wellen Inversion in zwei benachbarten Ableitungen oder
3. neue, vorübergehende (< 20 Minuten) ST-Erhöhung $\geq 0,1$ mV in zwei benachbarten Ableitungen.

Die Symptomatik musste innerhalb von 48 Stunden bei Phase I und II und innerhalb von 24 Stunden in Phase III vor Infusionsbeginn aufgetreten sein.

Klinisch war einer der folgenden Befunde für den Nachweis einer zu Grunde liegenden koronaren Herzkrankheit erforderlich: a) während der Stenokardien elektrokardiographische Beweise für eine myokardiale Ischämie oder anamnestischer Hinweis auf einen Myokardinfarkt, b) positiver Belastungstest mit Zeichen einer Myokardischämie oder c) eine Stenose der großen Koronararterien in einem bereits vorliegendem Angiogramm über 50 %.

In Phase I und II konnten weitere Kriterien hinzugezogen werden, wie unter anderem Belastungsbrustschmerz, der sich durch Ruhe und/oder Nitroglycerinspray besserte, Thoraxschmerz innerhalb der letzten vier Wochen mit mindestens fünf und maximal sechzig Minuten Dauer und mehr als zwei Schmerzepisoden pro Tag bei moderater körperlichen Anstrengung innerhalb der letzten zwei Wochen vor Einschluss in die Studie.

Ausschlusskriterien waren schwangere Patientinnen, Stillende oder Frauen im gebärfähigen Alter sowie Patienten mit Hinweis auf einen sich entwickelnden akuten transmuralen Infarkt (neuaufgetretene pathologische Q-Welle oder eine ST-Streckenbewegung $\geq 0,1$ mV in zwei benachbarten Ableitungen über 20 Minuten anhaltend) oder mit Angina pectoris, die sekundär im Rahmen von Hypertonie oder Anämie aufgetreten war. Weitere Ausschlusskriterien waren eine koronare Angioplastie innerhalb von sechs Monaten (nicht in Ph.III) oder ein koronarer Bypass innerhalb der letzten drei Monate/des letzten Monats, Verdacht auf eine Aortendissektion, unkontrollierte schwere Arrhythmien, Heparinunverträglichkeit, -allergie oder heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT), thrombolytische Therapie oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten drei Wochen/der letzten 48 Stunden, Kontraindikationen für eine Antikoagulation (Gerinnungsstörungen, gastrointestinale Blutungen und/oder positiver Hämocult-Test (Ph. III im letzten Jahr), unbehandelter Hypertonus (Hypertonie mit Werten systolisch über 180 mmHg und/oder diastolisch über 105 mmHg), Anamnese für zerebrale Durchblutungsstörungen (Ph.I und II) inklusive Insult, jeder aktive intrakranielle pathologische Prozess, jede zerebrovaskuläre Erkrankung oder transistorisch ischämische Attacke innerhalb des letzten Jahres (Ph. III), kardiopulmonale Reanimation innerhalb der letzten zwei Wochen, schwere Traumen oder aktive peptische Ulzera innerhalb der letzten sechs Monate, größere chirurgische Eingriffe innerhalb der letzten drei Monate/des letzten Monats, Nichtinterpretierbarkeit von ST-Streckenveränderungen im EKG (zum Beispiel: Linksschenkelblock, Präexitationssyndrom), akutes Lungenödem,

schwere Herzinsuffizienz, kardiogener Schock, hämodynamisch signifikante Herzklappenerkrankung, hypertrophe oder restriktive Kardiomyopathie und angeborene Herzfehler.

Ebenfalls zum Ausschluss führten klinisch bedeutsame Systemerkrankungen (unter anderem unkontrollierter Diabetes mellitus/Retinopathie, Nieren-, Lungen-, Leber-, endokrinologische, neurologische oder hämatologische Funktionsstörungen), pathologische Laborwerte (Serum-Kreatinin > 1,6/2,5 mg/dl, Hb < 12 g/dl oder Hkt < 36%, PTT > 1,2 der Norm, Thrombozyten < 150.000 /mm³, GOT oder GPT > 1,5 der Norm (letztere nur bei Ph. III)), andere Studienmedikation innerhalb der letzten vier Wochen und Unfähigkeit zur Einwilligung in die Studie.

Zusätzliche Kriterien waren in Phase I und II Vormedikation mit Fibrinogenrezeptorantagonisten, Ticlopidin, oralen Antikoagulantien, Schmerzmitteln wie nichtsteroidale Antirheumatika (außer Acetylsalicylsäure), Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenmissbrauch, dauerhafter systolischer Blutdruck unter 90 mmHg und Sinustachykardie mit einer Frequenz über 120 /min.

Abbruchkriterien waren Hinweise auf klinisch relevante Blutungen, signifikanten Hämoglobin-Abfall (von 3/2 oder 3,5 g/dl oder Transfusionsbedarf von zwei Erythrozytenkonzentraten, bei Phase III Notwendigkeit zu chirurgischer Intervention), andauernde Thrombozytopenie (< 100.000 /mm³) und sonstige Kontraindikationen gegen Heparin oder Tirofiban. Ein Studienabbruch erfolgte vorzeitig, wenn die Indikation zu einer thrombolytischen Therapie, Angiographie beziehungsweise Revaskularisation der Koronararterien oder intraortalen Ballongegenpulsation bestand sowie bei der Entwicklung zu einem transmuralen Myokardinfarkt. Weitere Abbruchkriterien lagen in Phase III vor, zum Beispiel bei refraktärer Ischämie, hämodynamischer Instabilität, Tod und Rehospitalisierung innerhalb von 30 Tagen ab Infusionsbeginn wegen ischämischer Herzbeschwerden. Zum Abbruchzeitpunkt wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: Klinischer Status, EKG, komplettes Labor - einschließlich Gerinnungsparametern. Eine kontinuierliche Überwachung erfolgte dabei in jedem Fall für die folgenden 24 Stunden.

Anmerkung: Unterteilungen durch Schrägstriche ordnen den Inhalt den entsprechenden Phasen (Ph.) zu, bei Zweiteilung in Phase I und II/Phase III, bei drei in Phase I/Phase II/Phase III.

Die Abkürzung T. steht für Tirofiban und H. für Heparin.

2.2. Patienten

Sechzehn Patienten, zehn Männer und sechs Frauen, mit instabiler Angina pectoris oder nicht-transmuralem Myokardinfarkt, wurden in der Universitätsklinik Eppendorf in Hamburg im Rahmen der Studie behandelt. Das Alter des Patientenkollektives lag zwischen 39 und 79 Jahren mit einem Mittelwert von $63,9 \pm 8,7$ Jahren. Die Darstellung der demographischen Daten wird tabellarisch präsentiert.

Tabelle 1: Demographische Daten

	Tirofiban (n = 10)	Heparin (n = 6)	p-Wert
Phasen (I / II / III)	4 / 3 / 3	1 / 2 / 3	n.s.
Alter (Jahre; X \pm SD)	64,4 \pm 10,4	63,0 \pm 5,7	n.s.
Geschlecht (%)			
Männlich	50	83	n.s.
Weiblich	50	17	n.s.
Gewicht (kg; X \pmSD)			
Männer	66,2 \pm 14,5	88,4 \pm 16,7	0,056
Frauen	68,8 \pm 8,0	61,0 \pm 0	n.s.
Raucher (%)			
Ja	70	83	n.s.
Nein	30	17	n.s.
Vorgeschichte (%)			
Angina pectoris	70	83	n.s.
Myokardinfarkt	50	17	n.s.
Angio / PTCA	40	67	n.s.
Bypassoperation	0	33	n.s.
Hypertonus	30	33	n.s.
HLP	30	83	n.s.
D.m.	0	17	n.s.
Übergewicht / Adipositas	20	50	n.s.
Positive FA	10	33	n.s.
Vormedikation (%)			
Acetylsalicylsäure	80	83	n.s.
Heparin	80	100	n.s.
Nitrate	90	100	n.s.
β - Blocker	40	17	n.s.
Calciumantagonisten	30	50	n.s.

Angio = Koronarangiographie, PTCA = Perkutane transluminale Koronarangioplastie, HLP = Hyperlipoproteinämie, D.m. = Diabetes mellitus, FA = Familienanamnese, ASS = Acetylsalicylsäure. n = Anzahl, X = Mittelwert, SD = Standardabweichung.

Statistisch sind keine Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisbar, das Gewicht der Männer lag aber in der Heparin-Gruppe höher - es ergibt sich ein p-Wert von 0,056.

Tabelle 2: Vor- und Begleitmedikation

Medikamente	Patienten															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
ASS (p.o , i.v.)		✕	✕	✕	✕	✕	■	✕	✕	✕	✕	✕	✕	✕	✕	■
Heparin (i.v., s.c.)		◆	◆	◆	◆	✕	◆	◆	◆	✕		◆	◆	◆	✕	✕
Nitrat (i.v., s.l., p.o.)	◆	✕	✕	✕	✕	✕	✕	✕	✕	✕	✕	✕	✕	✕	✕	✕
Molsidomin			◆		■		✕	■			✕	■		✕		
β - Blocker		✕		✕					✕					✕		◆
Calciumantagonisten	◆	◆	✕			◆	■	✕		✕				✕	◆	✕
Lipidsenker		✕														✕
Herzglykosid			✕													
Diuretikum			◆									✕			✕	
ACE - Hemmer			✕				✕								✕	
Antiarrhythmikum [Ia]			✕													
Elektrolyte								✕		✕						
Glibenclamid						✕										
Insulin (s.c.)						✕										
Steroid	◆					✕										
Antibiotikum	✕															
Sedativa/Hypnotika						■	✕	■		✕						
L - Thyroxin						✕									✕	
Östrogen										✕						
Gichttherapeutika			◆													
H ₂ - Antagonisten		■											✕			
Laxantien		■									■					

Grau unterlegt = HeparinGruppe, weiß = TirofibanGruppe. ◆ = Medikamentengabe vor Studieninfusion, ✕ = begleitend zur Infusion. ■ = beides
 Applikationsformen in Klammern: p.o. = per os, i.v. = intravenös, s.l. = sublingual, s.c. = subcutan. Falls nicht extra vermerkt, ist die Medikation p.o. verabreicht worden.

Anteilig wurden die Patienten folgendermaßen randomisiert: Zehn Patienten erhielten Tirofiban und sechs Patienten bekamen Heparin, davon waren drei nicht mit Acetylsalicylsäure vorbehandelt. Die Patienten mit den Nummern eins bis fünf wurden für Phase I rekrutiert, sechs bis zehn für Phase II und elf bis sechzehn für Phase III. Die Vor- und Begleittherapie ist in Tabelle 2 aufgelistet.

Bei Fehlen jeglicher Ausschlusskriterien erfüllten alle Patienten die Einschlussmodalitäten. Jeder zeigte ischämisch bedingte Herzschmerzen mit Beschwerden im entsprechenden Zeitraum (48/24 Stunden vor Studienbeginn). EKG-Veränderungen mit Zeichen für eine kardiale Ischämie lagen bei 62,5 % der Patienten vor. Die Herzenzyme waren nicht pathologisch, nur in einem Fall war anfangs der CK-Wert ohne signifikanten MB-Anteil (4 %) erhöht. In zwei Fällen kam es zu einem vorzeitigen Abbruch der Infusion, bedingt durch eine Überdosierung (m/63 J./Phase I/Tirofiban/No.4/14. Stunde) und durch einen technischen Defekt (m/61 J./Phase III/Heparin/No.13/41. Stunde).

Tabellarisch sind die nicht-kardialen Vorerkrankungen aufgelistet.

Tabelle 3: Vorerkrankungen

Patienten	Vorerkrankungen
1	Tuberkulose 1947, Larynxödem akut
5	Z.n. Blasenkarzinom, Katarakt
6	Z.n. Hypophysenadenom, Amaurosis
7	Amaurosis
10	Chronische Pyelonephritis
12	Thrombozytopenie, leichte

Grau unterlegt = Patienten der HeparinGruppe, weiss = TirofibanGruppe.

2.3. Messungen und Methoden

Die Patienten wurden hinsichtlich myokardialer Ischämie und möglich auftretender Blutungen engmaschig überwacht.

2.3.1. Klinische Parameter

Zu jedem Zeitpunkt der Studie wurde das erneute Auftreten von Angina pectoris notiert. Die Patienten gaben ihre Beschwerden entsprechend einer Schmerzskala von eins bis drei an (1 = leichter, 2 = mäßiger, 3 = starker Schmerz). Messungen des Blutdruckes nach Riva-Rocci (syst./ diast. mmHg), des Pulses (/min.) und der Temperatur (°C) fanden periodisch während der gesamten Studie statt. Die Beurteilung, ob und in welchem Schweregrad eine Blutung zum Beispiel gastrointestinal, nasal, intracranial aufgetreten war, erfolgte nach klinischen Gesichtspunkten und zunächst mittels Hämocult-Test, Urinstreifentest (Stix) und Labor.

Ein 12-Kanal-Standard-EKG (Ableitungen I - III, aVR, aVL, aVF, V1 - 6) wurde routinemäßig zu bestimmten Untersuchungszeitpunkten, bei Beschwerdeänderung und vorzeitigem Abbruch abgeleitet. Bei der Analyse wurde insbesondere auf Veränderungen der ST-Strecke und vor allem auf Hinweise für einen akuten Infarkt geachtet.

Die Bestimmung der Kreatininkinase mit Isoenzym MB als Herzenzym wurde regelmäßig durchgeführt. Laboruntersuchungen wie Blutbild, Serum- und Urinanalysen wurden, wie aus Tabelle 4 ersichtlich ist, erhoben. Die Einzelauflistung inklusive Normwerten und Einheiten ist dem Anhang 6 zu entnehmen.

2.3.2. Gerinnungsphysiologische Untersuchungen

Alle Gerinnungsanalysen - bis auf die Blutungszeit - wurden im Gerinnungslabor zwecks des Doppelblinddesigns von einem ungeblindeten Arzt durchgeführt (unter anderem die Partielle Thromboplastinzeit).

Die Blutungszeit (BT) wurde nach dem SIMPLATE®-Prinzip bestimmt: Nach Hautdesinfektion wurde mit der am gleichseitigen Arm angelegten Blutdruckmanschette ein Druck von 40 mmHg aufgebaut. 30 bis 60 Sekunden später wurde mit einer sterilen Einfachklinge in einem Schnäpper auf dem Unterarm des Patienten eine Inzision von fünf Millimeter Länge und einem Millimeter Tiefe gesetzt. Gleichzeitig dazu startete man eine Stoppuhr. Das austretende Blut wurde in Intervallen von 30 Sekunden mit Filterpapier aufgenommen, ohne die Wundränder zu berühren. Gemessen wurde die Zeit bis zum Stillstand der Blutung, gerundet auf volle 30 oder 60 Sekunden. Anschließend erfolgte die Abnahme der Druckmanschette. Die Normalwerte waren zwischen zwei Minuten dreissig und neun Minuten dreissig Sekunden zu erwarten. Grenzen des Verfahrens bestanden in der von vornherein verlängerten Blutungszeit bei Thrombozytopenien und nach

Gabe von Medikamenten wie Acetylsalicylsäure. Unterschiede waren möglich durch die Komplexität der primären hämostatischen Mechanismen, der vielfältigen patientenbezogenen Faktoren, wie Alter, Hauttyp und –beschaffenheit, Vaskularität, sowie Temperatur, die die Blutungszeit beeinflussen konnten. (Firma Organon Teknika, Med. Produkte GmbH, Eppelheim, Deutschland). Die Blutungszeit-Extension errechnete sich aus der Blutungszeit zu einem bestimmten Zeitpunkt geteilt durch die Basis-Blutungszeit.

