

Aus der Klinik für Innere Medizin des Universitäts-  
Klinikums Hamburg Eppendorf

Abteilung für Kardiologie

Direktor: Prof. Dr. T. Meinertz

**Prognostischer Wert des kardialen Markers Troponin T zur  
Selektionierung einer Hochrisikogruppe von Patienten mit  
instabiler Angina Pectoris und deren Therapiebenefit durch  
den Glykoprotein IIb/IIIa-Hemmer Abciximab  
-Eine Subanalyse der CAPTURE-Studie**

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades  
eines Doktors der Medizin

Dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg  
vorgelegt von Ariane Deu aus Hamburg

Hamburg 2001

**Angenommen von dem Fachbereich Medizin  
Der Universität Hamburg am: 31.07.2001**

**Rigorosum am 21.11.2001**

**Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität Hamburg**

**Dekan: Prof. Dr. H.-P. Leichtweiß**

**Referent: Prof. Dr. C. Hamm**

**Koreferent: Prof. Dr. Th. Meinertz**

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>3</b>
2.1. Die CAPTURE-Studie	3
2.1.1. Das Patientenkollektiv	3
2.1.2. Studienablauf	6
2.1.3. Bestimmung der kardialen Marker	8
2.1.3.1. Das Elecsys® 2010	8
2.1.3.2. CK-MB und TNT-Bestimmung	10
2.1.4. Statistische Auswertung	11
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>13</b>
3.1. Subgruppenanalyse der CAPTURE-Studie	13
3.2. Ergebnisse der Troponin-Auswertung	15
3.2.1. TNT-negative Patienten	15
3.2.2. TNT-positive Patienten- Patienteneinteilung in Quartilen	16
3.2.3. Risikoeinschätzung anhand des Troponinstatus	19
3.3. Ergebnisse der CK-MB- Auswertung	22
3.4. Ergebnisse im EKG	24
3.5. Ergebnisse im Angiogramm	25

<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>29</b>
4.1.	Pathogenese der instabilen Angina Pectoris	29
4.2.	Diagnostik der instabilen Angina Pectoris	34
4.2.1.	Das EKG	35
4.2.2.	Kardiale Marker	36
4.2.2.1.	Die Kreatinkinase als Marker bei instabiler Angina Pectoris	37
4.2.2.2.	Troponine in instabiler Angina Pectoris	40
4.2.2.3.	Angiographische Befunde und Troponinstatus	45
4.3.	Therapie der instabilen Angina Pectoris	47
4.3.1.	Medikamentöse Standardtherapie	47
4.3.2.	Perkutane transluminare Koronarangiographie (PTCA)	48
4.3.3.	Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten	49
4.3.4.	GPIIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten als neues Therapiekonzept für therapierefraktäre Angina Pectoris	54
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>58</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>60</b>
<b>7.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>65</b>
<b>8.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>66</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AHA/ACC	System zur Beschreibung artherosklerotischer Stenosen
AK	Antikörper
AMI	Akuter Myokardinfarkt
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CK-MB	Kreatinkinase Isoenzym MB
EKG	Elektrokardiogramm
GP	Glykoprotein
HI	Herzinfarkt
IAP	Instabile Angina Pectoris
KI	Konfidenzintervall
OR	Odd Ratio
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangiographie
TIMI-Flow	System zur Beschreibung der Flußgeschwindigkeit in Koronargefäßen
TNI	Troponin I
TNT	Troponin T

## 1. Einleitung

Die Koronare Herzkrankheit ist eine ischämische Durchblutungsstörung am Herzen, die allein in den USA jährlich zu über 1,5 Millionen Aufnahmen führt. Unter diesen wird die Diagnose instabile Angina Pectoris 750000 Mal gestellt (National Center For Health Statistic, 1987). Hierbei handelt es sich um eine stark gefährdete Patientengruppe, deren Diagnose bislang nach klinischen Kriterien gestellt wird. Die Patienten weisen typische Herzbeschwerden auf. Im EKG werden Veränderungen wie ST-Senkungen (in 30% der Fälle, TIMI IIIB, 1994) und unspezifische T-Welleninversionen bei weiteren 30% nachgewiesen. Die für Herzschäden spezifischen kardialen Marker wie Troponin T sind bei ca. 30-40% der Patienten erhöht, ohne daß die Kriterien für einen Herzinfarkt (erhöhte Kreatinkinasewerte, mit einem Anstieg der CK-MB-Masse auf mind. 6% der Gesamt-CK) erfüllt werden. Bei den Patienten der Klasse III nach Braunwald treten die Beschwerden spontan und in Ruhe auf. Diese Patientengruppe weist ein ebenso hohes Risiko auf, in nächster Zeit einen Myokardinfarkt zu entwickeln, oder ein plötzliches Herzversagen zu erleiden, wie die Patienten mit tatsächlich diagnostiziertem Infarkt (Ravkilde-J et al. 1995). Pathophysiologisches Korrelat dieser Erkrankung ist eine progrediente Reduktion des Lumens der Koronararterie durch eine artherosklerotische Plaque, und insbesondere die Ruptur einer lipidreichen Plaque mit nachfolgender Gerinnungsaktivierung, Thrombusbildung und Mikroembolisation in periphere Gefäßabschnitte.

Die medikamentöse Standardtherapie bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris beinhaltet eine Therapie mit  $\beta$ -Blockern, intravenöser Nitratgabe und antithrombotischer Therapie mit Aspirin und Heparin. Tritt unter dieser Medikation keine Symptombefreiung auf (therapierefraktäre Angina), gibt es seit Ende der Siebziger Jahre neben der Bypassoperation die Möglichkeit, eine Perkutane Transluminale Koronarangioplastie (PTCA) durchzuführen. Hierbei erfolgt im Anschluß an die Koronarangiographie die Dilatation einer Koronarstenose mit dem Ballon.

Die Koronardilatation bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris ist jedoch mit einer hohen Komplikationsrate verbunden. Bei ca. 5% der Patienten

kommt es zu einem akuten Koronararterienverschluss. Komplikationen dieser Art können mit dem Thrombozytenaggregationshemmer Abciximab verhindert werden. Hierbei handelt es sich um den murin/humanen Fab-Anteil des Antikörpers c7E3 gegen den Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor der Thrombozyten. Dieser bildet die gemeinsame Endstrecke einer Vielzahl von Stimuli der Thrombozytenaktivierung, unter ihnen das bei Gefäßwandschäden freiliegende Kollagen und das in der Gerinnung die Endstrecke bildende Fibrinogen. Damit spielt dieser Rezeptor eine Schlüsselrolle bei der Thrombusbildung und damit in der Pathogenese der instabilen Angina Pectoris.

In der CAPTURE-Studie wurde die Wirkung dieses Medikamentes an 1265 Patienten mit therapierefraktärer Angina Pectoris im Vergleich zur Standardtherapie mit Heparin und Aspirin untersucht. Bei den Patienten wurde der angiographische Nachweis einer funktionellen Eingefäßerkrankung erbracht. Bei allen Patienten wurde nach einer Vorbehandlung mit Abciximab bzw. Placebo über bis zu 24 Stunden eine Koronarintervention durchgeführt. Die Studie ergab eine signifikante Reduktion von Myokardinfarkt und rekurrenter Angina für die Behandlung mit Abciximab. Eine reduzierte Ereignisrate wurde besonders für den Zeitraum direkt nach der Koronarintervention beobachtet. GPIIb/IIIa-Inhibitoren können zu potentiell gefährlichen Blutungskomplikationen führen und sind sehr teuer. Daher sollten jene Patienten mit diesen Medikamenten behandelt werden, die den höchsten therapeutischen Nutzen haben. Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob der kardiale Marker Troponin T eine Identifikation von Patienten mit besonders hohem therapeutischen Gewinn von Abciximab ermöglicht.

Kardiales Troponin T und Troponin I sind beides herzspezifische Strukturproteine, die schon bei geringer Myokardzellschädigung innerhalb von 1-4 Stunden im Blut nachweisbar sind. Aufgrund dieser Tatsache, ihrer schnellen Freisetzungskinetik, ihrer langen Nachweisbarkeit von bis zu 14 Tagen, sowie ihrer Herzspezifität, erscheinen sie als ideale kardiale Marker zur Risikostratifizierung der instabilen Angina Pectoris.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Die CAPTURE- Studie

#### 2.1.1. Das Patientenkollektiv

Die CAPTURE-Studie ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo kontrollierte europäische Multicenter-Studie.

Es wurden 1266 Patienten von 69 Krankenhäusern in 12 europäischen Ländern in der Zeit von Mai 1993 bis Dezember 1995 in die Studie eingeschlossen. Aufnahmekriterium waren Patienten mit therapierefraktärer instabiler Angina, definiert als nachweisbare EKG-Veränderungen (ST-Hebung oder -Senkung, T-Wellen-Inversionen) vereinbar mit myokardialer Ischämie, sowie Episoden typischen Brustschmerzes, die auch unter der Behandlung mit intravenös verabreichtem Heparin und Glyceroltrinitrat nach mindestens zwei Stunden nicht sistierten ( instabile Angina Pectoris der Klasse III nach Braunwald).

Bei allen Patienten wurde nach Aufnahme eine Koronarangiographie durchgeführt (Angiographie 1) und eine zur Koronarangioplastie geeignete Eingefäßerkrankung nachgewiesen. Von diesen Patienten erhielten 630 das Medikament Abciximab und 635 Patienten eine Placeboinfusion. Eine zweite Angiographie erfolgte 18-24 Stunden nach Therapiebeginn (Angiographie 2). Die Auswertung fand im zentralen angiographischen Komitee in Rotterdam statt. Es erfolgte eine Klassifizierung der Wandläsionen in das AHA/ ACC-System mit Läsionen nach steigendem Schweregrad von A über B1, B2, >B2 zu C. Ein sichtbarer Thrombus in der Angiographie war definiert als Füllungsdefekt oder Unebenheit in der Gefäßwand ohne sichtbare Kalzifizierung, sichtbar in mindestens zwei orthogonalen Ansichten. Die Flußgeschwindigkeit im Gefäß wurde bestimmt und als TIMI-Flow Grad 0 bis 3 beschrieben. Hierbei bedeutet Grad 3 keinerlei Einschränkung in der Fließgeschwindigkeit, während Grad 0 einen völligen Gefäßverschluß beschreibt.



Tab. 1: Klassifizierung der artherosklerotischen Wandläsionen

Läsion Typ A	Läsion Typ B	Läsion Typ C
Diskret (Länge <10mm)	Tubulär (Länge 10-20mm)	Diffuse (Länge >20mm)
konzentrisch	exzentrisch	
Leicht erreichbar	Moderates Passieren des proximalen Segmentes	Extreme Gewundenheit des proximalen Segmentes
Segment nicht gewinkelt (<45°)	Winkelung des Segmentes zw. 45° und 90°	Extrem gewinkeltes Segment (>90°)
glatte Kontur	Unregelmäßige Kontur	
Keine/ wenig Kalzifizierung	Moderate bis schwere Kalzifizierung	
Keine totale Okklusion	Totale Okklusion <3 Monate alt	Totale Okklusion älter als 3 Monate
Nicht am Ostium gelegen	An einer Bifurkation gelegen	Degenerierter Venenbypass mit bröckeliger Läsion
Kein großer Seitenast betroffen		Großer Seitenast nicht zu retten
Kein Thrombus	Geringe Thrombosierung	

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 61 Jahren, das Durchschnittsgewicht lag bei 76 Kilogramm. 264 der Patienten der Abciximab-Gruppe, sowie 243 Patienten der Placebogruppe hatten in ihrer Anamnese bereits einen Herzinfarkt, 300 bzw. 322 Patienten hatten vor mehr als 7 Tagen vor Aufnahme in die Studie Angina Pectoris-Anfälle. 8 Patienten aus der Abciximab- und 6 Patienten aus der Placebogruppe erhielten nicht die zugeordnete Medikation.