Die Adenosindiphosphat-induzierte Thrombozytenaggregation wurde ermittelt durch die fotometrische Registrierung der induzierten Plättchenaggregation. Die Methode entsprach dem von Born (1962) und O'Brien (1962) beschriebenen Prinzip: Plättchenreiches Plasma wurde mit Hilfe eines Magneten bei 1000 Umdrehungen pro Minute im Strahlengang eines Fotometers gerührt. Nach Zugabe der aggregationsauslösenden Substanz, in diesem Fall fünf Mikromol Adenosindiphosphat, konnte die Trübungsänderung im Plasma fotometrisch gemessen und registriert werden [% Transmission]. Die prozentuale Hemmung wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Hemmung (\%)} = \frac{\text{Transmission tb (\%)} - \text{Transmission tx (\%)}}{\text{Transmission tb (\%)}} \times 100$$

Transmission tb = Ausgangsmesswert, Transmission tx = Verlaufsmesswert

Der Zielwert im Rahmen einer antithrombozytären Therapie sollte in diesem Zusammenhang bei über 70 % Hemmung liegen.

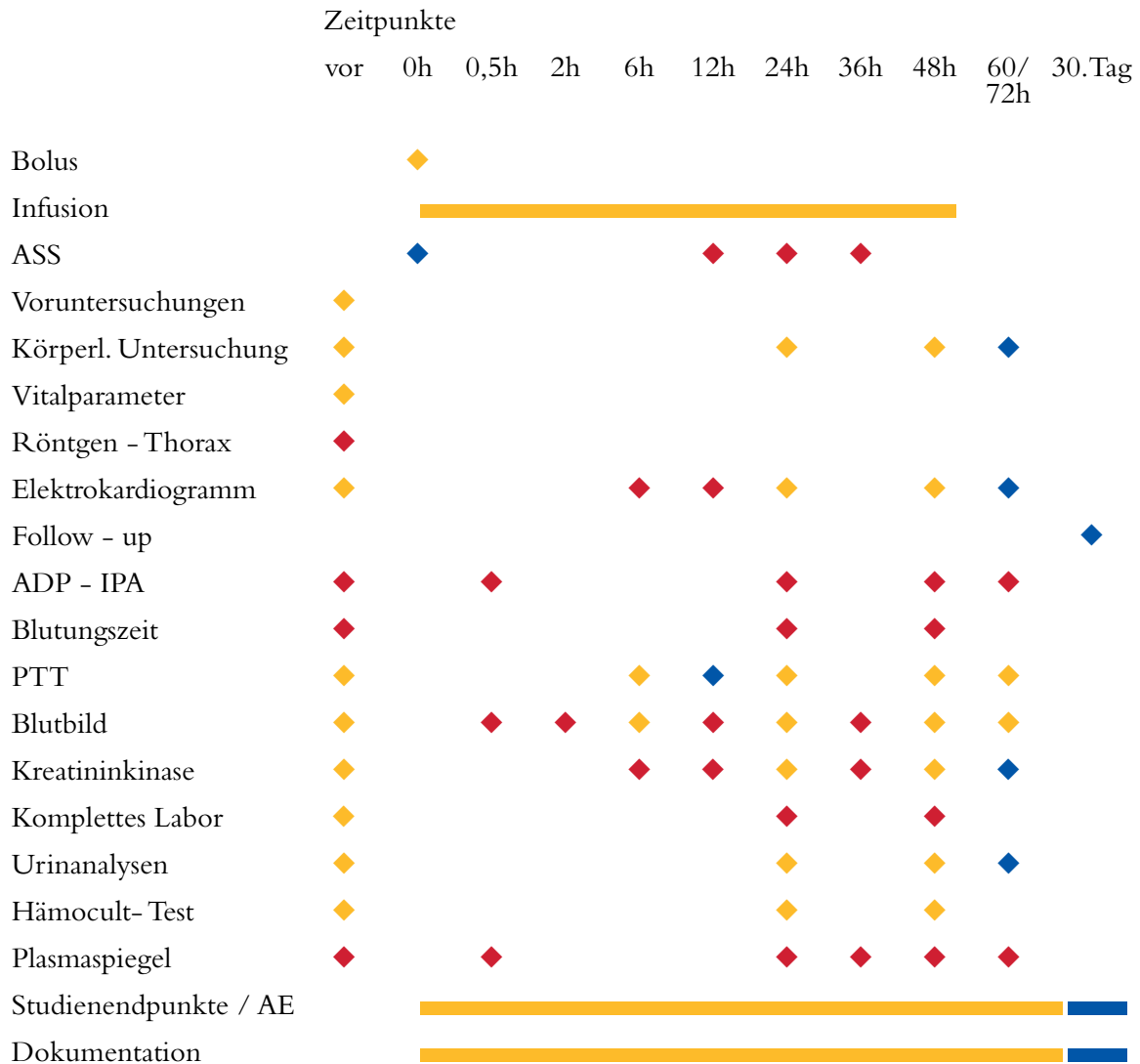
Die oben aufgeführten Gerinnungsanalysen - bis auf die Adenosindiphosphat-induzierte Thrombozytenaggregation - gaben als Globalteste einen Hinweis, an welcher Stelle das Gerinnungssystem gestört war. Zur Überwachung einer Antikoagulantientherapie mit Heparin diente die Partielle Thromboplastinzeit (PTT). Bei der Adenosindiphosphat-induzierte Thrombozytenaggregation handelte es sich dagegen um einen spezifischen Test, mit dem die Thrombozytenfunktion beurteilt werden konnte.

2.3.3. Plasmaspiegel für Tirofiban

Für die Phasen I und II wurde verglichen, wie sich die unterschiedliche Dosierung in vivo widerspiegelte, wozu die Plasmaspiegel für Tirofiban zu unterschiedlichen Zeitpunkten in einem externen Labor bestimmt wurden [ng/ml Tirofiban] (Merck Research Laboratories, Merck & Co., Inc., Westpoint PA 19486, U.S.A. - M.D. F. Sax).

Myokardinfarkt oder Tod, kardialen oder anderen Interventionen, inklusive Operationen oder anderen ungewöhnlichen Ereignissen. Die Durchführung der Studie mit körperlichen und apparativen Untersuchungen sowie den oben aufgeführten Laboruntersuchungen und deren Messzeitpunkte sind schematisch in Tabelle 4 skizziert.

Tabelle 4: Studienprotokoll - Übersicht



◆ = alle Phasen, ◆ = Phase I und II, ◆ = Phase III

ASS = Acetylsalicylsäure. Voruntersuchungen beinhalten Vorgeschichte, Vormedikation, Risikoprofil, Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien. Vitalparameter = Blutdruck, Puls und Temperatur. ADP-IPA = ADP-induzierte Plättchenaggregation. PTT = Partielle Thromboplastinzeit. Komplettes Labor: siehe Anhang 6. Plasmaspiegel für Tirofiban. AE = außergewöhnliche Ereignisse. Dokumentation von Angina pectoris oder sonstigen Beschwerden, Myokardinfarkt, Begleittherapie, Blutungskomplikationen, Angiographie, Intervention und Tod.

2.4. Protokoll

Die Randomisierung, Dosierung und Justierung der parallel laufenden Infusionen wurde von einem ungeblindeten Arzt durchgeführt. Dieser führte auch die Gerinnungsanalysen durch und kontrollierte die Werte. Die Ergebnisse waren den geblindeten Untersuchern während der Studiendauer nicht zugänglich.

Schemata zur gewichtsadaptierten Dosierung, Infusionsraten für Tirofiban und Heparinjustierungen sind als Anlagen (Anhang 4 und 5) beigefügt. Nach sorgfältiger Anamnese und Untersuchung der Patienten, Vorliegen eines Elektrokardiogramms, Röntgen-Thorax-Untersuchung (Ph. I und II) und Laborwerten wurde ein Bolus appliziert, daraufhin eine Dauerinfusion für 48 Stunden angelegt. In den ersten 30 Minuten war eine höhere Dosis, als in den verbleibenden 47,5 Stunden vorgesehen.

Die Einstellung geschah gewichtsadaptiert. Sie ist den Listen im Anhang 5 zu entnehmen. Alle Maßnahmen am Patienten wurden von Untersuchern ausgeführt, die geblindet waren, das heißt, ihnen war nicht bekannt, welcher Patient die Verum- oder Placeboinfusion erhielt. Zur Wahrung des doppelblinden Verfahrens liefen eine Verum- und eine Placeboinfusion - zur genauen Steuerung über Infusomaten - parallel. Die Einteilung erfolgte entweder in Gruppe a) Tirofiban in 0,9%iger Kochsalzlösung plus Placebo (G-5-Lösung) oder Gruppe b) Heparin-Natrium in 5%iger Glucoselösung plus Placebo (NaCl-Lösung). Für den Zeitraum der Infusionen wurde allen Patienten Bettruhe verordnet. Bezüglich der ASS-Vormedikation wurde die Phase I in zwei Untergruppen stratifiziert. Probanden, die mit Acetylsalicylsäure vorbehandelt wurden, erhielten 325 mg ASS innerhalb zwölf Stunden vor Studienbeginn, dann nochmals in der 24. Stunde. Diejenigen ohne Vorbehandlung bekamen 325 mg ASS erstmalig in der 36. Stunde. Über die Fortführung der ASS-Medikation nach der 48. Stunde hatte der behandelnde Arzt zu entscheiden. Die genauen Dosierungsraten sind nachstehend aufgeführt.

a) Tirofiban-Gruppe: In allen Phasen erfolgte eine Placebo-i.v.-Gabe von 5 ml Glucose-5-Lösung vor Infusionsstart.

Phase I : 0,4 µg/kg/min Einführungsdosis für 30 Minuten
 0,1 µg/kg/min Erhaltungsdosis über die nächsten 47,5 Stunden

Phase II: 0,6 µg/kg/min Einführungsdosis für 30 Minuten
 0,15 µg/kg/min Erhaltungsdosis über die nächsten 47,5 Stunden

Phase III: 0,6 µg/kg/min Einführungsdosis für 30 Minuten
 0,15 µg/kg/min Erhaltungsdosis über die nächsten 47,5 Stunden

b) Heparin-Gruppe :

Phasen I - III: i.v.-Bolus 5000 I.E. vor Infusionsbeginn, dann 1000 I.E./h über 48 Stunden.
Korrektur nach der Partiellen Thromboplastinzeit (PTT 1,5 - 2fache der Norm)

2.5. Statistik

Diese Studie von explorativem Charakter lässt auf Grund der geringen Fallzahlen die Anwendung von statistischen Verfahren nur bedingt zu, so dass die Aufarbeitung der Daten größtenteils deskriptiv erfolgte. Die Werte für Körpergewicht, Blutdruck, Gerinnungsparametern und Plasmaspiegeln wurden als Mittelwerte mit Standardabweichung, die übrigen Parameter prozentual, dargestellt. Der exakte Test nach Fisher wurde für die demographischen Daten angewendet - mit Ausnahme der Werte für das Körpergewicht, die im t-Test für unverbundene Stichproben verglichen wurden. Dieser Test wurde auch bei den Ergebnissen (Symptom, Endpunkte, Angiographie, Elektrokardiogramm und allgemeines Labor) benutzt. Mit dem Mann-Whitney-U-Test sind die Gerinnungsparameter (ADP-induzierte Plättchenaggregation und PTT-Werte) überprüft worden.

3. ERGEBNISSE

3.1. Durchführbarkeit

Sechzehn Patienten mit ischämischer Herzsymptomatik konnten in dem Zeitraum von 1993 bis 1995 am Universitätsklinikum Eppendorf in Hamburg in die Studie aufgenommen werden. Zehn (62,5%) wurden in die Tirofibangruppe randomisiert, die anderen sechs (37,5%) in den Heparinarm. Bei zwölf Patienten (75%) lag definitiv eine koronare Herzkrankheit (KHK) vor, zu 68 % mit mehr als zwei Risikofaktoren. In zwei Fällen konnte das Studienprotokoll nicht exakt eingehalten werden. Die Studieninfusion musste in einem Fall wegen einer Überdosierung in der 14. Stunde und in dem anderen Fall auf Grund eines technischen Defektes in der 41. Stunde beendet werden. Auch während der Nachbeobachtung traten bei anhaltender Beschwerdefreiheit keine Nebenwirkungen, insbesondere keine Blutungen auf. Die Adenosindiphosphat-induzierte Plättchenaggregation war bei ersterem, mit Tirofiban behandelten Patienten auf einen Wert von null Prozent Transmission abgefallen, stieg aber innerhalb kurzer Zeit nach Absetzen der Studienmedikation wieder auf Normalniveau an. Auch der Patient im zweiten Kasus mit der Veruminfusion Heparin zeigte während der Nachbeobachtung klinisch und laborchemisch keine pathologischen Auffälligkeiten. Die Daten dieser Patienten sind dennoch nachfolgend mit aufgeführt, da die Resultate der engmaschigen Nachuntersuchungen ebenfalls für die Fragestellung der Studie relevant sind.

3.2. Auswirkungen von Tirofiban im Vergleich zu Heparin

3.2.1. Endpunkte (Angina pectoris, Myokardinfarkt, Tod)

In allen drei Phasen der Studie erlitt weder in der Tirofiban-, noch in der HeparinGruppe ein Patient einen Myokardinfarkt oder verstarb. In folgender Tabelle sind die Angina pectoris-Ereignisse während und nach der Infusionsperiode mit Intensität und Dauer aufgezeigt. Zur Verifizierung und Beurteilung des Schweregrades einer koronaren Herzerkrankung werden die nach der 48. Stunde durchgeführten Angiographien mit Anzahlangabe der betroffenen Koronararterien und Interventionen (PTCA, aorto-koronare Bypass-Operation) dargestellt. Bei einem weiteren Patienten wurde die Indikation zur Operation gestellt, die aber in dem Nachbeobachtungszeitraum der Studie noch nicht ausgeführt wurde. Statistisch ergibt sich bei der niedrigen Fallzahl keine Signifikanz, auffällig häufiger traten allerdings bei der Placebogruppe nach Infusionsstopp erneute Angina pectoris-Anfälle auf. Tendenziell waren diese von stärkerer Intensität und längerer Dauer. Der p-Wert für alle peptanginösen Ereignisse liegt bei 0,1189.

Tabelle 5: Endpunkte und Angiographie

	Tirofiban n (%)	Heparin n (%)
Symptom		
Angina pectoris während	2 (20)	1 (17)
Angina pectoris nach	1 (10)	4 (67)
Myokardinfarkt	0 (0)	0 (0)
Tod	0 (0)	0 (0)
Angina pectoris Intensität		
1	4 (40)	3 (50)
2	2 (20)	3 (50)
3	0 (0)	1 (17)
Angina pectoris Dauer		
bis 10 Min.	2 (20)	4 (67)
bis 1 Std.	4 (40)	0 (0)
über 1 Std.	0 (0)	3 (50)
Angiographie Gefäße		
1	4 (40)	1 (17)
2	2 (20)	1 (17)
3	1 (10)	1 (17)
PTCA	4 (40)	2 (33)
OP	1 (10)	1 (17)

Während und nach - bezogen auf Studieninfusion. Intensität - 1 = leichter, 2 = mäßiger, 3 = starker Angina pectoris-Schmerz. Gefäße 1-3 = Anzahl der stenosierten Koronararterien > 50 %. PTCA = Perkutane transluminale Koronarangioplastie, OP = aorto-koronare Bypassoperation.

3.2.2. Vitalitätsparameter

Die Tabelle 6 gibt für die beiden Behandlungsgruppen die systolischen (RR syst.) und die diastolischen (RR diast.) Blutdruckwerte in mmHg gemittelt mit Standardabweichungen an. Aus den sehr engmaschig überwachten Patienten der Phasen I und II wurden Auszüge der Blutdruckwerte zu den Zeitpunkten vor der Studie, sowie der 24. und 48. Stunde gewählt. Ein Proband aus der Tirofibangruppe hatte überwiegend hypotone Blutdruckwerte, die aber kein Abbruchkriterium darstellten, und drei Patienten (2 Tirofiban/1 Heparin) zeigten hypertone Werte, wobei zwei (1/1) diesbezüglich medikamentös vorbehandelt worden waren. Vier (2/2) andere - bekannte - Hypertoniker wiesen eine gute medikamentöse Einstellung auf.

Die anderen Vitalparameter, wie Puls und Temperatur, lagen bei allen Patienten während der Studie in Normbereichen.

Tabelle 6: Blutdruckwerte

		Tirofiban	Heparin	p-Wert
		X ± SD	X ± SD	
Vorher	RR syst.	129 ± 19	126 ± 23	0,634
	RR diast.	80 ± 11	78 ± 14	0,713
24. Stunde	RR syst.	124 ± 20	130 ± 11	0,368
	RR diast.	69 ± 14	83 ± 5	0,011
48. Stunde	RR syst.	122 ± 16	127 ± 15	0,562
	RR diast.	75 ± 9	82 ± 12	0,220

RR = Blutdruck, syst. = systolisch, diast. = diastolisch. Zeitangaben bezogen auf Studieninfusion.

X = Mittelwert, SD = Standardabweichung. Bei einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$ ist der diastolische Wert zur 24. Stunde statistisch signifikant unterschiedlich, relativiert dadurch, dass die Mittelwerte alle in der Norm liegen und der Blutdruck eine sehr variable Messgröße ist.

3.2.3. Untersuchungen und Nachsorge

Bei der körperlichen Untersuchung vor Studienbeginn wurde neben den pectanginösen Beschwerden ein Fall mit kurzzeitiger Ruhedyspnoe (Ph.III H.) beobachtet. Im Verlauf der Studie traten bis auf zwei Mikrohämaturien keine weiteren Symptome auf.

Bereits vorbestehende Auffälligkeiten im Röntgen-Thorax zeigten sich in zwei Fällen: Bei einer Patientin war eine pleuritische Läsion rechtsseitig nach Tuberkulose sichtbar (Ph.I T.), bei dem anderen Fall konnten Zeichen einer chronischen Stauung nachgewiesen werden (Ph.II T.).

Schwere Blutungskomplikationen traten zu keinem Zeitpunkt auf. Zwei Patienten (Ph.I T. und Ph.II T.) zeigten eine Mikrohämaturie. Ursächlich lag bei der einen Patientin eine chronische Pyelonephritis mit intermittierend auftretender Hämaturie vor.

Andere außergewöhnliche Ereignisse kamen neben den oben beschriebenen zwei vorzeitigen Infusionsabbrüchen nicht vor.

Das Follow-up wurde nach 30 Tagen telefonisch bei den Patienten der Phase III durchgeführt. Bei keinem von ihnen war es zu einer Rehospitalisierung, dem Auftreten eines erneuten akuten Koronarsyndromes, Myokardinfarkt, Tod oder anderen ungewöhnlichen Ereignissen gekommen. Weder kardiale noch andere Intervention, einschließlich Operationen wurden nach der Entlassung durchgeführt. Bei einem Patienten der Untersuchungsreihe (Ph.III T.) war die Indikation zu einer kardialen Bypass-Operation gestellt worden, die aber im Zeitraum von 30 Tagen nach Infusionsbeginn nicht durchgeführt war.

3.2.4. Elektrokardiographie

Abweichungen von der Norm und Veränderungen im Verlauf sind gegliedert nach begleitenden oder nichtvorhandenen pectanginösen Beschwerden in Tabelle 7 aufgeführt. Es kam bei keinem der untersuchten Patienten zur Entwicklung eines transmuralen Myokardinfarktes oder anderen Abbruchkriterien seitens des Elektrokardiogrammes. Zum Ausgangspunkt der Studie traten in der Tirofibangruppe signifikant ($p = 0,0357$) häufiger Stenokardien mit EKG-Veränderungen auf.

Tabelle 7: EKG-Analyse

	Tirofiban ΔEKG	Heparin ΔEKG	p-Wert
	n (%)	n (%)	
Vorher			
+ AP	9 (90)	2 (33)	0,0357
- AP	0 (0)	0 (0)	n.s.
24. Stunde			
+ AP	0 (0)	0 (0)	n.s.
- AP	6 (60)	1 (17)	n.s.
48. Stunde			
+ AP	0 (0)	0 (0)	n.s.
- AP	6 (60)	1 (17)	n.s.

Δ EKG = EKG-Veränderungen im Sinne von signifikanten ST - Streckensenkungen oder -hebungen und/oder T-Inversion. + AP = mit Angina pectoris Beschwerden, -AP = ohne Angina pectoris. Zeitangaben bezogen auf Studieninfusion.

3.2.5. Laboruntersuchungen

In Tabelle 8 sind die pathologischen Laborveränderungen aufgezeigt. Die Referenzwerte lassen sich dem Anhang 6 entnehmen. Zwischen den beiden Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied.

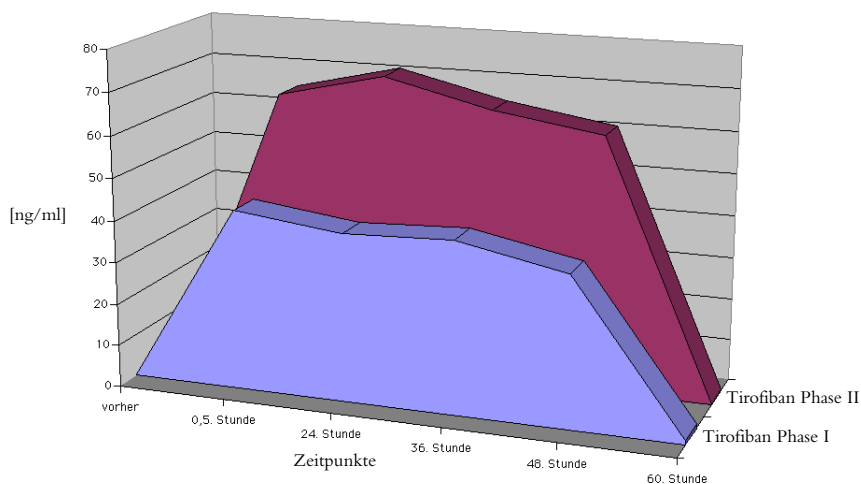
Tabelle 8: Labor

Laborwerte	Tirofiban n (%)	Heparin n (%)
HLP	3 (30)	2 (33)
Transaminasenerhöhung	4 (40)	3 (50)
Anämie	4 (40)	1 (17)
Thrombozytopenie	0 (0)	1 (17)
Mikrohämaturie	2 (20)	0 (0)
CK-Anstieg	1 (10)	0 (0)

HLP = Hyperlipoproteinämie, Transaminasen-Erhöhung um mindestens das Doppelte zum Ausgangswert, Anämie leicht mit minimalen Werten von 10 g/dl, Thrombozytopenie mit Werten oberhalb von 100.000 /mm³, Mikrohämaturie = > 4 Erythrozyten /mm³, CK-Anstieg hier ohne signifikant erhöhten MB-Anteil (< 6 %).

3.2.6. Plasmaspiegel für Tirofiban

Sowohl in Phase I als auch in Phase II zeigten sich konstante Plasmaspiegel für Tirofiban, entsprechend der höheren Dosierung in Phase II im Mittel um das 1,65-fache im Vergleich zu Phase I erhöht.

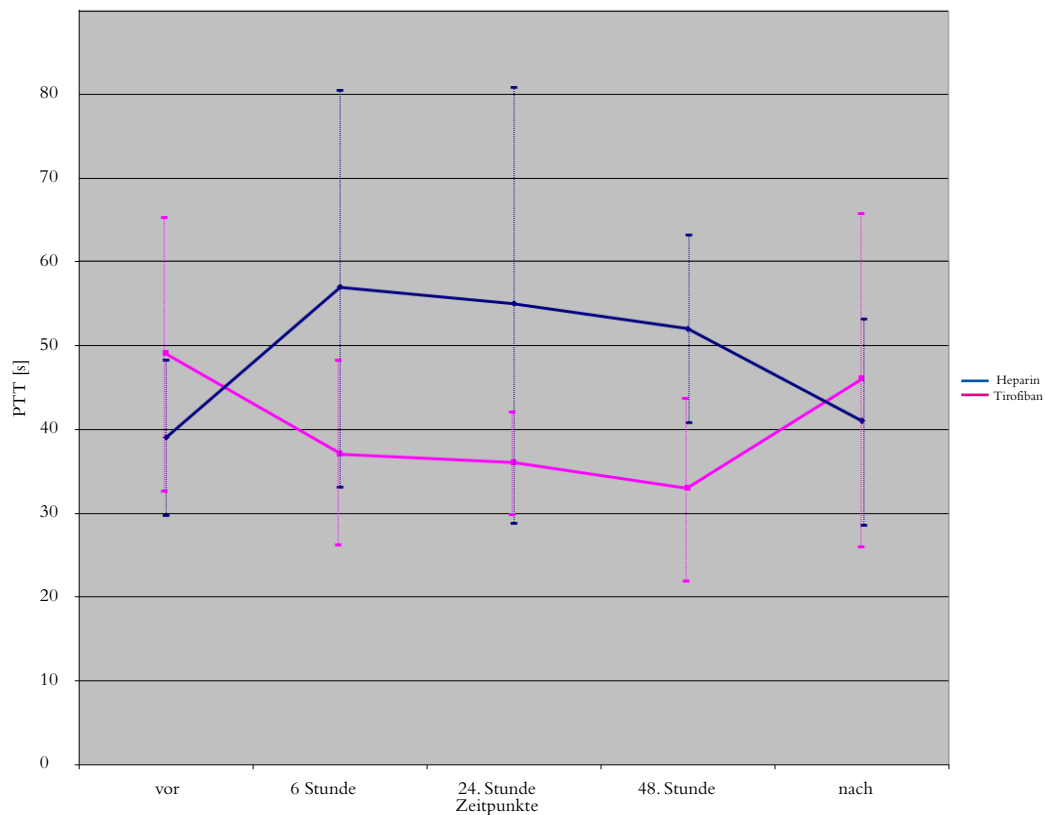


Grafik 6: Plasmaspiegel für Tirofiban

3.3. Gerinnungsphysiologische Untersuchungen

3.3.1. Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

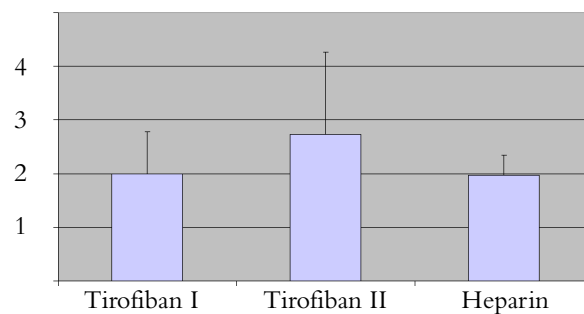
Zur Überwachung der Therapie mit dem Antikoagulans Heparin wurde die Partielle Thromboplastinzeit bestimmt. Entsprechend der Justierung durch den ungeblindeten Untersucher zeigten sich während der Infusion im Schnitt um das Anderthalbfache verlängerte PTT-Werte, wogegen bei den mit Tirofiban behandelten Patienten keine Verlängerungen auftraten. In die Berechnung ging der eine spezifische Fall, bei welchem in Phase I die Medikation vorzeitig abgebrochen wurde, nicht mit ein. Die Ergebnisse vor und nach der Studieninfusion können nicht gruppenbezogen ausgewertet werden, da die Therapie mit Heparin in unterschiedlicher Dosierung auch bei den Patienten, die in der Studie mit Tirofiban behandelt wurden, nach Ermessen des behandelnden Arztes vor und nach der Studieninfusion angewendet wurde.



Grafik 7: Partielle Thromboplastinzeit

3.3.2. Blutungszeit (BT)

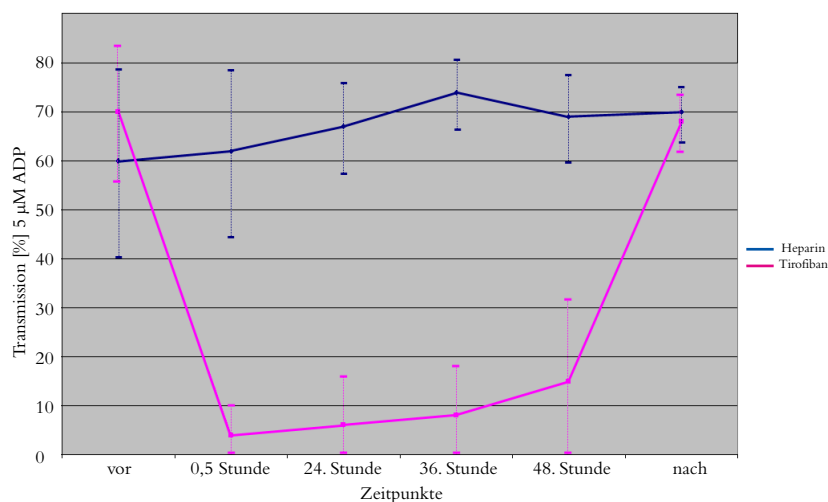
Bei allen Teilnehmern kam es zu einem Anstieg der Blutungszeit. Tendenziell, vor allem in der Phase II Tirofiban, zeigte sich eine stärkere Augmentation in der Tirofibangruppe. Die Blutungszeit-Extension betrug unter Heparin 2,0 und unter Tirofiban im Mittel 2,4.