	<b>Abciximab (n=630)</b>	<b>Placebo (n=635)</b>
<b>Männl/weibl</b>	<b>467/169</b>	<b>459/176</b>
<b>Durchschnittsalter</b>	<b>61 (10)</b>	<b>61 (10)</b>
<b>Durchschnittsgröße</b>	<b>170 (9)</b>	<b>170 (9)</b>
<b>Durchschnittsgewicht</b>	<b>76 (12)</b>	<b>76 (12)</b>
<b>frühere Angina</b>	<b>300 (48,6%)</b>	<b>322 (51,4%)</b>
<b>früherer HI</b>	<b>264 (41,9)</b>	<b>243 (38,3)</b>

**Tab.2: Patienten der CAPTURE-Studie**

Ausgeschlossen von der Studie wurden Patienten mit frischem Myokardinfarkt, solange die Kreatinkinase-Werte nicht unterhalb einer zweifachen Erhöhung des Normwertes abgesunken waren, Zustände persistierender Ischämie, die eine sofortige Intervention unumgänglich machten, ein mehr als 50%iger Verschluss der linken großen Koronararterie, oder eine Läsion lokalisiert an einem Bypasstransplantat. Ausgeschlossen wurden ebenfalls Patienten mit einem erhöhtem Blutungsrisiko nach chirurgischen Operationen, gastrointestinalen oder genitalen Blutungen innerhalb der letzten 6 Wochen, sowie cerebrovaskulären Zwischenfällen innerhalb der letzten 2 Jahre, geplante Gabe von oralen Antikoagulantien, intravenösem Dextran oder anderen thrombolysierenden Mitteln vor oder während der PTCA, Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie,

hämorrhagischer Diathese oder einer Autoimmunkrankheit in der Vorgeschichte, oder einer Thrombozytenzahl unter  $100 \times 10^9/l$ .

### 2.1.2. Studienablauf

Nach Aufnahme in die Studie erhielten die Patienten als Standardmedikation Aspirin, mindestens 50 mg täglich, sowie Heparin bis mindestens eine Stunde nach der PTCA, wobei die partielle Thromboplastinzeit auf das 2,0-2,5fache erhöht wurde. Während der PTCA wurden Bolusgaben von Heparin verabreicht, um eine partielle Thromboplastinzeit von idealerweise 70s zu erzielen, wobei eine Bolusgabe von 10.000 I.E. nicht überstiegen werden durfte. Alle Patienten erhielten Glyzeroltrinitrat. Andere verordnete Herzmedikamente wie Calciumkanalblocker,  $\beta$ -Blocker u.a. wurden auch weiterhin eingenommen.

Innerhalb der ersten zwei Stunden nach Aufnahme in die Studie erhielten alle Patienten nach dem Zufallsprinzip entweder eine Bolusgabe Abciximab 0,25 mg/kg Körpergewicht und fortlaufend per Infusion  $10 \mu\text{g}/\text{min}$  oder erhielten eine Placeboinfusion. Die Abciximab- und Placebogabe erfolgte 18-24 Stunden vor Durchführung der PTCA und wurde bis eine Stunde danach fortgesetzt. Arterielle Schleusen verblieben bis 6-8 Stunden nach Absetzen von Heparin und Abciximab. Die PTCA wurde mit der üblichen Standardtechnik durchgeführt. Die Dokumentation der Patientendaten wurde beendet beim Auftreten von Ereignissen wie Tod (jeder Ursache), Myokardinfarkt, definiert als Ansteigen der Kreatinkinase oder ihrer Isoenzyme auf einen Wert dreimal höher als normal in mindestens zwei Proben und gleichzeitig mind. 50% höher als in früheren Bestimmungen, oder als EKG-Veränderung mit neu auftretenden signifikanten Q-Wellen in mindestens zwei Ableitungen, und als Drittes bei sich wiederholenden ischämischen Komplikationen, die ein Eingreifen in Form erneuter oder frühzeitiger PTCA, Stent-Implantation, intraaortaler Ballonpumpe oder Bypass-Operation nötig machten. Hierbei sah die Verteilung aus wie folgt:

**Tab. 3: Patienten der CAPTURE-Studie**

	<b>Abciximab (n=630)</b>	<b>Placebo (n=635)</b>	<b>p</b>
<b><u>Tod, MI,elektive Intervention</u></b>	71 (11,3%)	101 (15,9%)	0,012
<b>Tod</b>	6 (1%)	8 (1,3%)	n. s.
<b><u>Myokardinfarkt</u></b>			
<b>vor PTCA</b>	4 (0,6%)	13 (2,1%)	0,029
<b>während PTCA</b>	16 (2,6%)	34 (5,5%)	0,009
<b>2-30 Tage nach PTCA</b>	6 (1%)	5 (0,9%)	n. s.
<b>keine Q-Wellen</b>	19 (3%)	36 (5,5%)	0,036
<b>Q-Wellen</b>	7 (1,1%)	17 (2,7%)	0,067
<b>CK &gt;5x höher als normal</b>	15 (2,4%)	36 (5,9%)	
<b><u>Myokardinfarkt/Tod</u></b>	30 (4,8%)	57 (9%)	0,003
<b><u>notfallmäßige Intervention</u></b>			
<b>PTCA,früher als geplant</b>	9 (1,4%)	14 (2,2%)	n. s.
<b>wiederholte PTCA</b>	19 (3,1%)	28 (4,4%)	n. s.
<b>notfallmäßige CABG</b>	6 (1%)	11 (1,7%)	n. s.
<b>notfallmäßige Stentimplantation</b>	35 (5,6%)	42 (6,6%)	n. s.
<b><u>alle elektiven Interventionen</u></b>	49 (7,8%)	69 (10,9%)	0,054
<b><u>nichtdringliche Interventionen</u></b>			
<b>wiederholte PTCA</b>	21 (3,4)	16 (2,6%)	n. s.
<b>CABG</b>	4 (0,6%)	9 (1,4%)	n. s.
<b>Stent</b>	49 (7,8%)	47 (7,4%)	n. s.

Unter Abciximab-Gabe kam es zu einer erhöhten Blutungswahrscheinlichkeit. Blutungen wurden unterteilt in große, und kleine Blutungen. Große Blutungen waren entweder intrakranielle Blutungen oder Blutungen, die zu einem Absinken des Hämoglobins um mindestens 3,5 mmol/l führten. Als kleine Blutungen wurden solche definiert, die zu einem Absinken des Hämoglobins um mindestens 2,0 mmol/l, oder zu einem Absinken um mindestens 2,8

mmol/l führten, wenn keine Blutungsquelle nachweisbar war. Bluttransfusionen wurden nach den Empfehlungen des „American College of Physicians“ gegeben. Hiernach wurden Transfusionen bei normovolämischer Anämie beim Auftreten von Symptomen gegeben. Über Verteilung von Blutungen und Transfusionen gibt folgende Tabelle Auskunft:

**Tab. 4: Blutungen**

	<i>Abciximab</i>	<i>Placebo</i>	<i>p</i>
<b><u>große Blutungen</u></b>	(3,8%)	(1,9%)	0,043
<b>Punktionsstelle</b>	19	9	>0,1
<b>andere</b>	6	1	>0,1
<b><u>kleine Blutungen</u></b>	30 (4,8%)	13 (2%)	0,008
<b>Transfusionen</b>	44 (7,1%)	21 (3,4%)	0,005

### 2.1.3. Bestimmung der kardialen Marker

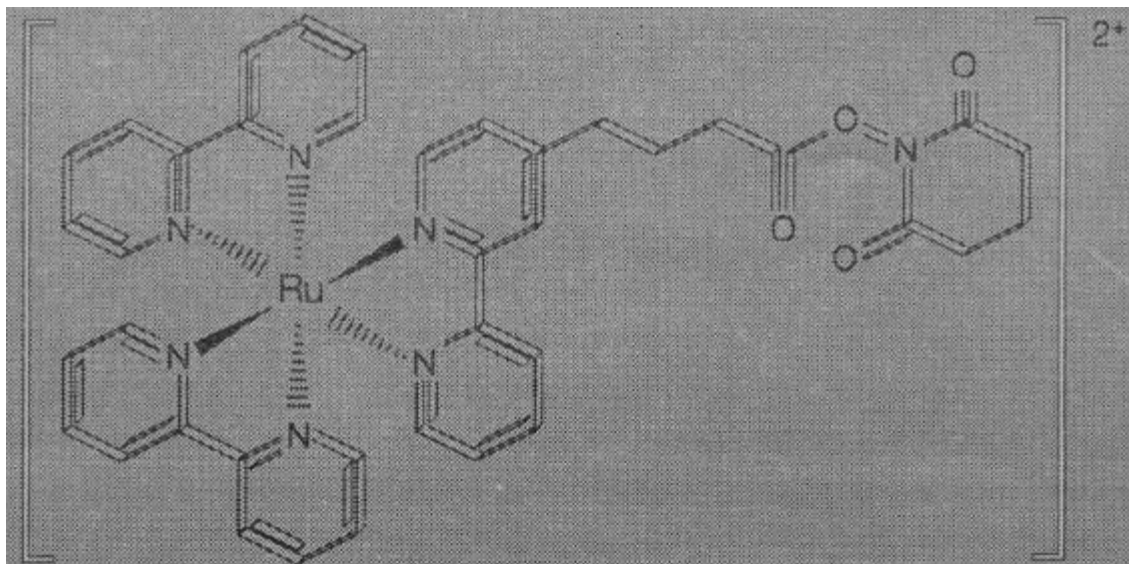
Die Patientenproben wurden bis zur Analyse in der Universitätsklinik Eppendorf bei -80°C gelagert. Die quantitative Bestimmung der Troponin- und CK-MB-Werte erfolgte verblindet zu den Patientendaten und der verabreichten Medikation am Elecsys® 2010.

#### 2. 1.3.1. Das Elecsys® 2010

Das Elecsys 2010® von Boeringer Mannheim ist ein vollautomatisches Random-Access Analysesystem zur Durchführung quantitativer und qualitativer immunologischer Tests nach dem Electro-Chemi-Lumineszenz-Verfahren (ECL). Wir benutzten das Gerät zur Bestimmung der TNT- und CK-MB- Bestimmung. Das Gerät ist ein Tischgerät bestehend aus dem Analyser, der alle Funktionen ausführt, die zur Proben- und Testverarbeitung gehören, sowie der Bedieneinheit, die mit der Benutzersoftware den Analyser steuert.

Die Electro-Chemi-Lumineszenz ist ein Prozeß, bei dem aus stabilen Ausgangsstoffen durch Anlegen einer Spannung hochreaktive Stoffe erzeugt werden. Diese Stoffe reagieren in der sogenannten Chemilumineszenzreaktion, bei der Licht erzeugt wird, miteinander. Der hier verwendete ECL/Origen<sup>®</sup>-Immunoassay basiert auf der Verwendung eines Ruthenium(II)-tris(bipyridyl)-Komplexes, dessen Salz eine stabile wasserlösliche Verbindung ergibt.