Grafik 8: Blutungszeit

3.3.3. ADP-induzierte Plättchenaggregation (ADP-IPA)

Mit dieser Messung konnte festgestellt werden, dass Heparin keinen nachweisbar hemmenden Effekt auf die Thrombozytenaggregation hat, da die Werte während der Infusionsphase eher im Mittel höher als die Ausgangswerte lagen. Dagegen traten deutliche Effekte in der Tirofibangruppe auf. Unter der höheren Dosierung in Phase II kam es annähernd zu 100%iger Inhibition der Thrombozytenaggregation, in Phase I zu rund 80%iger Hemmung. Daraus ergibt sich eine Signifikanz mit einem p-Wert von 0,024. In dem einen Fall in Phase I, in dem die Infusion 14 Stunden in der Startdosierung von 0,6 µg/kg/min lief, reduzierte sich der Wert auf 0,8 % Transmission zum Abbruchzeitpunkt, welches einer Inhibition von 98 % entspricht. Schon nach etwas mehr als zwei Stunden kam es annähernd zur Normalisierung (Transmission 45,9 %, Inhibition 9 %).



Grafik 9: ADP-induzierte Plättchenaggregation

4. DISKUSSION

4.1. Anwendung des GP-IIb/IIIa-Antagonisten Tirofiban

Die klinische Studie wurde zum Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit des Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten Tirofiban versus Heparin in der Behandlung von Patienten mit instabiler Angina pectoris oder nichttransmuralem Myokardinfarkt an einem Kollektiv von 16 Erkrankten durchgeführt.

Dabei diente der doppelblinde und randomisierte Versuchsaufbau zur objektiven Beurteilung der Ergebnisse. Die zusätzliche Gabe von 100 mg Acetylsalicylsäure gehörte zum Standard.

An Hand der demographischen Daten waren die beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Beide Medikamente wurden gewichtsadaptiert verabreicht, so dass die Unterschiede in dem Körpergewicht der Männer nicht relevant waren. Alle Patienten litten vor Einschluss in die Studie an Angina pectoris, in der Tirofibangruppe traten aber die klinischen Symptome signifikant häufiger in Kombination mit EKG-Veränderungen auf. Die nach der Infusionsperiode ausgeführten Angiographien demonstrierten eine homogene Verteilung im Ausmaß der zugrunde liegenden koronaren Herzerkrankung.

4.1.1. Klinische Auswirkungen

Während der Infusion über 48 Stunden sowie in der Nachbeobachtung erlitt keiner der Patienten einen Myokardinfarkt oder verstarb. Obwohl sich statistisch keine signifikanten Unterschiede ergeben haben, ist dennoch eine Tendenz in der HeparinGruppe zu häufigeren, längeren und intensiveren Angina pectoris-Anfällen nach Absetzen der Studienmedikation zu verzeichnen gewesen. Die Anzahl der Indikationen zu interventionellen Eingriffen und Bypassoperationen in dem Tirofibankollektiv war identisch mit der Kontrollgruppe.

Die „Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management (PRISM)“-Studie, die insgesamt an 3232 Patienten die Effektivität und Sicherheit von Tirofiban im Vergleich mit Heparin in einer 48stündigen Infusion erforschte, zeigte hingegen eine signifikante Überlegenheit des Tirofibans zum primären kombinierten Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und refraktären Angina pectoris nach Infusionsstopp (3,8 versus 5,9 %, $p = 0,014$). Auch nach 30 Tagen schnitt die Tirofibangruppe positiver ab, wenn auch der Wert nicht mehr signifikant war [90].

Die in Hamburg ermittelten Ergebnisse bestätigen sich im großen Rahmen in der genannten Studie. Im Gegensatz dazu konnte für den Wirkstoff Lamifiban der Therapievorteil gegenüber Heparin in der „Platelet IIb/IIIa Antagonist for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organisation Network (PARAGON)“-Studie zunächst nicht erbracht werden [89].

4.1.2. Gerinnungsparameter

Tirofiban bewirkte einen signifikanten Abfall ($p = 0,024$) der Transmission in der Messung der Adenosindiphosphat-induzierten Plättchenaggregation im Vergleich zum Kontrollkollektiv.

Die Hemmung ist dosisabhängig. Die in den ersten 30 Minuten erhöhte Dosis der Infusion hemmte die Plättchenaggregation um annähernd 100 Prozent. Das entspricht einem sofortigen Wirkungseintritt, wogegen andere antithrombozytäre Substanzen wie das Ticlopidin ihre Funktion erst nach einigen Tagen entfalten [52]. Während der Erhaltungsinfusion wurde der Zielwert von über 70 Prozent Inhibition bei beiden Konzentrationen von Tirofiban erreicht. Die Kontrollen zwölf Stunden nach Infusionsende lagen im normverteilten Bereich, ein Unterschied zur Heparin-Gruppe konnte nicht mehr festgestellt werden.

Im Gegensatz zu der langen Wirkungsdauer durch irreversible Hemmung der Fibrinogenrezeptoren bei dem monoklonalen Antikörper Abciximab [24], weist dieses Ergebnis auf eine kürzere Halbwertszeit des Tirofibans hin, welches eine reversible Bindung an den Rezeptoren bewirkt. Die Auswirkung auf die ex vivo gemessene Adenosindiphosphat-induzierten Plättchenaggregation konnte auch in anderen Studien mit Tirofiban erwiesen werden [20, 90, 93].

Die Blutungszeit war im Vergleich zu Heparin bei höherer Tirofibandosis ausgeprägter verlängert. Dosisabhängig betrug die Extension bei Tirofiban 2,0 unter der niedrigeren Konzentration (von 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ in den ersten 30 Minuten, gefolgt von 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) und 2,8 unter der höheren (mit 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ als Startinfusion und anschließend 0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). In der Heparin-Gruppe lag ein Ergebnis von 2,0 vor. Die Messung stellt einen grob orientierenden Parameter zur Beurteilung des Gerinnungssystems dar, dass von vielen Faktoren beeinflussbar ist, wie zum Beispiel durch die Acetylsalicylsäuremedikation, die jeder Proband erhalten hatte. Zu leicht abweichenden Ergebnissen kam die PRISM-Studie, mit einer Blutungszeitextension von 1,2 für Heparin, 2,1 und 3,6 für entsprechende Tirofibanuntergruppen [90].

Die Partielle Thromboplastinzeit als Kontrollwert einer Antikoagulantientherapie mit Heparin war während der Studieninfusion im Mittel um das Anderthalbfache im Vergleich zu den Ausgangswerten verlängert. Unter Tirofiban kam es zu keiner Anhebung. Ein signifikanter Unterschied zu Heparin zeigte sich allerdings erst in der 48. Stunde, was vermutlich auf Justierungsschwierigkeiten bei drei - mit Heparin therapierten - Patienten zurückzuführen ist.

Die Gesamt-PRISM-Studie weist Ähnliches auf: Auch dort sind größere Schwankungen der Werte, erkennbar an den höheren Standardabweichungen unter Heparin, vorhanden [90]. Die erhöhten Werte vor und nach der Studienmedikation in der Tirofiban-Gruppe sind durch eine Heparinstandardtherapie erklärt.

4.1.3. Untersuchungen und Labor

Über den gesamten Untersuchungszeitraum lagen keine entscheidenden Differenzen der Vitalparameter (Blutdruck, Puls, Temperatur) vor. Die Blutdruckmessungen zur 24. Stunde ergaben für die im Normbereich liegenden diastolischen Werte formal einen signifikanten Unterschied, jedoch wiesen die dazugehörigen systolischen Parameter diese Diskrepanzen nicht auf.

Im Verlauf kam es zu keinem erneuten kombinierten Auftreten von Beschwerden und Elektrokardiogrammveränderungen, die meisten Patienten mit dieser Konstellation zu Beginn der Studie hatten im weiteren pathologisch veränderte Elektrokardiogramme ohne Symptomatik einer Angina pectoris, dabei gab es zwischen den Gruppen keine statistisch signifikanten Abweichungen. In Betracht der ungünstigeren Ausgangssituation für dieses Merkmal in dem Tirofibanarm ist bemerkenswert, dass die Patienten sowohl unter als auch nach der Infusion fast vollständig beschwerdefrei waren – im Gegensatz zu den mit Heparin Behandelten.

Trotz umfangreicher Messungen waren nur wenige Laborparameter – in beiden Kollektiven annähernd gleich – pathologisch verändert. Konstant zu hoch beziehungsweise zu niedrig blieben die Bestimmungen in den Fällen mit Hyperlipoproteinämie, leichtgradiger Anämie und Thrombozytopenie. Der eine erhöhte Kreatininkinasewert (CK 249 U/l, CK-MB 4 %) war nur anfangs zu messen, die Transaminasenerhöhung unter Heparin und Tirofiban erst im Laufe der Infusion, genau wie die leichte Mikrohämaturie unter Tirofiban.

Die Tatsache, dass Transaminasenerhöhungen unter Heparin auftreten können, ist langjährig bekannt. Als weitere unerwünschte Wirkung ist in drei Prozent der Fälle durch Komplexbildung mit Plättchenfaktor 4 eine Antikörperbildung mit nachfolgend sogenannter heparininduzierter Thrombozytopenie möglich [79]. Auch ein aktivierter Glykoproteinrezeptor kann per se immunogen wirken und damit Thrombozytopenien auslösen [34]. Sollte es unter einem Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten zu einer reversiblen Thrombozytopenie gekommen sein, ist eine Reexposition danach zu vermeiden [24]. Allergische Reaktionen durch Antikörperbildung sind in den Klassen eiweißhaltiger Präparate eher zu erwarten als bei den synthetischen Peptidomimetika, zu denen Tirofiban zählt [70]. Bei den in Hamburg behandelten Patienten kam es zu keinem Absinken der Thrombozytenzahlen – dagegen in 1,1 % der Tirofibanprobanden versus 0,4 % beim Kontrollkollektiv in der Gesamt-PRISM-Studie [90].

Zusätzlich interessant ist eine Untersuchung, die bei niedriger Thrombozytenzahl im plättchenreichen Plasma eine reduzierte Wirksamkeit für Abciximab, nicht aber für Eptifibatid und Tirofiban feststellte. Um die verschiedenen Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten zukünftig vergleichen zu können, sollte von gleichen Thrombozytenzahlen im plättchenreichen Plasma ausgegangen werden [48].

Bei den Tirofiban-Patienten zeigten sich dosisabhängige Plasmakonzentrationsspiegel. In der Kombinationstherapie mit Acetylsalicylsäure und Heparin wird die niedrigere Dosis des Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten empfohlen [84].

4.2. Sicherheit der antithrombotischen Medikation

4.2.1. Blutungen

Gravierende Blutungskomplikationen waren bei keinem Patienten zu erkennen, nur bei zwei Probanden unter Tirofiban traten passager Mikrohämaturien auf, wobei in dem einen Kasus eine chronische Pyelonephritis mit intermittierenden Hämaturien vorbestehend war. In der „ReoPro in Acute myocardial infarction and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT)“-Studie traten dagegen vermehrt Blutungen unter der Kombination von Abciximab und hochdosiertem Heparin auf [10]. Die Anzahl an starken Blutungen und der Transfusionsbedarf lagen auch in der „Evaluation of 7E3 for the Prevention of Ischemic Complications (EPIC)“-Studie deutlich höher als in der Vergleichsgruppe [87].

Unter niedrigerer Dosierung der adjuvanten Heparintherapie wie sie in der „Evaluation in PTCA to Improve Long-term Outcome with abciximab GP IIb/IIIa Blockade (EPILOG)“-Studie vorgenommen wurde, zeigte sich keine erhöhte Blutungsneigung [88]. Auch Untersuchungen von Tirofiban in Kombination mit Heparin wiesen keine [93] oder nur leicht vermehrte Blutungskomplikationen auf [91]. Eine genaue Heparinjustierung scheint erforderlich, um in der Kombinationstherapie aus Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten und Heparin die zum Teil verstärkte Blutungsneigung [88, 95] zu verhindern. Neben der gewichtsabhängigen Medikamentenapplikation sind engmaschige Kontrollen der Thrombozyten [24] und des Gerinnungsstatus [52, 88] notwendig. Als Alternative könnten statt des unfraktionierten Heparins auch niedermolekulare Heparine (NMH) zum Einsatz kommen, bei denen die Kontrollen entfallen würden und zusätzlich die Darreichung als Subkutaninjektion einfacher wäre, als die bislang übliche intravenöse Infusion des kürzer wirkenden Heparins. Die Effektivität der niedermolekularen Heparine in gewichtsadaptierter Dosierung bei instabiler Angina pectoris [108] und die Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse bei kombinierter Anwendung mit Acetylsalicylsäure konnten – vor allem in der Frühphase [29] – nachgewiesen werden [3].

Positive Ergebnisse, vor allem eine sehr konstante Hemmung der Plättchenaggregation, erzielte die Kombination aus Enoxaprin und Tirofiban. Dieser Effekt durch niedermolekulare Heparine, zu denen Enoxaprin zählt, ist auf die unterschiedlichen pharmakodynamischen Eigenschaften im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin zurückzuführen [20]. Angesichts der Erfahrungen der schwierig einzustellenden Therapie in der Heparin-Gruppe in Hamburg – trotz Gewichtsadaptierung, vorgegebener Nachjustierung per Bolus (siehe Anhang 4) und routinemäßiger Anwendung mit Gerinnungskontrollen von Heparin in der Klinik – sind entsprechende Fortschritte zur Optimierung der Therapie erstrebenswert. Im Rahmen der GUSTO-I-Studie wurde ebenfalls die individuell sehr variable Wirkung des Heparins festgestellt, so dass der antikoagulatorische Effekt schwer voraussehbar scheint [40].

4.2.2. Steuerbarkeit

In dem Einzelfall der Überdosierung mit Tirofiban zeigte sich ein deutlicher Effekt auf die Adenosindiphosphat-induzierte Plättchenaggregation, klinisch war der Patient während und nach der Infusion beschwerdefrei. Es traten trotz der maximal gehemmten Plättchenaggregation keine unerwünschten Wirkungen, insbesondere keine Blutungen, auf. Die rasche Normalisierung der Transmissionswerte nach Absetzen der Infusion spricht für eine kurze Plasmahalbwertszeit des Tirofibans.

Im Vergleich mit den anderen Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten hat das synthetische Peptid Eptifibatid ähnliche Plasma- und Rezeptor-Halbwertszeiten, wogegen der monoklonale Antikörper Abciximab den Rezeptor irreversibel hemmt, folglich dort eine sehr lange Halbwertszeit hat – bei sehr kurzer Plasmahalbwertszeit.

Bei Blutungen verwundert, dass trotz Thrombozytentransfusion der Effekt von Abciximab anhält – auch über die Überlebenszeit der geblockten Thrombozyten hinaus, was durch einen sogenannten Shift der Substanz auf die Rezeptoren der neuen Thrombozyten erklärt wird [24, 58]. Damit ist dieses Medikament schlecht steuerbar im Gegensatz zu den reversiblen Hemmern der Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptoren, wie Tirofiban, das bei Komplikationen entsprechend oben beschriebenen Falles kurze Zeit nach Infusionsstopp keine Wirkung mehr zeigte. Dadurch ist Tirofiban gut steuerbar und wegen seines sofortigen Wirkungseintrittes für die Akutbehandlung vorteilhaft einsetzbar. Dagegen haben Ticlopidin und Clopidogrel ihren Stellenwert aufgrund der langsamen Wirkungsentfaltung eher in der Sekundärprophylaxe erlangt [17].

Acetylsalicylsäure ist unbestritten wirksam in der Primär- und Sekundärprophylaxe atherosklerotischer Erkrankungen [53], bewirkt aber nur eine inkomplette und indirekte Hemmung der Thrombozytenaggregation über die verminderte Synthese von Thromboxan A₂ [68], welches nur einen von über 90 Agonisten zur Thrombozytenaktivierung darstellt [52]. Durch Inhibition der Cyclooxygenase durch Acetylierung ist die Wirkung ebenfalls langandauernd [44] und schlecht steuerbar [24].

4.2.3. Beurteilung der Studiendurchführung

Kritisch anzumerken ist, dass die Untersuchung der Adenosindiphosphat-induzierten Plättchenaggregation für den klinischen Alltag in der Ausführung zu aufwendig und vom finanziellen Aspekt gesehen zu teuer ist. Da eine große Störanfälligkeit besteht, ist die komplizierte Messung nur von sehr gut geschultem Laborfachpersonal auszuführen. Bei den zugelassenen Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten ist das Monitoring der Plättchenaggregation nicht mehr vorgeschrieben, obwohl im Einzelfall sicherlich noch ein Messwert von Interesse sein könnte.

Die Blutungszeit hat sich als sehr globaler Parameter herausgestellt – die Interpretation der Ergebnisse ist aufgrund der vielen mit beeinflussenden Faktoren schwierig. Der Wert verfügt insgesamt über wenig Aussagefähigkeit.

Aufgrund des explorativen Charakters der Studie ist die Anwendung von statistischen Verfahren eingeschränkt, gewisse Tendenzen lassen sich dennoch erkennen und Einzelbeobachtungen wie im oben beschriebenen Fall geben interessante Hinweise über das neue Medikament.

Obwohl Tirofiban bei den untersuchten Patienten ebenso wie in der PRISM-Studie [90] ohne Begleitheparintherapie keine erhöhte Morbiditäts- und Mortalitätsrate aufwies, musste in der dreiarmig angelegten PRISM-PLUS-Studie [59, 91, 105] der Part mit der Tirofiban-Monotherapie wegen einer erhöhten Mortalität nach sieben Tagen aufgrund einer Zwischenanalyse vorzeitig abgebrochen werden.

Unverständlich erscheint diese Beobachtung trotz möglicher Erklärungsversuche [90] – die Studienpopulationen wären unterschiedlich gewesen, was unter anderem an der höheren Rate an EKG-Veränderungen festgemacht wird – nachdem in der viel größeren PRISM-Studie schon 1616 Patienten erfolgreich mit Tirofiban ohne adjuvante Heparintherapie behandelt worden waren. Das in Deutschland zugelassene Medikament Aggrastat® (Tirofiban) sollte dem zu Folge in Kombination mit Heparin und Acetylsalicylsäure verabreicht werden.

Bei den in Hamburg in die Studie eingeschlossenen Patienten lagen gerade in der Tirofibangruppe mehr EKG-Veränderungen als in dem Kontrollkollektiv vor. Nach der Monotherapie schnitten sie hinsichtlich erneuter Beschwerden aber besser als die Heparinbehandelten ab. Bezogen auf die Mortalität gab es keinen Unterschied, so dass die negativen Erfahrungen, die später in der PRISM-PLUS-Studie gemacht worden sind, von diesem Standpunkt aus nicht zu bestätigen sind.

4.3. Klinische Bedeutung

4.3.1. Tirofiban

Aus den Daten der untersuchten Patienten lässt sich erkennen, dass der Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonist Tirofiban im Vergleich zu Heparin sicher in der Anwendung ist. Der hemmende Effekt von Tirofiban auf die Adenosindiphosphat-induzierte Plättchenaggregation ist eindrucksvoll. Dosisabhängig kann der Transmissionswert, der ein gutes Maß zur Beurteilung der Thrombozytenfunktion ist, bis 100 % zum Ausgangswert gesenkt werden. Das bislang zur Thromboseprophylaxe eingesetzte Heparin ist im Gegensatz zu Tirofiban, dass direkt auf Thrombozyten wirkt, durch indirekte Hemmung der Thrombinentstehung in seiner Wirkung unspezifisch. Trotz ungünstigerer Ausgangssituationen (gleichzeitiges Auftreten von Angina pectoris und EKG-Veränderungen) in der Tirofibangruppe traten weniger kardial bedingte Schmerzen während und nach der Infusion im Vergleich zu der Heparingruppe auf.

Signifikante Unterschiede – bezogen auf Myokardinfarkt und Mortalität – konnten bei der geringen Fallzahl nicht erhoben werden.

Die Effektivität des Fibrinogenrezeptorantagonisten Tirofiban bei den Indikationen instabile Angina pectoris und nichttransmuraler Myokardinfarkt zeigte sich aber in der Gesamt-PRISM-Studie [90] und bei anderen breit angelegten Studien [91, 93]. Im Vergleich zu anderen Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten scheint Tirofiban ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aufzuweisen. Auf Grund der kurzen Halbwertszeit ist Tirofiban – wie in dem Fall der Überdosierung deutlich geworden ist – gut steuerbar und verträglich.

4.3.2. GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten allgemein

Die Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten sind bislang die wirksamsten Substanzen gegen aktivierte Thrombozyten, die bei instabilen Koronarsyndromen kardinal in Entstehung und Unterhaltung thrombotischer und entzündlicher Prozesse sind [24, 89 – 92]. Zweifelsfrei kann Heparin die Progression zu einem Myokardinfarkt oder refraktärer Angina bei Patienten mit instabiler Angina pectoris verhindern [96], vor allem in Verbindung mit Acetylsalicylsäure [66]. Zur weiteren Verbesserung der Prognose durch Verhinderung einer kompletten Thrombosierung eines Koronargefäßes sind die spezifisch auf die Thrombozyten wirkenden Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten eine Alternative oder Ergänzung zu Heparin.

In der antithrombozytären Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen sollte – nach Braunwald – ein optimales Medikament wesentlich arterielle Thrombosierung und Embolisation ohne unangemessene Blutungen oder andere unerwünschte Wirkungen vermeiden [44]. Dieses scheint heutzutage möglich durch eine Kombination aus gewichtsadaptiertem Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, niedrigdosiertem Heparin und Acetylsalicylsäure [7, 84]. Der Nutzen der neuen Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten bei akuten Koronarsyndromen wurde, wie eine Metaanalyse von acht Studien [62] zeigt, belegt.

Da bei instabiler Angina pectoris der Stellenwert einer frühzeitigen Koronarangiographie und Intervention umstritten ist [98] – und sich zum Teil nachteilig auswirkt [106] – wird von einigen Kardiologen eine sogenannte „Passivation“ durch Medikamente – vor allem die Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten – propagiert. Die Plaqueregion in der Arterie soll dahingehend verändert werden, dass sie frei von thrombogenen Bestandteilen ist [36], damit die Läsion nicht weiter aktiv sein kann. Andere fürchten die Komplikationen bei invasiven Techniken und setzen daher zunächst auf das Konzept der „Passivation“ (medikamentösen Gefäßbefriedung) [24]. Auch in Krankenhäusern ohne Katheterlabor wäre der Einsatz der neuen Medikamentengruppe, eventuell schon in der prästationären Versorgung [60], als eine sinnvolle Alternative zu den bisherigen Behandlungsoptionen denkbar.

4.3.3. Synergismus

Ein Synergismus soll durch kombinierte Anwendung unterschiedlicher Substanzklassen [69, 52] wie Thrombolytika, Thrombinbildungsinhibitoren und Thrombozytenaggregationshemmer [79] erreicht werden. Dadurch können unerwünschte Effekte wie die erhöhte lokale Thrombinbildung zu Beginn einer Lyse durch zusätzliche Antikoagulation [104] oder das Rebound-Phänomen unter einer Heparintherapie mit adjuvanter antithrombozytärer Medikation [79, 52] abgeschwächt werden.

Zur Stratifizierung von Patienten mit akuten Koronarsyndromen, die ein hohes Risiko für weitere kardiale Ereignisse inklusive Myokardinfarkt und Tod haben, hat sich der Troponin-T-Test, ein sensitiver Marker für minimale Myokardschäden [43] und Surrogatmarker für Thrombenbildung [42], als geeignet herausgestellt [86]. Diese Hochrisikogruppe profitiert am meisten von der noch recht teuren und nicht nebenwirkungsfreien Medikation mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten [41]. Obwohl die Thrombosierung der Koronargefäße eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der instabilen Angina pectoris und des nicht transmuralen Myokardinfarkt spielt, ist der Stellenwert der Thrombolysen unklar [98, 94]. Denn unter einer thrombolytischen Therapie bei diesen Indikationen gab es in der „Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI IIIB)“-Studie mehr Übergänge zu Myokardinfarkten [98]. Daher eröffnen Ansätze wie Kombinationsbehandlungen mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten neue Möglichkeiten für instabile Angina pectoris Patienten.

4.3.4. Indikationen und Einsatzmöglichkeiten

Bei transmuralen Myokardinfarkten zeichnet sich der Trend ab Fibrinolyse in halbiertem Dosierung und Thrombozytenaggregationshemmer (Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten) mit adjuvant niedrigdosiertem Heparin zu kombinieren [15, 35, 49, 65, 99]. Mit dieser pharmakologischen Therapie kann schnell eine Myokardreperfusion bei geringer Blutungsrate erreicht werden [81], wogegen es zu vermehrten Blutungskomplikationen bei nichtreduzierter Dosis gekommen ist [67].

Neben der Indikation für instabile Angina pectoris und nichttransmuralem Myokardinfarkt wie in vorliegender Arbeit untersucht, kann die neue Medikamentengruppe adjuvant bei kardialen Interventionen eingesetzt werden. Ein Abweichen von dem entweder konservativ medikamentösen oder interventionell mechanischen Vorgehen bei akutem Koronarsyndrom ist damit möglich, so dass stattdessen das Ziel der Reperfusion in einer Verknüpfung erreicht wird [81]. Tirofiban konnte kurzfristig nach Koronarintervention eine signifikante Risikoreduktion bewirken [93] - der Langzeiteffekt ist allerdings noch nicht bewiesen. Zu beachten ist, dass auch eine Koronarangiographie mit Plaquerupturen assoziiert ist, und es gerade während Angioplastien zur Plättchenaggregation kommt [33].

Mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten können Reokklusionen während und nach Koronarangioplastien einschließlich Stentimplantationen [23] vermieden werden [8, 10, 16, 85].

Diverse oral applizierbare Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten sind zur Zeit noch in klinischer Prüfung oder schon in den Vereinigten Staaten zugelassen [21, 83, 105, 109], ihre Einsatzmöglichkeiten sind umstritten, denn die Patienten würden medikamentös in einen ähnlichen Zustand wie bei der autosomal-rezessiv vererbten Glanzmann-Thrombasthenie versetzt. Ob dieses Risiko in der langfristigen Behandlung gerechtfertigt sein wird, bleibt abzuwarten.

Zudem scheint die Pathophysiologie der Thrombusentstehung komplexer, als bislang angenommen. Nicht nur der Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor allein, sondern unter anderem auch die intrazelluläre Signalvermittlung in den Thrombozyten sind entscheidend für die Plättchenaggregation, wie ein Fall in Japan demonstriert, bei dem dort ein Defekt vorliegt und das Krankheitsbild dem Phänotyp einer Glanzmann-Thrombasthenie gleicht [100].

4.3.5. Ausblick

Ergänzende neue Ansatzpunkte zu der vielversprechenden Therapie mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten [76] könnte die Beeinflussung der Rezeptorexpression [55] medikamentös durch Angiotensin-converting enzyme-(ACE)-Hemmer sein. Eine Reduktion der Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptoren von 30 % wurde an einem kleinen Kollektiv von 25 Probanden nachgewiesen [114]. Sollte sich dieses in größeren Populationen bestätigen, ist damit vielleicht in der Kombinationsbehandlung der Fibrinogenrezeptorantagonist geringer zu dosieren.

Abschließend ist zu sagen, dass die Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, zu denen Tirofiban zählt, sowohl bei perkutanen koronaren Interventionen als auch bei akuten Koronarsyndromen in Kombination mit Acetylsalicylsäure das Risiko für einen Myokardinfarkt oder Tod insgesamt um 21 % reduzieren können (Metaanalyse von zehn placebokontrollierten Studien). Wenn die Dosierung der adjuvanten Heparintherapie beachtet wird, treten Blutungen nicht vermehrt auf. Mit den Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten ist im Fall einer erforderlichen Thrombozytenhemmung die Ära der Monotherapie mit Acetylsalicylsäure beendet [101]. Die klinische Anwendung wird derzeit weiter in einer prospektiv-randomisierten Studie (GUSTO IV) untersucht. Es ist zu erwarten, dass die Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten beim akuten Koronarsyndrom in Zukunft zur Standardtherapie gehören werden [7].

5. ZUSAMMENFASSUNG

Thrombozyten haben in der Pathophysiologie akuter Koronarsyndrome einen kardinalen Stellenwert. Dieses stimulierte in den letzten Jahren die Entwicklung von neuen Medikamenten - den Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten - um eine Optimierung in der Therapie des akuten Koronarsyndromes zu erzielen. Der Wirkstoff Tirofiban, ein niedermolekulares, synthetisches Peptidomimetikum aus dieser Substanzklasse, wurde bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder nichttransmuralem Myokardinfarkt angewendet.