**Abb.1: Rutheniumkomplex** (Handbuch zum Elecsys 2010<sup>®</sup>)



Durch Anlegen einer elektrischen Spannung wird der Reaktionspartner Tripropylamin in ein Radikales überführt, welches mit dem durch Abgabe eines Elektrons inzwischen autoxidiertem Ruthenium ( $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$ ) reagiert.  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$  wird zu  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  reduziert und damit in einen energiereicheren angeregten Zustand überführt, so daß es ein Lichtphoton der Wellenlänge 620 nm abgibt. Damit fällt es in den  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  Grundzustand zurück, wodurch es durch Abgabe eines Elektrons erneut in den Reaktionszyklus eingehen kann. Das Tripropylamin wird während der Reaktion verbraucht und wird deshalb in großem Überschuß eingesetzt. Ein Fotomultiplier mißt die Lichtemission, die proportional zum Antigengehalt der Probe ist.

### 2.1.3.2. CK-MB- und TNT-Bestimmung

Zur Bestimmung der TNT- sowie der CK-MB-Konzentration der Serumproben findet das immunologische Sandwich-Test-Prinzip Anwendung. Hierbei wird die Patientenprobe zusammen mit dem Reagenz, das biotinylierte monoklonierte Maus-Antikörper und Ruthenium-markierte spezifische monoklonierte Maus-Antikörper enthält, in das Reaktionsgefäß pipettiert. Die Antikörper binden sich an das TNT/CK-MB-Molekül, das sich in der Probe befindet. Als Zweites werden streptavidinbeschichtete magnetische Mikropartikel hinzugefügt. An deren Oberfläche lagern sich nun die biotinylierten Antikörper, die inzwischen das TNT bzw. CK-MB der Probe gebunden haben, an. In der Meßzelle werden die Mikropartikel mit Hilfe eines Magneten an die Arbeitselektrode gelagert. In der ECL-Reaktion entsteht ein auf Ruthenium basierendes Derivat. Dieses sendet durch Anlegen einer elektrischen Spannung Licht aus. Die gemessene Lichtstärke verhält sich direkt proportional zum Antigengehalt der Patientenprobe.

Zur Durchführung des Testes wurden Reagenzien der Firma Boeringer Mannheim benutzt. Die Reagenzienkalibration erfolgt mit Hilfe einer Masterkalibrationskurve, die mittels Barcode in den Analyser eingelesen wird. Bei der Chargenkalibration wird mit Hilfe reagenzspezifischer Kalibratoren die Rodbard-Kurve an die chargenspezifische Kalibrationskurve angeglichen. Die Kalibrationsstabilität beläuft sich auf einen Zeitraum von 7 Tagen. Sich länger im Gerät befindliche Reagenzien wurden erneut kalibriert.

Das aufgetaute Patientenblut wurde bei 3000 Umdrehungen 10 Minuten lang zentrifugiert und anschließend 200µl Serum in ein Probengefäß abpipettiert. Auf diese Weise wurden sich in den Proben befindene Mikrothrombi und Fibringerinnsel abgesetzt und eliminiert. Das Gerät kann auf einem Probenteller gleichzeitig 30 Proben speichern und bearbeiten. Nach jeder 30. Probe führten wir drei serielle und drei laboreigene Kontrollen für TNT und CK-MB durch.

Es werden 50µl Probe mit 60µl bzw. 50µl der Reagenzien 1 und 2 , die die biotinylierten Antikörper sowie den Rutheniumkomplex enthalten, in das Reaktionsgefäß pipettiert. Nach der 9 Minuten langen Inkubation bei 37°C werden im zweiten Arbeitsschritt 40µl streptavidinmarkierte Mikropartikel hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch inkubiert erneut bei 37°C für 9 Minuten. Dann werden 150µl des Reaktionsgemisches zur Meßzelle transferiert, wo der Mikropartikel-Antigen-Rutheniumkomplex magnetisch fixiert. Die überschüssigen Substanzen werden mit Hilfe einer „Pro-Cell“-Waschlösung entfernt. Es wird danach eine Spannung zwischen Arbeits- und Gegenelektrode angelegt und die Lichtemission der ECL mit Hilfe eines Fotomultiplers quantifiziert. Anhand der Kalibrationskurve wird die TNT-/ CK-MB-Konzentration errechnet. Der Meßbereich für TNT liegt zwischen 0,01ng/ml und 25 ng/ml. Meßwerte über 0,1 ng/ml werden als signifikante Myokardschädigung betrachtet und gelten als Troponin-positiv. Die Nachweisgrenze für CK-MB liegt bei 0,15 ng/ml und der Meßbereich reicht bis 500,0 ng/ml. Der Cut-off lag bei 5 ng/ml.

#### 2.1.4. Statistische Auswertung

Zur Auswertung des Benefits durch die Behandlung mit Abciximab findet die *explorative Datenanalyse* Anwendung. In Form von *Histogrammen* werden Häufigkeiten einzelner Wertegruppen graphisch dargestellt und damit übersichtlich aufbereitet. Mit Hilfe einer graphischen *Trendanalyse* in Form eines *Scatterplots* lassen sich Zusammenhänge zwischen Meßwerten und Krankheitsgeschehen aufdecken.

Zur Erstellung eines *Regressionsmodells* findet die *logistische Regressionsanalyse* Verwendung. Sie prüft bei nicht linearen Zusammenhängen die Abhängigkeit der einzelnen Variablen untereinander und ihren Einfluß auf das vorhergesagte Ergebnis, welches in Form von Wahrscheinlichkeiten ausgedrückt wird. Zum Entwickeln des Datenmodells benutzen wir die „*Reverse Stepwise Selection*“. Troponin-Konzentrationen >0,1 ng/ml und CK-MB-Konzentrationen >5 ng/ml, EKG-Ergebnisse und angiographische Befunde wurden als dichotome Variable in das Modell



eingeschlossen. Anhand verschiedener statistischer Tests wird ihre von anderen Variablen unabhängige Vorhersagekraft für das therapeutische Benefit von Abciximab geprüft. Das Ergebnis wird als relatives Risiko in Form von *Odd Ratios* ausgedrückt und zusammen mit den 95%igen *Konfidenzintervallen* graphisch dargestellt.

Um das therapeutische Benefit von Abciximab und dessen Zusammenhang mit verschiedenen hohen TNT- und CK-MB-Werten zu evaluieren, wurden alle Patienten mit meßbaren Werten in Quartile von jeweils ca. 130 Patienten eingeteilt. Jedes Quartil wurde als eigene dichotome Variable in eine logistische Regressionsanalyse eingeschlossen mit folgenden Meßbereichen:

TNT 1: 0,02-0,04 ng/ml; TNT 2: 0,05-0,12 ng/ml

TNT 3: 0,13-0,32 ng/ml; TNT 4: >0,32 ng/ml

und:

CK-MB 1: 1,3-1,7 ng/ml; CK-MB 2: 1,8-2,5 ng/ml

CK-MB 3: 2,6-5,0 ng/ml; CK-MB: >5 ng/ml

Die Behandlung mit Abciximab (=1) und mit Placebo (=0) wurde als binäre Variabel in das Modell eingeschlossen und dieses Modell geprüft.

Um den Zusammenhang von Troponin-Werten mit der Behandlung zu prüfen, wurden *Interaktionsterme* zwischen diesen beiden Variablen gebildet und in das Modell eingefügt. War der *Likelihood-Ratio-Test* mit 4 Freiheitsgraden signifikant, verbesserte der Einschluß dieses Terms das Regressionsmodell. Dies bedeutet verschiedene Grade an therapeutischem Benefit bei Patienten mit verschiedenen hohen Troponin-Werten.

Um zu testen, ob zwei unabhängige Stichproben der gleichen Grundgesamtheit entstammen, oder ob es Lageunterschiede zwischen den Populationen gibt, benutzten wir den *Man-Whitney U-Test* (2 seitig) für ordinal skalierte Merkmale.

Der Zusammenhang zwischen kategoriellen Merkmalen wurde mit *Fishers Exact Test* (2 seitig) untersucht.

Alle kontinuierlichen Variablen werden als *Mittelwerte* und *Standardabweichungen* angegeben.

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 7.5 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) und mit StatXact-3 (Cytel Software Corp., Cambridge, Massachusetts).

### **3. Ergebnisse**

#### 3.1. Subgruppenanalyse der CAPTURE-Studie

Von 1265 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren von 1088 Serumproben verfügbar. Von diesen wurden 198 Patienten aus dieser Analyse ausgeschlossen, da sie innerhalb der letzten 14 Tage vor Aufnahme in die Studie einen Myokardinfarkt hatten. Troponin T kann in solchen Fällen einer Myokardzellschädigung bis 14 Tage lang im Serum nachweisbar sein, so daß erhöhte Troponin T-Werte bei diesen Patienten nicht durch neuerliche Ischämien sondern durch diese alte Zellschädigung zustande kommen können.

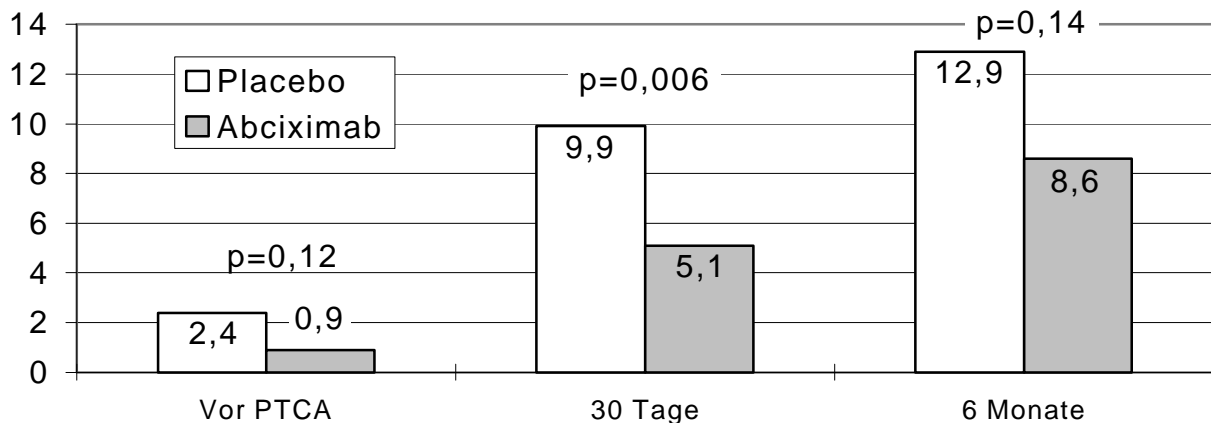
So blieb eine Untergruppe von 890 Patienten bestehen, an denen wir Troponin T- und CK-MB-Werte bestimmten. Die Untergruppe ist hinsichtlich ihrer Anamnese, Durchschnittsalter, Geschlecht, Risikofaktoren und Vormedikation mit dem Gesamtkollektiv vergleichbar. Eine Übersicht gibt folgende Tabelle:

**Tab. 5: Subgruppenanalyse**

	Subanalysen-Patienten		Aussortierte Patienten	
	Abciximab	Placebo	Abciximab	Placebo
Patienten	441	449	189	186
männlich	319 (72.3 %)	319 (71.0 %)	142 (75.1 %)	140 (75.3 %)
Alter	60.7 ± 9.6	61.3 ± 10.2	60.2 ± 10.1	60.2 ± 10.4
<b>Vorgeschichte mit</b>				
Angina > 4 Wochen	223 (51.9 %)	253 (56.9 %)	77 (41.2 %)	69 (38.1 %)
Infarkt 14-30 Tage	17 (3.9 %)	13 (2.9 %)	4 (2.1 %)	2 (1.1 %)
Infarkt >30 Tage	89 (20.2 %)	92 (20.5 %)	20 (10.6 %)	18 (9.7 %)
PTCA	65 (14.7 %)	69 (15.4 %)	19 (10.1 %)	17 (9.1 %)
CABG	6 (1.4 %)	18 (4.0 %)	5 (2.6 %)	3 (1.6 %)
<b>Medikation vor Einschluß</b>				
Aspirin	391 (91.6 %)	417 (93.9 %)	179 (94.7 %)	170 (92.9 %)
Heparin i.v.	438 (99.3 %)	448 (99.8 %)	189 (100.0 %)	186 (100 %)
Nitrate	440 (100.0 %)	448 (99.8 %)	189 (100.0 %)	185 (100.0 %)
β-Blocker	277 (64.9 %)	281 (63.3 %)	140 (74.1 %)	126 (68.9 %)
Ca-Antagonisten	204 (47.8 %)	244 (55.0 %)	82 (43.4 %)	83 (45.4 %)
<b>Medikation nach Einschluß</b>				
Aspirin	422 (85.7 %)	434 (96.9 %)	182 (97.8 %)	174 (95.6 %)
Ticlopidin	20 (4.5 %)	20 (4.5 %)	5 (2.7 %)	5 (2.7 %)
Heparin i.v.	426 (96.6 %)	439 (97.8 %)	182 (96.3 %)	180 (96.8 %)
β-Blocker	285 (64.6 %)	275 (61.4 %)	127 (68.3 %)	120 (65.9 %)
Nitrate i.v.	432 (98.0 %)	437 (97.5 %)	181 (97.3 %)	179 (98.4 %)
Ca-Antagonisten	210 (47.6 %)	240 (63.6 %)	79 (42.5 %)	79 (43.4 %)
<b>Risikofaktoren</b>				
Diabetes	55 (12.5 %)	54 (12.1 %)	24 (13.0 %)	20 (10.6 %)
Hypertonie	175 (40.0 %)	171 (38.3 %)	70 (38.3 %)	74 (39.6 %)
Raucher	170 (38.7 %)	178 (40.5 %)	77 (41.6 %)	78 (41.7 %)

Nach 6 Monaten gab es in dem Patientenkollektiv der Untergruppe 19 Todesfälle und 79 Myokardinfarkte. Wie im Gesamtkollektiv war die Ereignisreduktion, definiert als Myokardinfarkt und Tod, in der mit Abciximab behandelten Patientengruppe in dem Zeitraum während und bis 36 Stunden nach PTCA signifikant reduziert im Vergleich zu der Placebogruppe. Bis 30 Tage nach dem Eingriff blieb dieser Unterschied im Gesamtkollektiv bestehen. In dem Zeitraum vor der PTCA und im Follow-Up-Zeitraum bis zu 6 Monaten blieb ein Trend zu weniger Ereignissen in der Abciximabgruppe.

Ereignisrate in % (Tod, AMI)



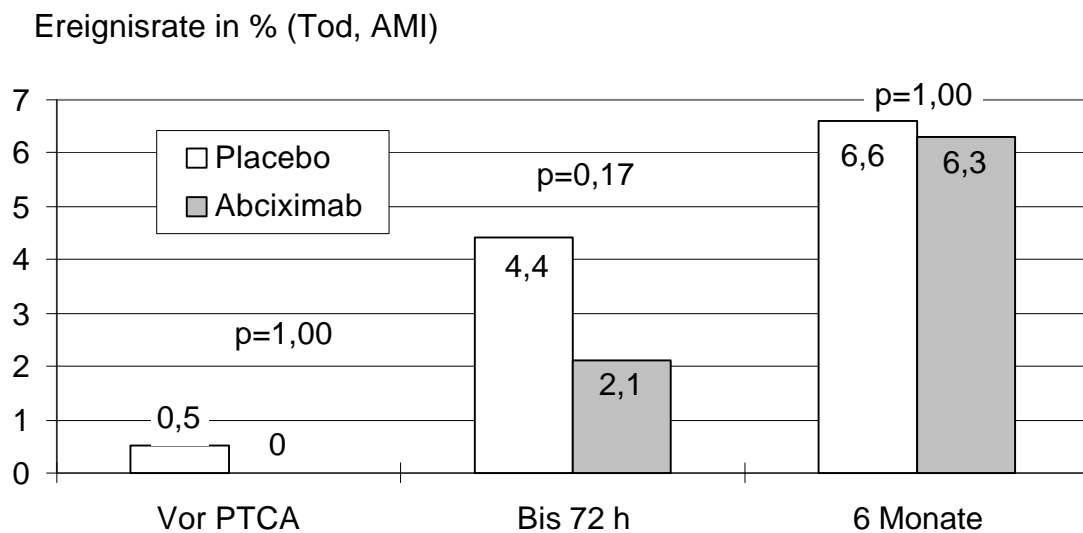
**Abb. 2: Ereignisrate im Gesamtkollektiv**

### 3.2. Ergebnisse der Troponinauswertung

#### 3.2.1. TNT- negative Patienten

Troponin T erscheint nur bei einer Nekrose des Herzmuskels im peripheren Blut. Von den 890 untersuchten Patienten mit instabiler Angina Pectoris war bei 372 Patienten (41,8%) kein Troponin nachweisbar ( $TNT \leq 0,01$  ng/ml). Von diesen erhielten 182 Patienten Placebo und 190 wurden mit Abciximab behandelt. Die Ereignisrate dieses Kollektives war unabhängig vom Medikament in beiden Gruppen zu jedem Zeitpunkt gleich groß. Periinterventionell, also in dem Zeitraum während und bis 72 Stunden nach

PTCA, gab es einen Trend zu einer geringeren Ereignisrate in der Abciximabgruppe ( $p=0,17$ ). Während es vor der PTCA in dieser Gruppe kein bzw. 0,5% Ereignisse in der Placebo- bzw. Abciximabgruppe gab, stieg diese Zahl periinterventionell auf 4,9% vs. 2,1% an, glich sich nach 6 Monaten aber vollständig aus.



**Abb. 3: Ereignisrate bei TnT- negativen Patienten**

### 3.2.2. TNT positive Patienten- Patienteneinteilung in Quartilen

Troponinwerte waren nachweisbar bei 518 (58,2%) aller Patienten. Sie wurden anhand ihrer Troponinwerte in vier, annähernd gleich große Quartile unterteilt von

TNT(1) = 0,02-0,04 ng/ml (n=138),

TNT(2) = 0,05-0,12 ng/ml (n=129),

TNT(3) = 0,13-0,32 ng/ml (n=123),

TNT(4) = >0,32 ng/ml (n=128).

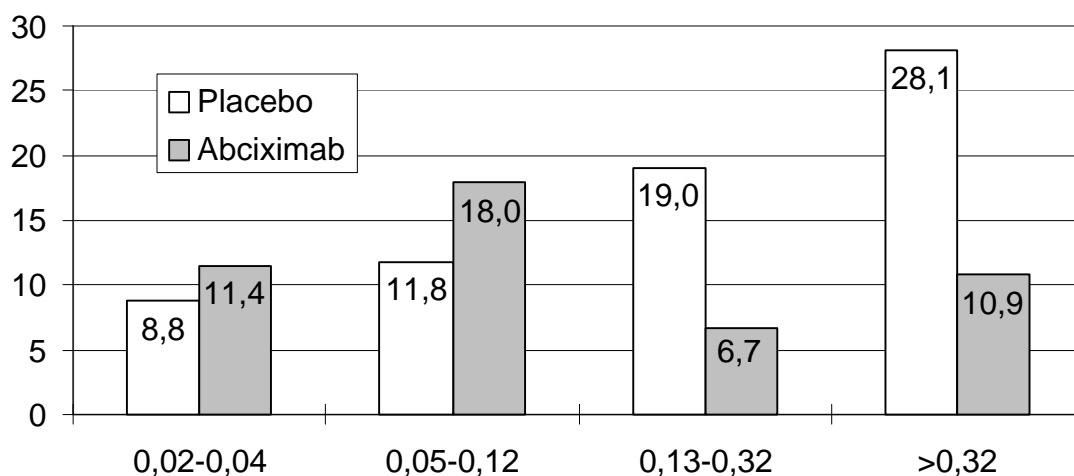
Die Ereignisrate wurde in jedem Quartil gesondert untersucht. Dazu wurden vier unterschiedliche Zeitfenster gewählt, vor PTCA, der Zeitraum während bis 72 Stunden nach PTCA, sowie 30 Tage und 6 Monate nach PTCA.

Durch alle Zeiträume hindurch zeigt sich in den ersten zwei Quartilen mit TNT-Werten bis 0,12 ng/ml kein signifikanter Unterschied in der Ereignisrate

zwischen Abciximab- und Placebogruppe. Die Ereignisrate ist im Zeitraum vor der PTCA niedrig (2,2% Ereignisse in Placebo- und Abciximabgruppe) und steigt periinterventionell sprunghaft an mit 4,4% vs. 9,3% Ereignissen in den unteren beiden Quartilen innerhalb der ersten 72 Stunden. Innerhalb der nächsten 30 Tage finden in beiden Gruppen kaum Ereignisse statt. Nach 6 Monaten liegt eine Gesamtereignisrate von 10,3% im ersten und 14,7 % im zweiten Quartil vor.

Ein anderes Bild bietet sich in den beiden letzten TNT-Quartilen mit Werten TNT >0,12 ng/ml. Die Ereignisrate zu allen Zeitpunkten ist in der Placebogruppe signifikant höher als in der Abciximabgruppe und ist höher als in den ersten Quartilen (28,1% Ereignisse in der Placebogruppe im 4. Quartil nach 6 Monaten vs. 9,8% Ereignisse in den ersten beiden Quartilen). Im Vergleich dazu bleibt die Ereignisrate in der Abciximabgruppe niedrig, vergleichbar mit den unteren Quartilen mit geringem kardialen Risiko.

Ereignisrate in % (Tod, AMI)



**Abb. 4: Ereignisrate in TnT- Quartilen nach 6 Monaten**

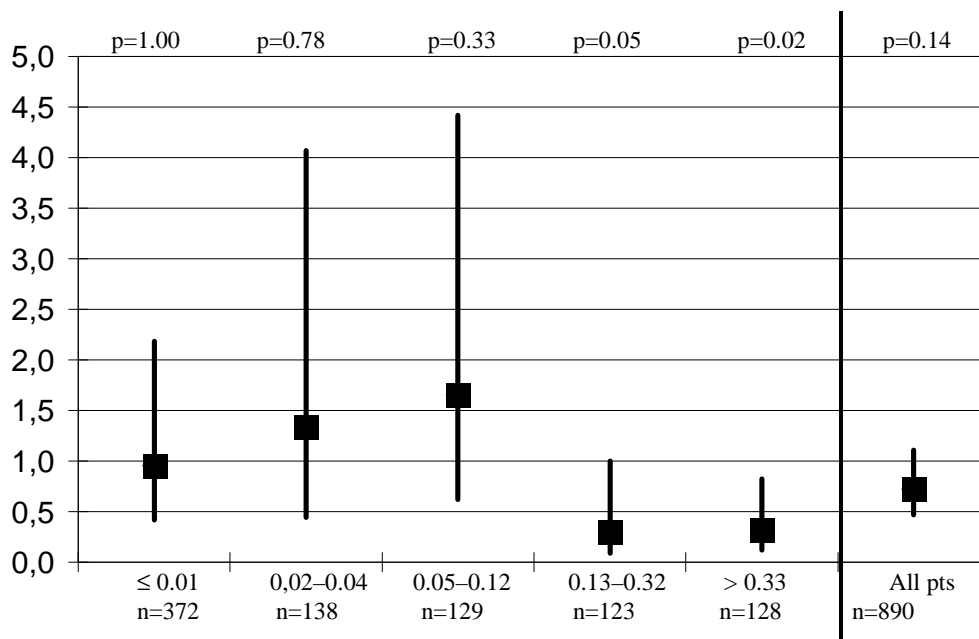
Diese Ereignisreduzierung bei mit Abciximab behandelten Patienten mit Troponinwerten > 0,12 ng/ml ist signifikant nach 72 Stunden ( $p=0,023$ ), nach 30 Tagen ( $p=0,001$ ) und auch nach 6 Monaten ( $p=0,002$ ).