Doppelblind, randomisiert und placebokontrolliert war die Untersuchung angelegt. In zwei Gruppen wurden 16 Patienten ($63,9 \pm 8,7$ Jahre, 10 Männer, 6 Frauen) eingeschlossen. Parenteral erhielt die Verumgruppe Tirofiban, das Placebokollektiv Heparin (1,5 - 2fach erhöhte PTT) - zusätzlich war eine konventionelle Medikation möglich. Die Gabe von 100 mg Acetylsalicylsäure gehörte zum Standard. Die Tirofibanapplikation erfolgte in zwei Dosierungsstufen: 0,4/0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Einführungsdosis für 30 Minuten, dann 0,1/0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Erhaltungsdosis für die nächsten 47,5 Stunden. Unter Überwachung bis zur 60./72. Stunde wurden engmaschige Untersuchungen (Klinischer Status, EKG, Labor inklusive Gerinnungsuntersuchungen) und ein Follow-up nach 30 Tagen bei einem Part (keine Ereignisse) durchgeführt.

Während des Beobachtungszeitraumes erlitt kein Patient einen Myokardinfarkt oder eine Komplikation mit Todesfolge. Die Anzahl der Interventionen (PTCA, Bypassoperation) war bei ähnlichen angiographischen Daten in beiden Gruppen gleich. Statistisch ergab sich bei der geringen Fallzahl keine Signifikanz, auffällig häufiger traten aber in der Placebogruppe nach Infusionsstopp erneute Angina pectoris-Anfälle (67 % versus 10 %) auf, die tendenziell von stärkerer Intensität und längerer Dauer waren. Die potentiell möglichen Nebenwirkungen (Blutungen, allergische Reaktionen, Thrombozytopenien) wurden bei der gewichtsadaptierten Dosierung von Tirofiban nicht verzeichnet. Bei zwei Patienten konnte das Studienprotokoll - wegen eines technischen Defektes und einer Überdosierung - nicht planmäßig durchgeführt werden. In letzterem Fall zeigte sich eine gute Steuerbarkeit des kurz wirksamen Tirofibans. Unerwünschte Wirkungen oder erneute Beschwerden traten bei keinem Patienten auf. Das Sicherheitsprofil von Tirofiban scheint mit dem des Heparins vergleichbar.

Mit Messung der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation konnte ex vivo eine dosisabhängige Hemmung - Inhibition bis 100 % möglich - signifikant ($p = 0,024$) zum Heparin nachgewiesen werden. Die Untersuchung veranschaulichte außerdem, dass die Wirkung des Fibrinogenrezeptorantagonisten Tirofiban sofort (innerhalb von Minuten) einsetzt.

Die spezifische antithrombozytäre Wirkung des hochselektiven GP-IIb/IIIa-Antagonisten Tirofiban und sein klinischer Effekt konnten an Hand der Untersuchung an einem kleinen Kollektiv als optimierende Ergänzung zur Standardtherapie exemplarisch gezeigt werden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ambrose JA, Hjendahl-Monsen CE, Borricco S, Gorlin R, Fuster V (1988) Angiographic demonstration of a common link between unstable angina pectoris and non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 61:244-247
2. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, Eng A, Riccio A, Gorlin R, Fuster V (1986) Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 7:472-8
3. Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, Rush J, Premmereur J, Braunwald E, for the TIMI 11B and ESSENCE Investigators (1999) Assessment of the treatment effect of enoxaprin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 100:1602-1608
4. Badimon L, Badimon JJ, Turitto VT, Vallabhajosula S, Fuster V (1988) Platelet thrombus formation on collagen type I. A model of deep vessel injury. Influence of blood rheology, von Willebrand factor, and blood coagulation. *Circulation* 78:1431-1442
5. Bar FW, Verheugt FW, Col J, Materne P, Monassier JP, Geslin PG, Metzger J, Raynaud, Foucault J, deZwaan C (1992) Thrombolysis in patients with unstable angina improves the angiographic but not the clinical outcome. Results of UNASEM, a multicenter, randomized, placebo-controlled, clinical trial with anistreplase. *Circulation* 86:131-137
6. Bennett JS, Vilaire G (1979) Exposure of platelet fibrinogen receptors by ADP and epinephrine. *J Clin Invest* 64:1393
7. Bode C, Rave M, Peter K (2000) GP-IIb/IIIa-Antagonisten bei akuten koronarem Syndrom. In: Hach-Wunderle V, Neuhaus K-L (Hrsg) *Gerinnungsaktive Therapie beim akuten Koronarsyndrom*. Springer, Berlin Heidelberg, S 48-51
8. Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML (1999) Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation* 100(20):2045-8
9. Braunwald E (1997) Shattuck lecture - cardiovascular medicine at the turn of millenium: triumphs, concerns, and oppurtunities. *N Engl J Med* 337:1360-9

10. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JEB, Katz S, Topol EJ, on behalf of the ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators (1998) Randomized, placebocontrolled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation* 98:734-741
11. Breslow JL (1997) Cardiovascular disease burden increases, NIH funding decreases. *Nat Med* 3:600-1
12. Brittain RT, Boutal L, Carter MC, Coleman RA, Collington EW, Greisow HP, Hallet P, Hornberg EJ, Humphrey PP, Jack D (1985) AH23848: a thromboxane receptor blocking drug that can clarify the pathophysiologic role of thromboxane A₂. *Circulation* 72:1208
13. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggati GM, Holder DA, Jablonsky G, Kostuk WJ, Melendez LJ, Myers MG, Sackett DL, Sealey BJ, Tanser PH (1985) Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. *N Engl J Med* 313:1369-75
14. Califf RM (1999) Clinical trials: how to explore to evidence-based practice. 72nd Scientific sessions of the American Heart Association
15. Cannon CP (1999) Combination therapy for acute myocardial infarction: glycoprotein IIb/IIIa inhibitors plus thrombolysis. *Clin Cardiol* 22(8 Suppl): IV37-43
16. Cannon CP (1999) Incorporating platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in critical pathways: unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol* 22(8 Suppl):IV30-6
17. CAPRIE Investigators (1996) A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 348:1329-1339
18. Chesebro JH (1999) Initial evaluation and management. 72nd. Scientific sessions of the American Heart Association
19. Chesebro JH, Fuster V (1992) Thrombosis in unstable angina. *N Engl J Med* 327:192-94
20. Cohen M, Theroux P, Weber S, Laramée P, Huynh T, Borzak S, Diodati JG, Squire IB, Deckelbaum LI, Thornton AR, Harris KE, Sax FL, Lo MW, White HD (1999) Combination therapy with tirofiban and enoxaparin in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 71:273-81

21. Cook JJ, Sitko GR, Holahan MA, Stranieri MT, Glass JD, Askew BC, McIntyre CJ, Claremon DA, Baldwin JJ, Hartman GD, Gould RJ, Lynch JJ Jr (1997) Nonpeptide glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. 15. Antithrombotic efficacy of L-738, 167, a long-acting GP IIb/IIIa antagonist, correlates with inhibition of adenosine diphosphate-induced platelet aggregation but not with bleeding time prolongation. *J Pharmacol Exp Ther* 281(2):677-89
22. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangaptner JR (1986) Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation* 73(3):418-427
23. De Servi S, Repetto S, Klugman S, Bossi I, Colombo A, Piva R, Giommi L, Bartorelli A, Fontanelli A, Mariani G, Klersy C (1999) Stent thrombosis: incidence and related factors in the R.I.S.E. Registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 46(1):13-8
24. DER ARZNEIMITTELBRIEF (1999) Neue Thrombozytenfunktionshemmer - „Superaspirine“. *AMB* 33(5):33-37
25. D'Souza SE, Ginsberg MH, Burke TA, Plow EF (1990) The ligand binding site of the platelet integrin receptor GP IIb/IIIa is proximal to the second calcium binding domain of its a subunit. *J Biol Chem* 265:3440-46
26. Fernandez-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E, Fuster V, Meyer B, Mailhac A, Weng D, Shah PK, Badimon L (1994) Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 23:1562-1569
27. Fitzgerald DJ, Roy L, Catella F, Fitzgerald GA (1986) Platelet activation in unstable coronary disease. *N Engl J Med* 315:983-9
28. FitzGerald GA, Maas RL, Stein R, Oates JA, Roberts LJ (1981) Intravenous prostacyclin in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 95:319
29. Fragmin and Fast Revascularization during In-Stability in Coronary artery disease (FRISC II) Investigators (1999) Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomized multicentre study. *Lancet* 354:701-707
30. Frøbert O, Jørgensen CS, Falk E (1998) Plaque rupture: pathological and anatomical considerations. In: Topol EJ (ed), *Acute Coronary Syndromes*. Marcel Dekker, Inc New York Basel Hong Kong, pp 21-40

31. Fujimura K, Philips DR (1983) Calcium cation regulation of glycoprotein IIb/IIIa complex formation in platelet plasma membranes. *J Biol Chem* 258:10247
32. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH (1992) The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 326:242-50
33. Gasperetti C, Gonias S, Gimple L, Powers E (1993) Platelet activation during coronary angioplasty in humans. *Circulation* 88:2728-2734
34. Gawaz M, Ruf A, Neumann F-J, Pogatsa-Murray G, Dickfeld T, Zohlnhöfer D, Schömig A (1998) Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonism on platelet membrane glycoproteins after coronary stent placement. *Thromb Haemost* 80:994-1001
35. Gibler WB, Wilcox RG, Bode C, Castaigne AD, Delooz H, Elich D, Fox KA, Kereiakes DJ, Rupprecht H, Topol EJ (1998) Prospective use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockers in the emergency department setting. *Eur J Emerg Med* 391-402
36. Gold HK (1989) Thrombolysis in patients with unstable angina. In: Julian DG, Kübler W, Norris RM, Swan HJC, Collen D, Verstraete M (ed) *Thrombolysis in cardiovascular disease*. Marcel Dekker, Inc. Basel New York, pp 325-333
37. Gold HK, Gimple LW, Yasuda T, Leinbach RC, Werner W, Holt R, Jordan R, Berger H, Collen D, Coller BS (1990) Pharmacodynamic study of F(ab)₂ fragments of murine monoclonal antibody 7E3 directed against human platelet glycoprotein IIb/IIIa in patients with unstable angina pectoris. *J Clin Invest* 86:651-659
38. Gold HK, Torres FW, Garabedian HD, Werner W, Jang IK, Khan A, Hagstrom JN, Yasuda T, Leinbach RC, Newell JB, et al (1993) Evidence for a rebound coagulation phenomenon after cessation of a 4-hour infusion of a specific thrombin inhibitor in patients with unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 21(5):1039-47
39. Granger CB, Miller JM, Bovill EG, Gruber A, Tracy RP, Krucoff MW, Green C, Berrios E, Harrington RA, Ohman EM, et al (1995) Rebound increase in thrombin generation and activity after cessation of intravenous heparin in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 91(7):1929-35
40. GUSTO Investigators (1993) An International randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 329:673-682

41. Hamm CW (1999) Risk stratifying acute coronary syndromes: gradient of risk and benefit. *Am Heart J* 138(1 Pt 2):S6-11
42. Hamm CW, Heeschen Ch, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, Rutsch W, Berger J, Kootstra J, Simoons ML, for the CAPTURE study investigators (1999) Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med* 340:1623-9
43. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, Goldmann B, Katus HA (1992) The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 327:146-50
44. Handin R, Loscalco J (1988) Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis, and cardiovascular disease. In: Braunwald E (ed) *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 3. Ed. WB Saunders company, Philadelphia London Toronto Montreal Sydney Tokyo, pp1775-81
45. Harrington RA (1997) Design and methodology of the PURSUIT trial: evaluating eptifibatid for acute ischemic coronary syndromes. Platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy. *Am J Cardiol* 80:34B-38B
46. Jennings LK, Philips DR (1982) Purification of glycoproteins IIb and IIIa from human platelet plasma membranes and characterization of a calcium dependent glycoprotein IIb/IIIa complex. *J Biol Chem* 257:10458
47. Katada J, Takiguchi Y, Muramatsu M, Fujiyoshi T, Uno I (1997) The in vitro and in vivo pharmacological profiles of platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist NL-9403. *Thromb Res* 88(1):27-40
48. Kereiakes DJ, Broderick TM, Roth EM, Whang D, Mueller M, Lacock P, Anderson LC, Howard W, Blanck C, Schneider J, Abbottsmith CA (2000) High platelet count in platelet-rich plasma reduces measured platelet inhibition by abciximab but not tirofiban nor eptifibatid glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists. *J Thromb Thrombolysis* 9(2):149-55
49. Kleiman NS, Ohman EM, Califf RM, George BS, Kereiakes D, Aguirre FV, Weisman H, Schaible T, Topol EJ (1993) Profound inhibition of platelet aggregation with monoclonal antibody 7E3 Fab after thrombolytic therapy. Results of the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) 8 Pilot Study. *J Am Coll Cardiol* 22(2):381-9

50. Kontny F (1997) Reaction of the coagulation system: rationale for long-term antithrombotic treatment. *Am J Cardiol* 80(5A):55E-60E
51. Lekovits J, Plow EF, Topol EJ (1995) Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med* 332:1553-1559
52. Lekovits J, Topol EJ (1998) Advances in antiplatelet therapy for acute cardiovascular disease. In: Topol EJ (ed), *Acute Coronary Syndromes*. Marcel Dekker, Inc New York Basel Hong Kong, pp 327-360
53. Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE, Schnaper HW, LeWinter MM, Linares E, Pouget JM, Sabharwal SC, Chesler E, DeMots H (1983) Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in man with unstable angina. *N Engl J Med* 309:396
54. Lewis P, Taylor HM (1983) Dazoxiben - clinical prospects for thromboxane synthetase inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 15:1S
55. Lu Y, Theroux P, Xiao Z, Ghitescu M (1996) Increased expression of GP IIb/IIIa platelet membrane receptor in acute ischemic syndromes. *Circulation* 94:I-515 Abstract
56. Lynch JJ Jr, Cook JJ, Sitko GR, Holahan MA, Ramjit DR, Mellott MJ, Stranieri MT, Stabilito II, Zhang G, Lynch RJ, et al (1995) Nonpeptide glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. 5. Anti-thrombotic effects of MK-0383. *J Pharmacol Exp Ther* 272:20-32
57. Marguerie GA, Edington TS, Plow EF (1980) Human platelet posses an inducible and saturable receptor specific for fibrinogen. *J Biol Chem* 255:155
58. Mascelli MA, Lance ET, Damaraju L, Wagner CL, Weisman HF, Jordon RE (1998) Pharmacodynamic profile of short-term abciximab treatment demonstrates prolonged platelet inhibition with gradual recovery from GP IIb/IIIa receptor blockade. *Circulation* 97:1680-88
59. McClellan KJ, Goa KL (1998) Tirofiban. A review of its use in acute coronary syndromes. *Drugs* 56 (6):1067-80
60. McCullogh PA, O'Neill WW (1999) Early use of coronary angiography and intervention. *Cardiol Clin* 17(2):373-86