Nach Einschluß des Interaktionsterms TNT >0,01 ng/ml x Therapie in das logistische Regressionsmodell wurde die Abweichung (Deviance) des Modells

signifikant reduziert. Der „Likelihood Ratio Test“ ergab den Wert 17,31 nach 72 h ( $p=0,002$ ), 13,38 nach 30 Tagen ( $p=0,01$ ) und 9,37 nach 6 Monaten ( $p=0,045$ ). Dies belegt einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Effektivität der Behandlung mit Abciximab und der Troponin-Freisetzung.

Es besteht jedoch kein linearer Zusammenhang zwischen steigenden Troponinwerten und Therapiegewinn durch Abciximab. Tatsächlich zeigt die nachfolgende Abbildung einen Sprung zwischen zweitem und drittem Troponin-Quartil. Ab einem Schwellenwert von 0,12 ng/ml tritt eine deutliche relative Risikoreduzierung ein. Die Odd Ratios sinken von 1,2 im 2. auf 0,3 im 3. Quartil. Damit zeigt sich deutlich: Es profitieren nur die Troponin-positiven Patienten mit Werten  $> 0,12$  ng/ml von der Behandlung mit Abciximab. Dieser Benefit ist im Gesamtkollektiv nicht nachweisbar ( $p= 0,14$ ).

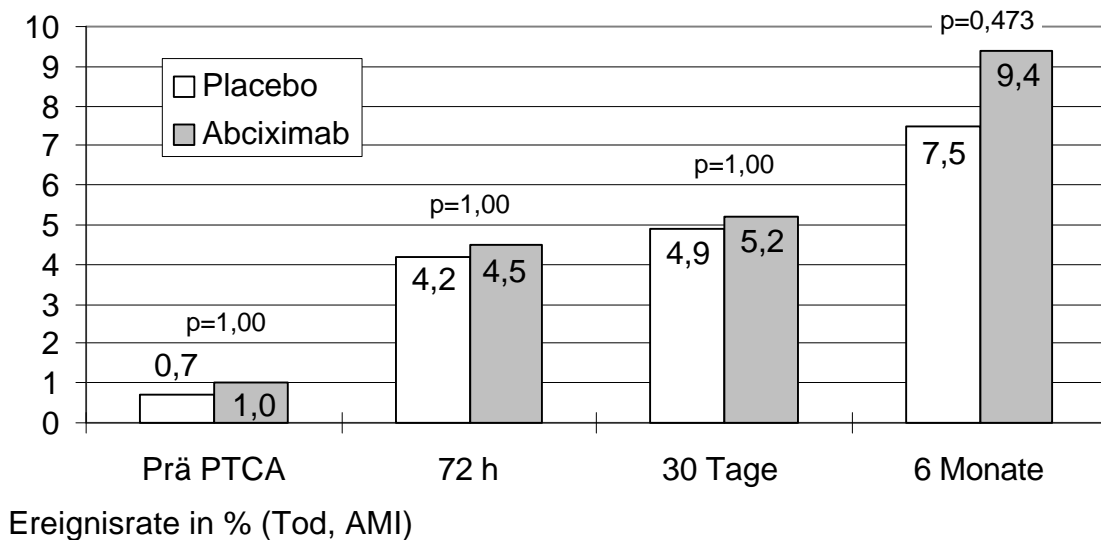
Ereignisrate in % (Tod, AMI)



**Abb.5: Odd Ratios der TNT- Quartile nach 6 Monaten**

### 3.2.3. Risikoeinschätzung anhand des Troponin-Status

Dieser kalkulierte therapeutische Schwellenwert von 0,12 ng/ml liegt nahe dem diagnostischen Cut-Off für Troponin T von 0,1 ng/ml, der in der klinischen Routine breite Anwendung gefunden hat. Im folgenden analysierten wir daher die beiden Patientengruppen entsprechend dem Troponin-Status: Troponin-Positive (TNT >0,1 ng/ml) und Troponin-Negative (TNT ≤0,1 ng/ml). Von den 890 Patienten dieser Subanalyse zeigten 275 (30,9%) Troponinwerte über 0,1 ng/ml und bilden damit die Troponin-positive Gruppe. Bei 615 Patienten lagen die Troponinwerte unterhalb dieses Schwellenwertes. Die TNT-negative Gruppe unterscheidet sich hinsichtlich der Ereignisraten in der Abciximabgruppe nicht von der Placebogruppe. Es kann zu keinem der untersuchten Zeitpunkte ein therapeutischer Benefit für die Abciximabbehandlung nachgewiesen werden. Vor der PTCA wiesen die TNT-negativen Patienten ein geringes Risiko auf (0,7 und 1,0% in der Placebo-/Abciximabgruppe). Im Zusammenhang mit der PTCA treten 4,2 und 4,5% Ereignisse auf, die sich nach 6 Monaten auf 7,5 und 9,4% steigern (p=0,473).



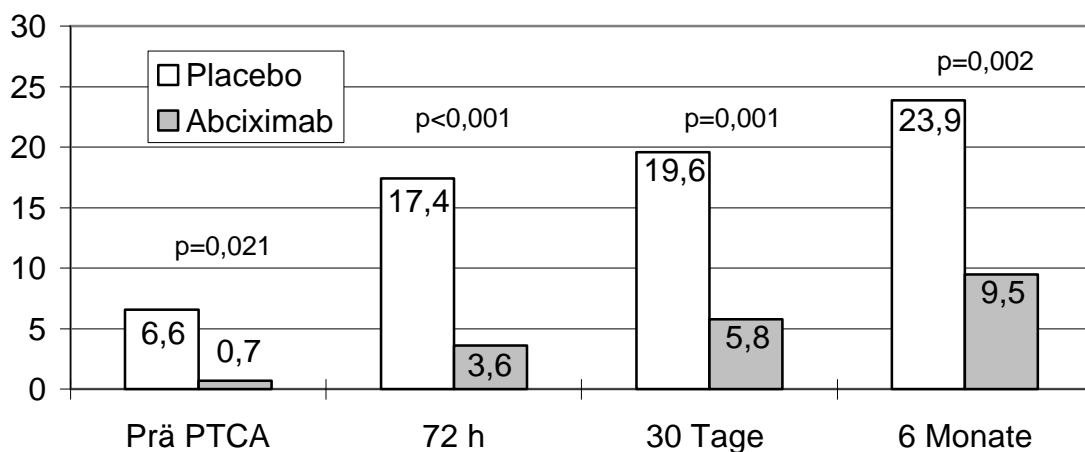
**Abb. 6: Ereignisrate der TNT-negativen Patienten**



Anders sieht es in der Troponin-positiven Patientengruppe aus. Bereits vor der Intervention liegt in der Placebogruppe eine hohe Ereignisrate von 6,6% vor. Dieses hohe kardiale Risiko wird durch die Behandlung mit Abciximab auf ein sehr niedriges Niveau reduziert. In dem Zeitraum vor der PTCA kommt es hier nur zu 0,7% Ereignissen ( $p=0,021$ ).

Das hohe Risiko für Komplikationen im Zusammenhang mit der PTCA manifestiert sich in einer hohen Ereignisrate von 17,4% in der Placebogruppe. Dieses wird in der Abciximabgruppe erfolgreich reduziert (3,6% Ereignisrate,  $p<0,001$ ). Diese absolute Risikoreduktion von insgesamt 13,8 % ist auch nach 30 Tagen (13,8%,  $p=0,001$ ) und 6 Monaten (14,4%;  $p=0,002$ ) unverändert nachweisbar.

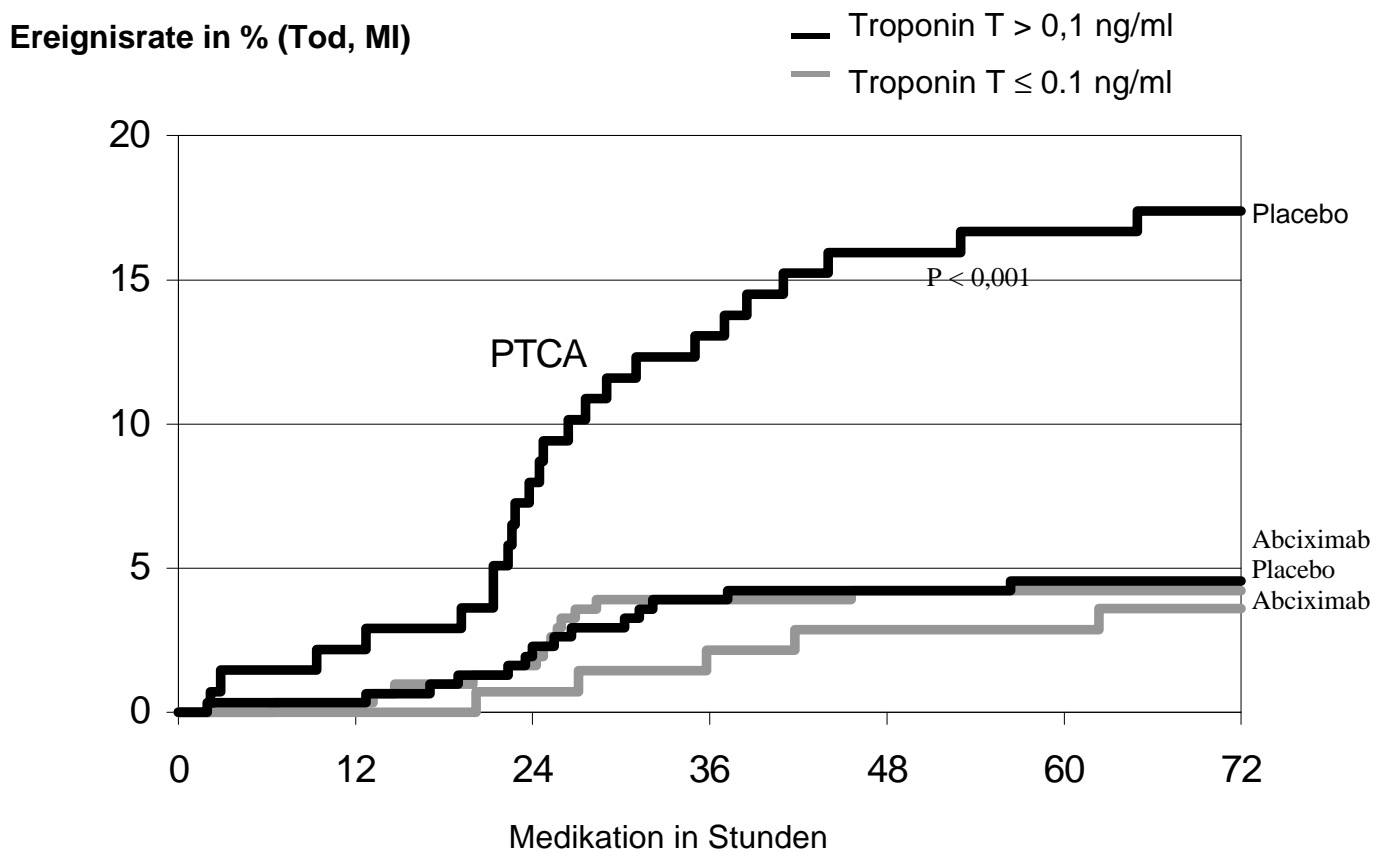
Ereignisrate in % (Tod, AMI)