61. Moliterno DJ, Granger CB (1998) Differences between unstable angina and acute myocardial infarction: the pathophysiological and clinical spectrum. In: Topol EJ (ed), *Acute Coronary Syndromes*. Marcel Dekker, Inc New York Basel Hong Kong, pp 67-103
62. Moliterno DJ, Topol EJ (1997) Meta-analysis of platelet GP IIb/IIIa antagonists randomized clinical trials in ischemic heart diseases: consistent, durable, salutary effects. *Circulation* 96:8-I-475
63. Moussa I, Oetgen M, Roublin G, Colombo A, Wang X, Iyer S, Maida R, Collins M, Kreps E, Moses JW (1999) Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation* 99(18):22364-6
64. OASIS (Organisation to assess strategies for ischemic syndromes) investigators (1997) Comparison of the effects of two doses of recombinant hirudin compared with heparin in patients with acute myocardial ischemia without ST elevation: a pilot study. *Circulation* 96:769-777
65. Ohman EM, Kleiman NS, Gacioch G, Worley SJ, Navetta FI, Talley JD, Anderson HV, Ellis SG, Cohen MD, Spriggs D, Miller M, Kereiakes D, Yakubov S, Kitt MM, Sigmon KN, Califf RM, Krucoff MW, Topol EJ (1997) Combined accelerated tissue-plasminogen activator and platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor blockade with Integrilin in acute myocardial infarction. Results of a randomized, placebocontrolled, dose-ranging (IMPACT-AMI) trial. *Circulation* 95(4):846-54
66. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D (1996) Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 276(10):811-5
67. PARADIGM Investigators (1998) Combining thrombolysis with the platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor lamifiban: combining of the Platelet Aggregation Receptor Antagonist Dose Investigation and Reperfusion Gain in Myokardial Infarction (PARADIGM) trial. *J Am Coll Cardiol* 32:2003-10
68. Patrono C (1994) Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 330:1287-94
69. Patscheke H (2000) Glykoprotein IIb/IIIa-Hemmer und ADP-Antagonisten. In: Hach-Wunderle V, Neuhaus K-L (Hrsg) *Gerinnungsaktive Therapie beim akuten Koronarsyndrom*. Springer, Berlin Heidelberg, S 17-23

70. Peerlinck K, De Lepeleire I, Goldberg M, Farrell D, Barrett J, Hand E, Panebianco D, Deckmyn H, Vermylen J, Arnout J (1993) MK-383 (L-700,462), a selective nonpeptide glycoprotein IIb/IIIa antagonist, is active in man. *Circulation* 88 [part 1]:1512-1517
71. Peerschke EI, Zucker MB, Grant RA, Egan JJ, Johnson MM (1980) Correlation between fibrinogen binding to human platelets and platelet aggregability. *Blood* 55:841
72. Phillips DR, Charo IF, Scarbrough RM (1991) GP IIb/IIIa: the responsive integrin. *Cell* 65:359-62
73. Phillips DR, Charo IF, Parise LV, Fitzgerald LA (1988) The platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa complex. *Blood* 71:831-843
74. Pizzulli L, Lüderitz B (1998) Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung: Kardiologische Aspekte. *Dt Ärztebl* 95:A-1732-1738
75. Pytele R, Pierschbacher MS, Ginsberg MH, Plow EF, Ruoslahti E (1986) Platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa: member of a family of RGD specific adhesion receptors. *Science* 231:1559-62
76. Redwood S, Marber M, Jackson G (1999) Glycoprotein IIb/IIIa antagonists: do they have a role in the management of unstable angina? *Int J Clin Pract* 53(8):618-22
77. Ross R (1999) Mechanisms of disease: Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340:115-26
78. Ruggeri ZM, DeMarco L, Gatti L, Bader R, Montgomery RR (1983) Platelets have more than one binding site for von Willebrand factor. *J Clin Invest* 72:1
79. Rupprecht HJ (2000) Stellenwert von Heparin, niedermolekularem Heparin und Hirudin bei akutem Koronarsyndrom. In: Hach-Wunderle V, Neuhaus K-L (Hrsg) *Gerinnungsaktive Therapie beim akuten Koronarsyndrom*. Springer, Berlin Heidelberg, S 37-47
80. Rutherford JD, Braunwald E, Cohn PF (1988) Chronic ischemic heart disease. In: Braunwald E (ed) *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 3. Ed. WB Saunders company, Philadelphia London Toronto Montreal Sydney Tokyo, pp1353-59

81. Rutsch W (2000) Thrombolytika bei Herzinfarkt und instabiler Angina pectoris. In: Hach-Wunderle V, Neuhaus K-L (Hrsg) Gerinnungsaktive Therapie beim akuten Koronarsyndrom. Springer, Berlin Heidelberg, S 27-36
82. Rybak ME (1986) Glycoproteins IIb and IIIa and platelet thrombospondin in a liposome model of platelet aggregation. *Thromb Haemost* 55(2):240-245
83. Simpfendorfer C, Kottke-Marchant K, Lowrie M, Anders RJ, Burns DM, Miller DP, Cove CS, DeFranco AC, Ellis SG, Moliterno DJ, Raymond RE, Sutton JM, Topol EJ (1997) First chronic platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. A randomized, placebo-controlled pilot study of xemilofiban in unstable angina with percutaneous coronary interventions. *Circulation* 96(1):76-81
84. Subbarao VD, Phillips J, Stouffer GA (1999) Use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with coronary artery disease. *Am J Med Sci* 318(2):107-114
85. Tcheng JE, Ellis SG, George BS, Kereiakes DJ, Kleiman NS, Talley JD, Wang AL, Weisman HF, Califf RM, Topol EJ (1994) Pharmacodynamics of chimeric glycoprotein IIb/IIIa integrin antiplatelet antibody Fab 7E3 in high-risk coronary angioplasty. *Circulation* 90(4):1757-64
86. The CAPTURE Study (1997) Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina. *Lancet* 349(9063):1429-35
87. The EPIC Investigators (1994) Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 330:956-61
88. The EPILOG Investigators (1997) Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularisation. *N Engl J Med* 336:1689-96
89. The PARAGON Investigators (1998) International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. *Circulation* 97(24):2386-95
90. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management Study (PRISM) Investigators (1998) A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin and heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 338:1498-505

91. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators (1998) Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 338:1488-1497
92. The PURSUIT Trial Investigators (1998) Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 339(7):436-43
93. The RESTORE Investigators (1997) 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* 96(5):1444-53
94. The TIMI IIIA Investigators (1993) Early effects of tissue-type plasminogen activator added to conventional therapy on the culprit coronary lesion in patients presenting with ischemic cardiac pain at rest. *Circulation* 87:38-52
95. Theroux P, Kouz S, Roy L, Knudtson ML, Diodati JG, Marquis JF, Nasmith J, Fung AY, Boudreault JR, Delage F, Dupuis R, Kells C, Boklag M, Steiner B, Rapold HJ, for the Canadian Lamifiban Study Investigators (1996) Platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa antagonism in unstable angina: the Canadian Lamifiban Study. *Circulation* 94:899-905
96. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour J-G, Joly P, Lévy G, Pelletier E, Juneau M, Stasiak J, DeGuise P, Pelletier GB, Rinzler D, Waters D (1988) Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 319:1105-11
97. Theroux P, Waters D, La J, Juneau M, McCans J (1992) Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. *N Engl J Med* 327:141-145
98. Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI IIIB) trial investigators (1994) Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 89(4): 1545-56
99. TIMI 14 Investigators (1999) Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. *Circulation* 99(21):2720-2732
100. Tomiyama Y, Shiraga M, Kinoshita S, Ambo H, Kurata Y, Matsuzawa Y, Kunucki TJ (1998) A Glanzmann thrombasthenia-like phenotype caused by a defect in inside-out signaling through the integrin alpha(IIb)beta3. *Thromb Haemost* 80 (5):735-42

101. Topol EJ (1999) Platelet GPIIb/IIIa blockers. *Lancet* 353(9148):227-31
102. Tscheng JE (1996) Glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: putting the EPIC, IMPACT II, RESTORE, and EPILOG trials into perspective. *Am J Cardiol* 78:3A, 35-40
103. Tscheng JE, Harrington RA, Kottke-Marchant K, Kleiman NS, Ellis SG, Kereiakes DJ, Mick MJ, Navetta FI, Smith JE, Worley SJ, Miller JA, Joseph DM, Sigmon KN, Kitt MM, du Mee CP, Califf RM, Topol EJ, for the IMPACT Investigators (1995) Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the platelet integrin glycoprotein IIb/IIIa blocker Integrelin in elective coronary intervention. *Circulation* 91:2151-57
104. Turpie AGG, Robinson JG, Doyle DJ, Mulji AS, Mishkel GJ, Sealey BJ, Cairns JA, Skingley L, Hirsh J, Gent M (1989) Comparison of high-dose with low-dose subcutaneous heparin to prevent left ventricular mural thrombosis in patients with acute transmural anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 320:352-357
105. Verstraete M (2000) Synthetic Inhibitors of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Clinical Development. *Circulation* 101:e76.
106. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators (1998) Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. *N Engl J Med* 338(25): 1785-92
107. Vorchheimer DA, Badimon JJ, Fuster V (1999) Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists in cardiovascular disease. *JAMA* 281(15):1407-14
108. Wallentin L, FRISC Study Group (1996) Low molecular weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 347:5561-568
109. Wang W, Wang B, Borchardt RT (2000) Orally active peptidomimetic RGD analogs that are glycoprotein IIb/IIIa antagonists. *Curr Med Chem*; 7(4):437-53
110. Watkins MW, Luetmer PA, Schneider DJ, Witmer WT, Vaitkus PT, Sobel BE (1998) Determinants of rebound thrombin activity after cessation of heparin in patients undergoing coronary interventions. *Cathet Cardiovasc Diagn* 44(3):257-64

111. Weitz JI, Bates SM (2000) Beyond heparin and aspirin: new treatments for unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Arch Intern Med* 27;160(6):749-58
112. Yasuda T, Gold HK, Fallon JT, Leinbach RC, Guerrero L, Scudder LE, Kanke M, Shealy D, Ross MJ, Collen D, Coller BS (1988) Monoclonal antibody against the platelet glycoprotein (GP) IIb/IIIa receptor prevents coronary artery reocclusion after reperfusion with recombinant tissue-type plasminogen activator in dogs. *J Clin Invest* 81:1284-1291
113. Yasuda T, Gold HK, Leinbach RC, Yaoita H, Fallon JT, Guerrero L, Napier MA, Bunting S, Collen D (1991) Kistrin, a polypeptide platelet GP IIb/IIIa receptor antagonist, enhances and sustains coronary arterial thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator in a canine preparation. *Circulation* 83:1038-47
114. Zurbano MJ, Anguera I, Heras M, Roig E, Lozano M, Sanz G, Escolar G (1999) Captopril administration reduces thrombus formation and surface expression of platelet glycoprotein IIb/IIIa in early postmyocardial infarction stage. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 19(7):1791-5

7. ANHANG

Anhang 1: Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
ADP-IPA	Adenosindiphosphat induzierte Plättchenaggregation
AP	Angina pectoris
ASS	Acetylsalicylsäure
AT III	Antithrombin III
BT	Blutungszeit
EKG	Elektrokardiogramm
FA	Familienanamnese
GP	Glykoprotein
I.E.	Internationale Einheiten
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low-density lipoprotein
MI	Myokardinfarkt
Min.	Minuten
n	Anzahl
OP	Aorto-koronare Bypassoperation
Ph.	Phase
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
SD	Standardabweichung
Std.	Stunde
Tirofiban	Tirofibanhydrochlorid
U.S.A.	United States of America
X	Mittelwert
Z.n.	Zustand nach

Anhang 2: Ethikkommissionsantrag



ETHIK-KOMMISSION

bei der

ÄRZTEKAMMER HAMBURG

Körperschaft des öffentlichen Rechts

Persönlich
Herrn
Priv.-Döz. Dr. C. Nienaber
Abt. für Kardiologie
U.K.E.

Martinistraße 52

2000 Hamburg 20

Neue PLZ ab 1.7.93:
22083 Hamburg

05.05.1993

Betr.: Ihr Vorhaben
(775) Therapeutische Studie bei Patienten mit instabiler
Angina pectoris und Praeinfarkt-Syndrom

Sehr geehrter Herr Dr. Nienaber,

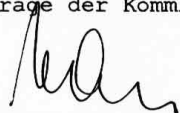
Ihr obenbezeichneten Projekt war Beratungsgegenstand in der gestrigen Sitzung der Ethik-Kommission.

In den ausführlichen Beratungen aufgrund der vorgelegten Unterlagen sind der Kommission keine Bedenken gegen das geplante o.g. Vorhaben ersichtlich geworden.

Die Kommission weist darauf hin, daß die Verantwortung des Versuchsleiters für das Forschungsvorhaben und seine Durchführung durch das obige Votum der Kommission nicht berührt wird.

Die Kommission geht davon aus, daß die personenbezogenen Daten der Probanden/Patienten den datenschutzrechtlichen Vorschriften entsprechend behandelt werden.

Mit verbindlicher Empfehlung
Im Auftrage der Kommission:


(Prof. Dr. med. V. Bay)
-Vorsitzender-

Anlage: Schlußbericht

Anhang 2:
Ethikkommissionsantrag

**ETHIK-KOMMISSION**

bei der

ÄRZTEKAMMER HAMBURG

Körperschaft des öffentlichen Rechts

Humboldtstraße 56 · 22083 Hamburg
Tel. 040/228 02-517 Fax: 220 99 80

Persönlich
Herrn
Priv.-Doz. Dr.med. Nienaber
Medizinische Klinik UKE
Abt. Kardiologie

Martinistraße 52

20246 Hamburg

03. 05. 94

Betr.: Ihr Schreiben vom 13.04.94 zum Vorhaben
(775) Therapeutische Studie bei Patienten mit instabiler
Angina pectoris und Praeinfarkt-Syndrom mit MK 383

Sehr geehrter Herr Dr. Nienaber,

wir danken für Ihr o.g. Schreiben, dem die Kurzfassung des MK-383-
Protokolls 011-01

"Eine randomisierte, parallele, doppelblinde Studie zur Prüfung
der Sicherheit und klinischen Wirksamkeit von MK-383 vs. Heparin
bei Patienten mit instabiler Angina pectoris / non-Q-wave-
Myokardinfarkt"
(Fortsetzung der o.g. Studie 775)

beigefügt war.

Die Ethik-Kommission hat keine Bedenken, das Vorhaben in der be-
schriebenen Weise fortzuführen. Wir machen aber darauf aufmerksam,
daß, wie bei der Dosisfindungsstudie, eine Probandenversicherung
abgeschlossen werden muß, worüber die Patienten unter Hinweis auf
ihre Obliegenheiten gegenüber dem Versicherungsunternehmen aufge-
klärt werden müssen (s. Antrag 775).
Bitte reichen Sie uns eine Kopie der entsprechenden Probandenin-
formation für unsere Unterlagen nach.

Mit freundlichen Grüßen

(Prof. Dr. med. V. Bay)
-Vorsitzender-

Anhang 3: Patienteneinverständniserklärung Phase I und II

Studien-Einwilligung*

005-02

Name _____	Vorname _____	Studien-Nr. _____
------------	---------------	-------------------

Hiermit erkläre ich mich bereit, an einer medikamentösen klinischen Studie mit MK-383 teilzunehmen. Über Zielsetzung und Ablauf der Prüfung des Wirkstoffes MK-383 bei Angina pectoris sowie über zu erwartende Wirkungen, andere therapeutische Möglichkeiten und über mögliche unerwünschte Wirkungen wurde ich vom Arzt ausführlich aufgeklärt. Es handelt sich um ein neues Therapieprinzip. Das Merkblatt zur schriftlichen Aufklärung habe ich gelesen. Darüberhinaus ist mir bekannt, daß ich jederzeit eine weitergehende Unterrichtung erhalten kann sowie jederzeit meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung ohne Angabe von Gründen und ohne daß mir daraus ein Nachteil erwachsen könnte, zurückziehen kann.

Mit meiner Einbeziehung in diese Studie bin ich ausdrücklich einverstanden. Mir ist bekannt, daß während der Therapie weder ich als Patient noch der mich behandelnde Arzt weiß, welche Prüfsubstanz ich erhalte.

Ich bin mir bewußt, daß es für eine sachgerechte Auswertung von Patientenstudien mit Arzneimitteln erforderlich ist, auch individuelle und personenbezogene Daten auszuwerten. Dies beinhaltet Weitergabe an Dritte (z. Bsp. Hersteller, Statistiker etc.), Speicherung und elektronische Verarbeitung im Rahmen des Datenschutzgesetzes und Überprüfung durch unabhängige Institute (Audit), die Behörden (Inspektion) und durch Mitarbeiter des Herstellers. Ich erkläre dazu mein ausdrückliches Einverständnis.

Mir ist bekannt, daß ich im Rahmen dieser klinischen Prüfung versichert bin. Auf meine Obliegenheiten hinsichtlich dieser Versicherung bin ich hingewiesen worden, insbesondere darauf, daß ich mich während der Dauer der klinischen Prüfung nur im Einvernehmen mit dem Prüfarzt einer anderen medizinischen Behandlung unterziehen darf.

Zusätzlich gestellte Fragen:

Ich habe z. Zt. keine weiteren Fragen mehr und möchte an dieser Studie teilnehmen.

Datum

Unterschrift (Patient)

Datum

Unterschrift (Arzt)

* Die Einwilligungserklärung wird vom Arzt mit den Krankenakten archiviert.

Anhang 3: Patienteneinverständniserklärung Phase III

STUDIENEINWILLIGUNG *

Name	Vorname	Pat. Nr.
------	---------	----------

Hiermit erkläre ich mich bereit, an einer medikamentösen klinischen Studie mit MK-383 teilzunehmen. Über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung "Randomisierte, parallele Doppelblindstudie zur Untersuchung der Sicherheit und klinischen Wirksamkeit von MK-383 im Vergleich zu Heparin bei instabiler Angina pectoris bzw. inkompletten Herzinfarkt", sowie über zu erwartende Wirkungen, andere therapeutische Möglichkeiten und über mögliche unerwünschte Wirkungen wurde ich vom Arzt ausführlich aufgeklärt. Ich habe die Patientenaufklärung erhalten, gelesen und verstanden, hatte genügend Zeit für meine Entscheidung und bin mit der Teilnahme an dieser klinischen Prüfung einverstanden. Darüber hinaus ist mir bekannt, daß ich jederzeit eine weitergehende Unterrichtung erhalten kann, sowie jederzeit meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung ohne Angaben von Gründen und ohne daß mir ein Nachteil daraus erwachsen könnte, zurückziehen kann. Ich verpflichte mich, alle mir bedenklich erscheinenden Reaktionen sofort dem Prüfarzt mitzuteilen.

Alle Fragen zu dieser vorgesehenen klinischen Prüfung wurden von meinem behandelnden Arzt Herrn Dr. _____ zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich erkläre mein Einverständnis zur Überprüfung der richtigen Übertragung meiner Untersuchungsbefunde in anonymisierte Prüfbögen und entbinde nur für diesen Zweck meinen behandelnden Arzt von der ärztlichen Schweigepflicht unter Einhaltung der Bestimmungen des Datenschutzgesetzes.

Mit ist bekannt, daß ich im Rahmen dieser klinischen Prüfung versichert bin. Auf meine Obliegenheiten hinsichtlich der Versicherung bin ich hingewiesen worden, insbesondere darauf, daß ich mich während der Dauer der klinischen Prüfung nur im Einvernehmen mit dem Prüfarzt einer anderen medizinischen Behandlung unterziehen darf und daß ich andererseits jeden mich behandelnden Arzt über die Teilnahme an der klinischen Prüfung mit MK-383 informieren muß.

Zusätzlich geklärte Fragen:

Ich bestätige den Erhalt des Merkblattes, habe zur Zeit keine weiteren Fragen mehr und möchte an dieser Studie teilnehmen.

Unterschrift Patient

Datum

Unterschrift Arzt

Datum

*Die Einwilligungserklärung wird vom Arzt mit den Krankenakten archiviert.

Anhang 4: Heparin – Nomogramm (Justierung)

Basierend auf einer Konzentration von 40 I.E. Heparin pro ml

Für Phase I und II

PTT (s)	Bolus (I.E.)	Infusionsstopp(min)	Dosierungsänderung (ml/Std.)
< 45	5000	0	+ 3 ★
45 – 59	0	0	+ 2
60 – 85	0	0	0
86 – 95	0	0	- 2
96 – 120	0	30	- 3
> 120	0	60	- 4 ★

Für Phase III

PTT (s)	Bolus (I.E.)	Infusionsstopp(min)	Dosierungsänderung (ml/Std.)
< 50	5000	0	+ 3 ★
50 – 59	0	0	+ 2 ★
60 – 85	0	0	0
86 – 95	0	0	- 1
96 – 120	0	30	- 2 ★
> 120	0	60	- 3 ★

Die Nomogramme waren nur eine Empfehlung für den ungeblindeten Untersucher, der letztendlich aufgrund seiner klinischen Erfahrung die Heparinjustierung vornehmen sollte. Somit war ihm eine selbständige Dosisveränderung incl. Bolusgabe und Infusionsstopp erlaubt. Eine Kontrolle des PTT - Wertes bei den mit ★ markierten Parametern war nach sechs Stunden empfohlen.

Anhang 5: Infusionsraten gewichtsadaptiert für Tirofiban/Placebo für Phase I

Körpergewicht (kg)	Infusionsraten (ml/Std.)	
	30 Min. Beginn	47,5 Std. Erhaltung
46,8 – 51,1	29	7
51,2 – 55,5	32	8
55,6 – 60	35	9
60,1 – 64,4	37	9
64,5 – 68,8	40	10
68,9 – 73,3	43	11
73,4 – 77,7	45	11
77,8 – 82,2	48	12
82,3 – 86,6	51	13
86,7 – 91,1	53	13
91,2 – 95,5	56	14
95,6 – 100	59	15
100,1 – 104,4	61	15
104,5 – 108,8	64	16
108,9 – 113,3	67	17
113,4 – 117,7	69	17
117,7 – 122,2	72	18
122,3 – 126,6	75	19
126,7 – 131,1	77	19
131,2 – 135,5	80	20
134,6 – 140	83	21

In den ersten 30 Minuten (30 Min. Beginn) entspricht dieses 0,4 µg/kg/min, in den darauffolgenden 47,5 Stunden (47,5 Std. Erhaltung) 0,1 µg/kg/min an Wirkstoff Tirofiban bei der Verumgruppe.

Anhang 5: Infusionsraten gewichtsadaptiert für Tirofiban/Placebo für Phase II und III

Körpergewicht (kg)	Infusionsraten (ml/Std.)	
	30 Min. Beginn	47,5 Std. Erhaltung
46,8 – 51,1	36	9
51,2 – 55,5	40	10
55,6 – 60	40	10
60,1 – 64,4	44	11
64,5 – 68,8	48	12
68,9 – 73,3	52	13
73,4 – 77,7	52	13
77,8 – 82,2	56	14
82,3 – 86,6	60	15
86,7 – 91,1	64	16
91,2 – 95,5	68	17
95,6 – 100	72	18
100,1 – 104,4	72	18
104,5 – 108,8	76	19
108,9 – 113,3	80	20
113,4 – 117,7	84	21
117,7 – 122,2	88	22
122,3 – 126,6	88	22
126,7 – 131,1	92	23
131,2 – 135,5	96	24
134,6 – 140	100	25

In den ersten 30 Minuten (30 Min. Beginn) entspricht dieses 0,6 µg/kg/min, in den darauffolgenden 47,5 Stunden (47,5 Std. Erhaltung) 0,15 µg/kg/min an Wirkstoff Tirofiban bei der Verumgruppe.

Anhang 6: Laboruntersuchungen und Normalwerte

Labortest	Abkürzung	Einheit	Normbereich
Blutbild			
Hämoglobin	Hb	g/dl	13 – 18 Männer 12 – 16 Frauen
Hämatokrit	Hkt	%	40 – 54 Männer 37 – 47 Frauen
Leukozyten	Leuko	10 ⁹ /l	3,0 – 11,0
Differential- Blutbild:			
Neutrophile	Neutro	%	40 – 74
Lymphozyten	Lypho	%	19 – 48
Monozyten	Mono	%	3 – 9
Eosinophile	Eos	%	0 – 5
Basophile	Baso	%	0 – 2
Thrombozyten	Thrombo	/mm ³	150.000 – 400.000
Serumanalyse			
Kreatininkinase	CK	U/l	0 – 70 M, – 80 F
– Isoenzym MB	– MB	%	0 – 3
Harnstoff	HN	mg/dl	8 – 26
Kreatinin	Krea	mg/dl	0,6 – 1,4
Bilirubin (gesamt)	Bili	mg/dl	0,2 – 1,0
Transaminasen	GOT	U/l	3 – 18 M, – 15 F
	GPT	U/l	3 – 22 M, – 17 F
Laktatdehydrogenase	LDH	U/l	120 – 240
Glucose	Gluc	mg/dl	60 – 110 nüchtern
Harnsäure	HS	mg/dl	3,5 – 7,3
Natrium	Na	mmol/l	135 – 145
Kalium	K	mmol/l	3,5 – 5,0
Calcium	Ca	mmol/l	2,13 – 2,63
Chlorid	Cl	mmol /l	99 – 110
Phosphor	Phos	mmol/l	0,57 – 1,63
Magnesium	Mg	mmol/l	0,7 – 1,1
Alkalische Phosphatase	AP	U/l	30 – 165
Gesamteiweiß	Prot	g/l	60 – 80
Albumin		g/l	35 – 50
Gesamtcholesterin	Chol	mg/dl	200 – 215
Gerinnung			
Thromboplastinzeit (Quick)	TPZ	%	70 – 130
Partielle Thromboplastinzeit	PTT	s	40 – 50
Blutungszeit	BT	Min	2,2 – 9,5
Urinanalysen			
Spezif. Gewicht			1,010 – 1,030
PH-Wert	pH		5,0 – 7,5
Glucose	Gluc	mg/dl	0 – 30
Eiweiß	Eiw	mg/dl	0 – 80
Erythrozyten	Ery	/mm ³	0 – 1
Leukozyten	Leu	/mm ³	0 – 4
Stuhltest			
Hämocult	HC		Pos. – Neg.

Ein Differential-Blutbild wurde nur bei komplettem Labor durchgeführt.

8. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich allen herzlich danken, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit behilflich waren.

Mein besonderer Dank gilt dabei Herrn Professor Christoph Nienaber für die freundliche Überlassung des Themas. Unter seiner wissenschaftlichen Betreuung wurde ich in die Kardiologie – das elementare Fach der Inneren Medizin – eingeführt, und lernte selbständig und eigenverantwortlich zu arbeiten. Dank seiner Kooperation und Kompetenz wurde mir die praktische Durchführung der Studie, die Datenerhebung und Auswertung erst ermöglicht.

Auch Herrn Guy Marx sei für die kollegiale Zusammenarbeit und technische Assistenz recht herzlich gedankt – ohne seinen Beitrag wäre diese Arbeit nicht zu realisieren gewesen.

Für die Hilfestellung am Computer möchte ich Frau Jeannette Hoffmann, und für seine Mühe bei der Datenverarbeitung Herrn Volker Schodan, meinen Dank ausdrücken.

Freundliche Unterstützung habe ich auch durch Silke Schneider, Erika und Florian Wolf, Andreas Schieweck und Tim Rehders erfahren. Eine ausgesprochene Hilfe waren mir die Anregungen meiner langjährigen Freundin Astrid Heissen für den orthografischen und stilistischen Feinschliff.

Ein ganz großes Dankeschön gilt Studio Stephan Franke für die künstlerische Gestaltung.

Herzlichst möchte ich mich bei Gregor Athanassios Werner für seine geduldige und liebevolle Unterstützung bedanken.

Zuletzt sei dankbar an die Patienten gedacht, die trotz ihres Leidens bereit waren durch ihre Teilnahme an der Studie einen wesentlichen Beitrag an dieser Forschungsarbeit zu leisten.

9. LEBENS LAUF

PERSÖNLICHES

Corinna Natascha GÜSNER
geb. am 06.04.1971 in Hamburg
ledig
deutsch

AUSBILDUNG

1977 - 1990 Grundschule und Gymnasium, Hamburg. Abitur
1987 - 1991 Doppelqualifizierender Bildungsgang an der Berufsfachschule für Chemisch-
Technische Assistenz und dem Gymnasium Altona, Hamburg.
Abschluss: Staatlich geprüfte Chemisch - Technische Assistentin
1990 - 1997 Studium Humanmedizin, Universität Hamburg
1992 Physikum
1993 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1996 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1996 - 1997 Praktisches Jahr:
Neurologie, Universitäts-Krankenhaus Eppendorf
Innere Medizin, Klinikum Nord Ochsenzoll
Chirurgie, Diakonie Krankenhaus Alten Eichen
1997 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

BERUFSTÄTIGKEIT

1994 MTA, Abt. f. Gerinnungsphysiologie, Universitätsklinikum Eppendorf
1998 - 1999 Ärztin im Praktikum, I. Med. Abteilung, Klinikum Nord Ochsenzoll, Hamburg
1999 Vollapprobation
1999 Bereitschaftsdienst-Ärztin, I. Med. Abteilung, Klinikum Nord Ochsenzoll
seit 2000 Weiterbildungsassistentin, Praxis f. Allgemeinmedizin, Krempe

WEITERBILDUNG

1998 A-Diplom der Deutschen Akademie für Akupunktur und Aurikulomedizin
1998 - 1999 Teilfachkunde im Strahlenschutz: Notfalldiagnostik
1999 Chirurgischer Sonographiegrundkurs
1999 Kurs Fachkundenachweis Rettungsmedizin
seit 1999 Kurse zur Weiterbildung Allgemeinmedizin

Hamburg, 01.06.2000

10. ERKLÄRUNG

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den verwendeten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.