**Abb. 7: Ereignisrate der TNT-positiven Patienten**

Die Ereignisrate in der Placebogruppe ist bereits vor aber besonders nach der PTCA hoch. In der Placebogruppe erleiden 17,4% aller Troponin-positiven Patienten mit instabiler Angina innerhalb der ersten 72 Stunden nach der Intervention einen Herzinfarkt oder versterben. Durch die Behandlung mit Abciximab wird dieses Risiko auf das Niveau der Troponin-negativen Patienten mit entsprechend geringerem Risiko gesenkt, wie aus den Ereigniskurven hervorgeht. Die Odd-Ratios weisen eine signifikante Risikoreduktion für den Zeitraum vor PTCA (Odd-Ratio: 0,45, 95%iges

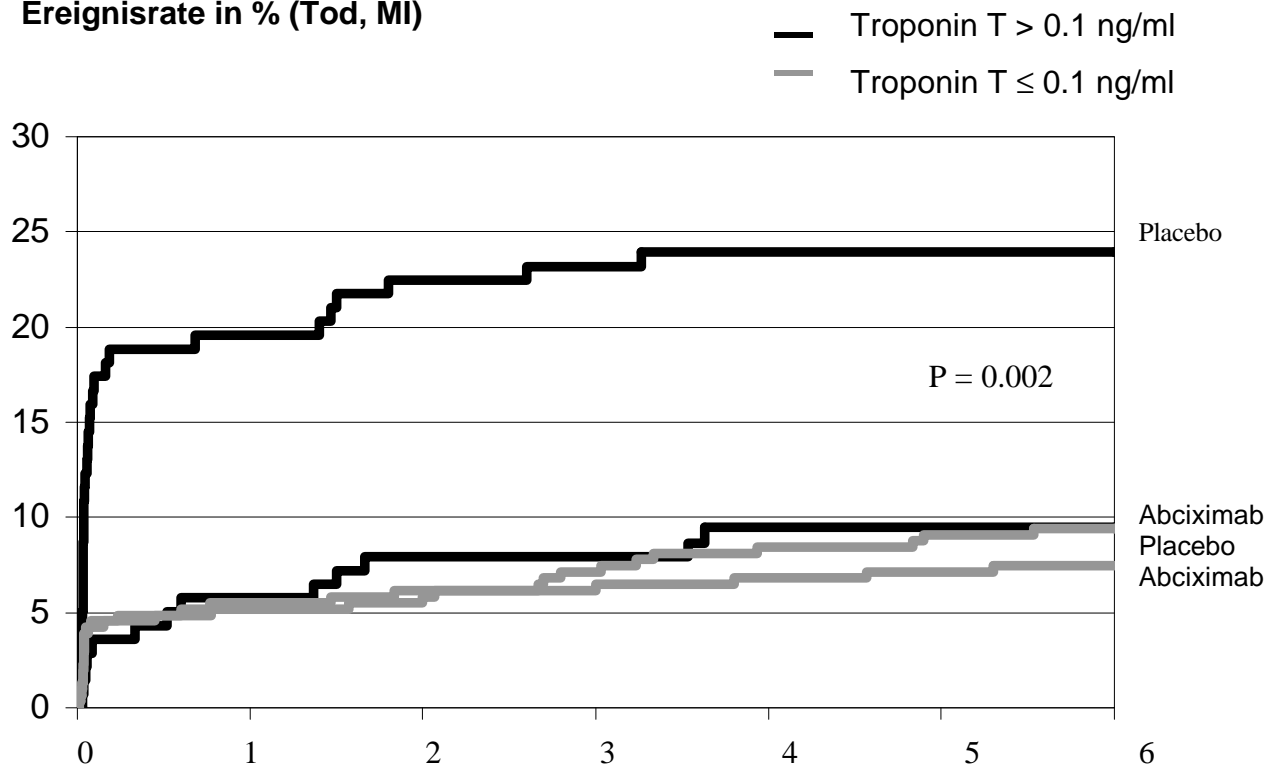
Konfidenzintervall 0,21-0,95,  $p=0,02$ ), innerhalb der ersten 72 Stunden danach (OR:0,29; 95%iges KI: 0,11-0,54;  $p=0,007$ ) und nach 6 Monaten auf (OR: 0,32; 95%iges KI: 0,14-0,62;  $p=0,002$ ).



**Abb. 8: Ereignisrate der TNT-positiven Patienten**

Diese reduzierte Ereignisrate in den Troponin-positiven Patienten wird insbesondere durch eine reduzierte Inzidenz der Myokardinfarkte erreicht. Die Letalität in der CAPTURE-Studie ist insbesondere initial niedrig (0,8% nach 30 Tagen, aber 2,1% nach 6 Monaten) und bleibt von der Behandlung mit Abciximab unbeeinflusst. Bei den Troponin-positiven Patienten verstarben 3,6% in der Placebogruppe und 2,9% in der Abciximabgruppe ( $p=0,741$ ).

### Ereignisrate in % (Tod, MI)



**Abb. 9: Ereignisrate der TNT-positiven Patienten in Monaten**

### 3.3 Ergebnisse der CK-MB-Auswertung

Von den 890 Patienten dieser Subanalyse weisen nur 116 Patienten (13%) CK-MB-Werte über dem Cut-Off von 5 ng/ml auf. Der Mittelwert lag bei  $8,7 \pm 6,2$  ng/ml mit einer Streubreite von 5,0-36,5 ng/ml. Von diesen CK-MB positiven Patienten erhielten 63 Placebo und 53 wurden mit Abciximab behandelt.

Die Trendanalyse ergab eine Risikosteigerung für kardiale Ereignisse mit steigenden CK-MB-Werten. Wir teilten die Patienten mit meßbaren CK-MB-Werten über 1,3 ng/ml in vier annähernd gleich große Quartile mit Meßwerten von CK-MB 1: 1,3-1,7 ng/ml, n=131;

CK-MB 2: 1,8-2,5 ng/ml, n=123;

CK-MB 3: 2,6-5 ng/ml, n=94;

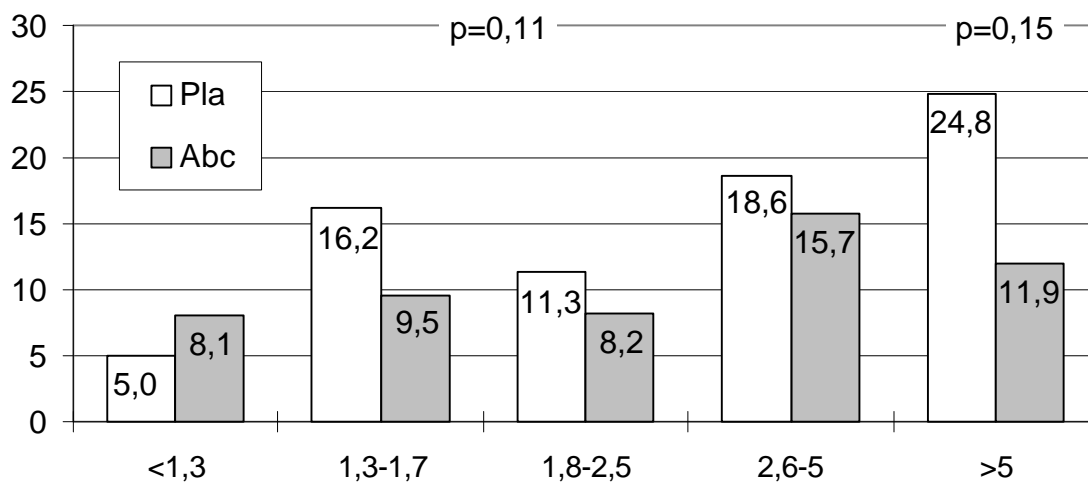
CK-MB 4: >5 ng/ml, n=116 ein.

Die Ereignisrate in der Placebogruppe ist nach 30 Tagen und nach 6 Monaten signifikant erhöht bei allen Patienten des 4. Quartils mit CK-MB-Werten über

dem diagnostischen Cut-Off von 5 ng/ml ( $p=0,02$ ). Erhöhte CK-MB-Werte zeigen damit ebenfalls ein hohes kardiales Risiko an.

Kein Zusammenhang jedoch ließ sich für erhöhte CK-MB-Werte und dem therapeutischen Benefit durch Abciximab nachweisen. Dieser war über alle Quartile hinweg und auch bei den CK-MB-negativen Patienten auf vergleichbarem Niveau. Auch die Einführung des Interaktionsterms CK-MB >5 ng/ml x Therapie in die Regressionsanalyse zeigte keine Verbesserung des Modells und damit keinen Zusammenhang zwischen erhöhten CK-MB-Werten und Therapiebenefit. In dem Zeitraum von 6 Monaten läßt sich ein Trend zu vermehrtem Benefit in der Abciximabgruppe bei CK-MB-positiven Patienten feststellen, der sich aber nicht von der therapeutischen Effektivität in den niedrigeren Quartilen unterscheidet. So fanden in der Placebogruppe 24,8% Ereignisse statt versus 12,9% in der Abciximabgruppe ( $p=0,15$ ). Bei allen anderen Patienten mit Werten CK-MB <5 ng/ml waren es 9,4 vs. 8,0%

Ereignisrate in % (Tod, AMI)



**Abb. 10: Ereignisrate in CK-MB-Quartilen nach 6 Monaten**

Der Benefit durch die Behandlung mit Abciximab ist durch alle CK-MB-Gruppen hindurch konstant und vergleichbar mit dem Gesamtkollektiv der Studie. Nach 6 Monaten zeigen CK-MB-Positive und -Negative vergleichbare

Odd-Ratios, die keine Signifikanz für einen erhöhten Therapiebenefit für CK-MB-positive Patienten zeigen:

OR (CK-MB pos): 0,63, 95%iges KI: 0,28-1,28, p=0,15

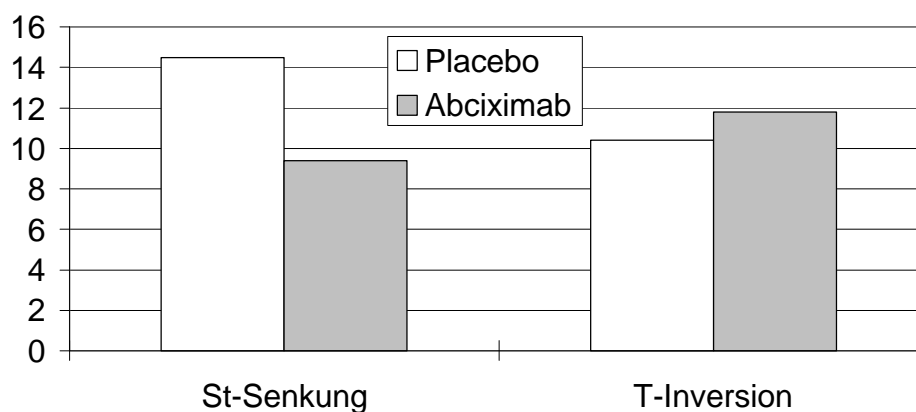
OR (CK-MB neg): 0,75, 95%iges KI: 0,48-1,14, p=0,11

### 3.4. Ergebnisse im EKG

Die Elektrokardiogramme der Patienten wurden hinsichtlich ST-Senkung und T-Welleninversion begutachtet. Von 849 Patienten (95,4%) lagen EKG-Auswertungen vor. Bei 371 Patienten lagen ST-Senkungen im Aufnahme-EKG vor (43,7%), von diesen erhielten 200 Placebo, 171 Abciximab. Bei 442 Patienten gab es T-Welleninversionen (52,1%), von denen 220 Patienten Placebo und 200 Abciximab erhielten.

Die Ereignisrate nach 6 Monaten in den verschiedenen Gruppen ist im nachstehenden Diagramm dargestellt. Während sich die Ereignisrate in der Placebo- und Abciximabgruppe bei den Patienten mit T-Inversionen kaum unterscheidet (10,4 vs. 11,8%, p=0,652), ist bei den ST-Senkungen eine Ereignisreduzierung in der Abciximabgruppe erkennbar, die jedoch nicht das Niveau der statistischen Signifikanz erreicht (14,5 vs. 9,4%, p=0,152).

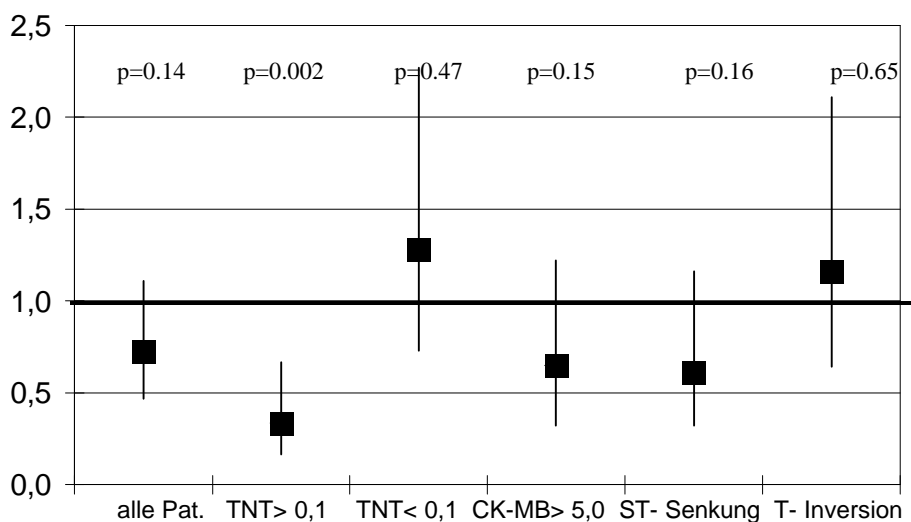
Ereignisse in % (Tod, MI)



**Abb. 11: EKG- Veränderungen**

EKG-Veränderungen sind damit kein Faktor für eine Vorhersage für das therapeutische Benefit durch die Behandlung mit Abciximab. Wie erhöhte CK-MB-Werte sind jedoch ST-Senkungen im Aufnahme-EKG ein unabhängiger Risikofaktor für kardiale Ereignisse im Folgezeitraum bis 6 Monate (OR: 0,61, 95%iges KI: 0,32-1,16;  $p=0,02$ ). Die Aufnahme von erhöhten CK-MB-Werten und ST-Senkungen in das logistische Regressionsmodell führt jedoch zu keiner Verbesserung des Modells, sobald TNT-Werte  $>0,1$  ng/ml in das Modell eingeschlossen werden.

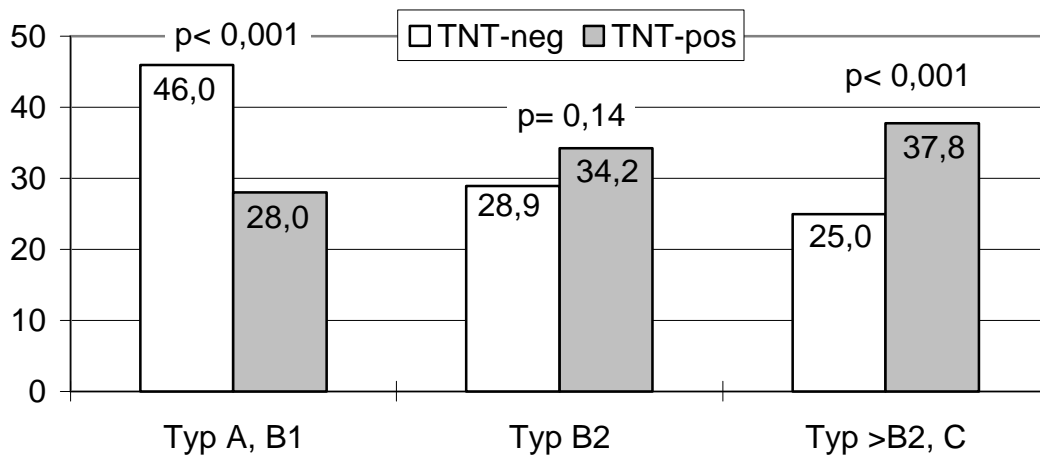
**Abb. 12: Odd-Ratios verschiedener Risikofaktoren**



### 3.5. Ergebnisse im Angiogramm

Die in den beiden Angiographien (vor und nach Behandlung) sichtbaren Läsionen wurden nach steigendem Schweregrad klassifiziert als A, B1, B2, >B2 und C. Wir untersuchten das Patientenkollektiv nach Unterschieden, die durch die Behandlung mit Abciximab entstanden. Schwerere und komplexe Läsionen der Gruppen B2 und C waren in der zweiten Angiographie vermehrt bei Patienten zu finden, die mit Placebo behandelt wurden (Läsion B2 in 12,7% vs. 5,3% in der Placebo - bzw. -Abciximabgruppe,  $p=0,05$  und 16,7% vs. 4,8% in der Gruppe C,  $p=0,04$ ). Die genaue Aufteilung zeigt folgendes Diagramm:

% aller Patienten



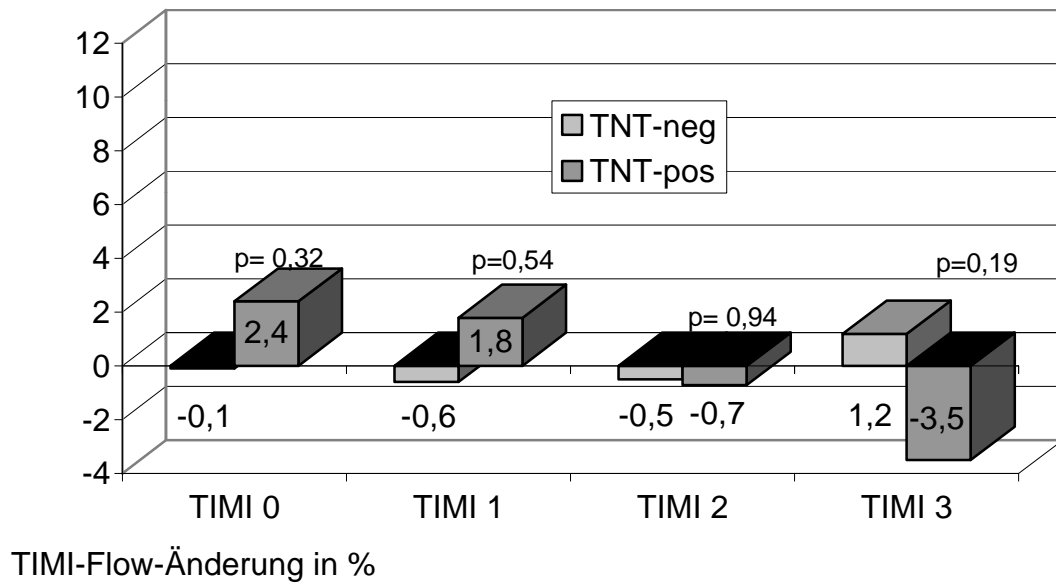
**Abb. 13: Ereignisrate und Läsionen im Gesamtkollektiv**

Es zeigt sich, daß bei 37,8% der Patienten mit Läsionen Typ B2 und C Troponinwerte >0,1 ng/ml nachweisbar sind. Im Gegensatz dazu überwiegen in den Typen mit leichteren Läsionen Typ A und B1 die Troponin-negativen Patienten (46% vs. 28%, p<0,001). Patienten mit erhöhten Troponinwerten, Zeichen einer Ischämie und Myokardschädigung, haben damit schwerere und komplexere Läsionen als Troponin-negative Patienten.

Ein Zusammenhang zwischen der Flußgeschwindigkeit im Gefäß, beschrieben als TIMI-Flow Grad 0 bis 3, und Troponinstatus ist nachweisbar: Gute Flußgeschwindigkeit (TIMI 3) war eher bei Troponin-negativen Patienten zu finden (TNT-neg: 74,5% vs. TNT-pos: 59,4%, p<0,001), während ein eingeschränkter TIMI-Flow ≤1 vermehrt bei den Troponin-positiven Patienten zu finden war % vs. 5,2%, p<0,001).

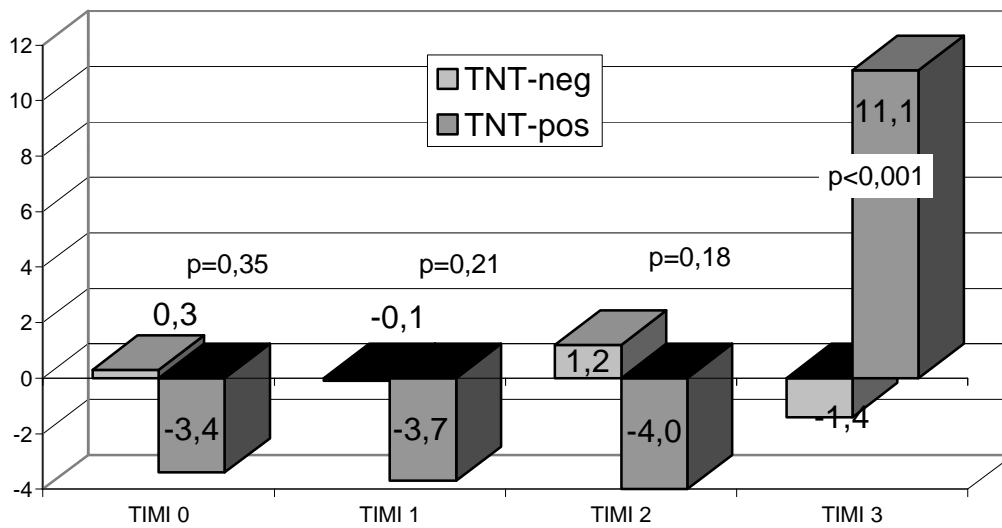
Eine Wirkung ist unter der Behandlung mit Abciximab erkennbar. Bei 22,4% der TNT-positiven Patienten verbesserte sich der TIMI-Flow. Die schwersten Flußeinschränkungen Grad 0 und 1 sanken von 16,1 auf 12,5% (p=0,01). Die Zahl der Patienten mit uneingeschränktem TIMI-Flow 3 stieg um 11,1% (p<0,001). In der Placebogruppe dagegen kam es zu einer signifikanten Zunahme beim TIMI-Flow 0 (14,9 vs. 17,1%, p=0,02). Bei den Troponin-

negativen Patienten zeigten sich keine Unterschiede in der Abciximab- und Placebogruppe, so daß ein Therapiebenefit von Abciximab nicht nachzuweisen ist.



**Abb. 14: TIMI-Flow-Änderung in der Placebogruppe**



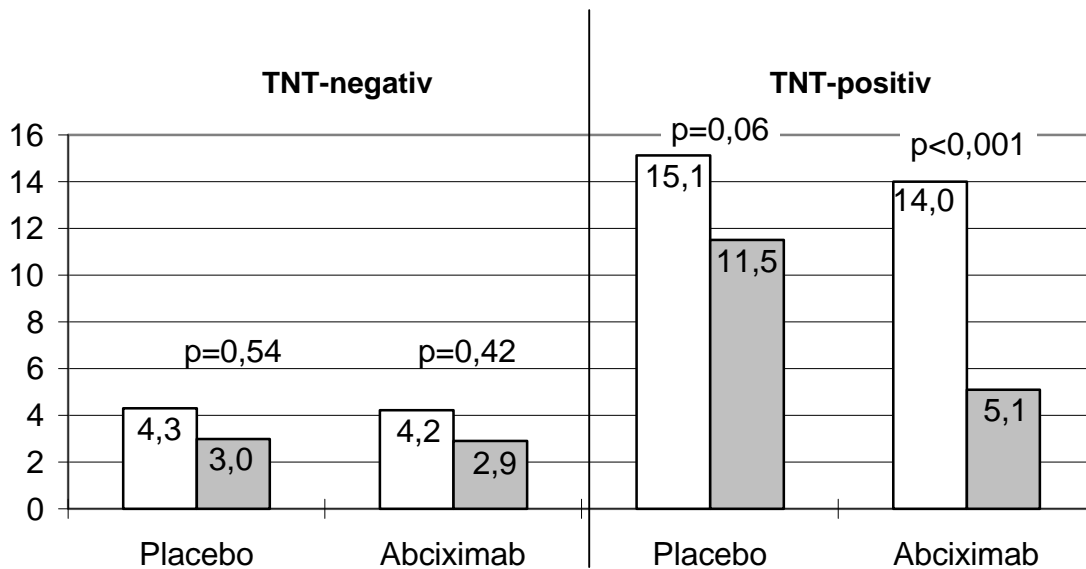


TIMI-Flow-Änderung in %

**Abb. 15: TIMI-Flow-Änderung in der Abciximabgruppe**

Thromben im Angiogramm waren vor allem sichtbar bei Troponin-positiven Patienten (14,6% vs. 4,2% in TNT-pos/neg. Patienten,  $p < 0,001$ ). 99,5% aller Patienten mit Thrombus hatten nachweisbare Troponintiter im Serum ( $> 0,01$  ng/ml). Die Auflösung der Thromben unter Abciximab lässt sich insbesondere bei Troponin-positiven Patienten nachweisen. In der zweiten Angiographie sind von 14% Thrombi nur noch 5,1% sichtbar ( $p < 0,001$ ). Dies ist eine relative Thrombusreduktion um 63%. In der Placebogruppe sinkt die Thrombusinzidenz von 15,1 auf 11,5% ( $p = 0,06$ ) und reduziert sich damit um 24%. Bei den Troponin-negativen Patienten ist kein therapeutisches Benefit durch Abciximab nachweisbar.

% aller Patienten mit sichtbarem Thrombus



**Abb. 16: Thrombusreduktion zwischen erster und zweiter Angiographie**

Weder der Einschluß des Thrombusnachweises, der komplexen Läsionen B2 und C, noch des TIMI -Flows 0 und 1 verbessern den positiven prädiktiven Wert des logistischen Regressionsmodells, sobald TNT in das Modell eingeschlossen ist. Sie sind deswegen nicht in der Lage, eine Vorhersage über den Risikograd einer PTCA bei einem Patienten mit instabiler Angina Pectoris zu machen. Troponin T dagegen erweist sich als bester und unabhängiger Risikofaktor.

## 4. Diskussion

### 4.1. Pathogenese der instabilen Angina Pectoris

Die instabile Angina Pectoris ist ein Krankheitsbild, das klinisch sehr variabel ist, und dessen genaue Pathogenese lange Zeit unbekannt war. Es liegt in seinem Beschwerdebild zwischen der chronischen stabilen Angina Pectoris, die in unterschiedlichen Schweregraden bei genau definierten Belastungsgrenzen auftritt, und dem akuten Myokardinfarkt, dessen Diagnosekriterien seit 1979 durch die „International Society and Federation of

Cardiology“ und die WHO festgelegt sind. Beide Krankheitsbilder bilden die Extreme der ischämischen Herzerkrankung, definiert als Inbalance zwischen bestehendem koronarem Blutfluß und myokardialem Sauerstoffbedarf aufgrund einer Änderung der koronaren Zirkulation (International Society and Federation of Cardiology, 1979). Bei der stabilen Angina Pectoris tritt ischämischer Brustschmerz ab einem bestimmten Belastungsgrad auf, bei dem das Herz aufgrund durch Artherosklerose eingengeengter Koronargefäße nicht mehr adäquat mit einer Blutflußsteigerung reagieren kann und so zeitweise der erhöhte Sauerstoffbedarf nicht mehr bereitgestellt wird. Beim Myokardinfarkt handelt es sich stattdessen um ein akutes bedrohliches Ereignis, bei dem ein Verschuß eines Koronararterienastes zu Ischämie und einer irreversiblen Myokardnekrose führt und oft sogar tödlich endet.

Die instabile Angina Pectoris ist sowohl aufgrund ihres klinischen Erscheinungsbildes mit typischem ischämischen Brustschmerz unabhängig von Belastung, sowie ihrer Pathogenese zwischen den beiden erstgenannten Ausprägungen der ischämischen Herzkrankheit anzusiedeln. Der Brustschmerz geht in durchschnittlich 30% bzw. 40% der Fälle mit ST-Senkungen oder veränderten T-Wellen im EKG einher. Gelegentlich kommt es zu geringen Serumenzymsteigerungen, ohne daß die diagnostischen Bedingungen für einen Myokardinfarkt erfüllt sind (s.u.). Gleichzeitig haben Patienten mit instabiler Angina ein erhöhtes Risiko, einen Myokardinfarkt zu entwickeln. 3-5% mit instabiler Angina eingelieferte Patienten versterben während ihres Klinikaufenthaltes, nach einem Jahr sind es 7-8%. 8-10% der eingelieferten Patienten entwickelt einen Myokardinfarkt innerhalb der ersten Wochen (Hilton-TC et al, 1991), 30-60% aller Infarktpatienten berichten von vorausgehenden Attacken instabiler Angina (Harper-RW,1979).

Eine Klassifikation der instabilen Angina, die auf klinischen Kriterien beruht, wurde von Eugene Braunwald vorgeschlagen. Demnach ist die instabile Angina in drei Gruppen zu unterteilen: Gruppe I beinhaltet alle Patienten mit neu auftretender Angina Pectoris innerhalb der letzten zwei Monate mit über 3 Episoden täglich, oder sich steigernde stabile Angina Pectoris. Gruppe II enthält alle Patienten mit Ruheangina in den letzten Monaten, jedoch Attacken-frei in den letzten 48 Stunden. In der Gruppe III letztendlich befinden

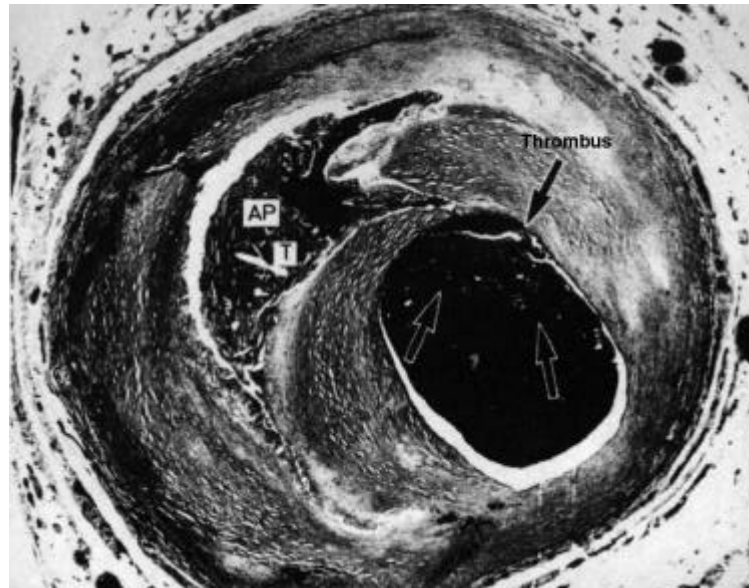
sich alle akut symptomatischen Patienten mit mindestens einer Attacke innerhalb der letzten 48 Stunden. Eine weitere Unterteilung in A bis C anhand der klinischen Umstände ihres Auftretens ist möglich. So wird A als Gruppe der Patienten mit sekundärer instabiler Angina beschrieben, deren Angina aufgrund anderer pathologischer Gründe, wie z.B. gleichzeitige Infektionen oder Bluthochdruck intensiviert wird. Gruppe B entwickelt instabile Angina aus primär die Herzzirkulation betreffenden Gründen, und Gruppe C ist als Postinfarkt-Angina definiert. Eine Übersicht liefert folgende Tabelle (Braunwald-E, 1989):

**Tab. 6: Braunwald- Klassifikation**

	sekundäre, instabile Angina	primäre, instabile Angina	Postinfarkt-Angina
<b>Neu aufgetretende Angina</b>	I <sub>A</sub>	I <sub>B</sub>	I <sub>C</sub>
<b>subakute Angina, keine Attacken seit &gt;48h</b>	II <sub>A</sub>	II <sub>B</sub>	II <sub>C</sub>
<b>Akute Angina, mehrere Attacken seit 48h</b>	III <sub>A</sub>	III <sub>B</sub>	III <sub>C</sub>

Der der instabilen Angina und dem Myokardinfarkt zugrundeliegende Pathomechanismus ist eine Plaqueruptur. Die instabile Angina unterscheidet sich morphologisch von der stabilen, belastungsabhängigen Angina Pectoris nicht aufgrund der Anzahl der artherosklerotisch veränderten Gefäße oder ihres Stenosegrades. Angiographische Befunde und pathologische postmortem Studien weisen vielmehr Unterschiede im Aufbau der Läsionen und dem Vorhandensein von Thromben nach. Das für instabile Angina typische Aussehen der in das Gefäßlumen der Koronararterie hereinragenden Stenose zeigt eine Läsion mit schmalen Stiel und gelappten, überhängenden Enden, die unregelmäßig begrenzt sind (Ambrose-JA, 1991). Das Zentrum der Plaque besteht aus Cholesterin und seinen Estern, lipidreichen Makrophagen und Lipoproteinen, wobei ein Zentrum aus kristallinem Cholesterin stabiler ist als eines aus Cholesterolestern.

Die fibröse Gewebekappe ist aus Kollagen, Elastin, Proteoglykanen und Glukosaminoglykosen aufgebaut und enthält ebenfalls glatte Gefäßmuskelzellen.



AP: artherosklerotische Plaque

T: Thrombusanteile

### **Abb. 17: typische Plaque**

(Davies-MJ et al, 1985)

Eine artherosklerotische Plaque dieser Struktur ist unter folgenden Umständen rupturgefährdet: Wenn ihr Zentrum groß und lipidreich ist, wenn die fibröse Kappe nur wenig Gewebe enthält und an der Schulter besonders schwach ist, wenn eine vermehrte Neovaskularisation in der Plaque stattfindet und als wichtiger letzter Punkt, wenn sich unter der Kappe ein aktives Entzündungsinfiltrat bildet, welches aus Makrophagen, Mastzellen und aktivierten T-Lymphozyten besteht. Alle diese Zellen sind in der Lage, lysierende Enzyme zu bilden, die die dünne Kappe destabilisieren.

Kommt es nun zu einer geringen Änderung in der Hämodynamik der Koronararterien, z.B. ausgelöst durch Stress, eine Infektion oder eine veränderte Mechanik, kann es zu einer Plaqueruptur an der dünnsten Stelle der Kappe, an der Schulter kommen. Das artheromatöse Zentrum der Plaque

oder bei einer tiefen Ruptur auch kollagene Fasern treten nun mit dem Blut in Kontakt, was zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems und der Thrombozyten führt. Das Ausmaß und die Struktur des sich nun bildenden Thrombus sind von verschiedenen Faktoren abhängig. Zu einer Änderung der Fließgeschwindigkeit des Blutes kommt es abhängig von der momentanen Blutviskosität, der Geometrie und Oberflächenstruktur der Plaque. Die Balance des thrombogenen/ thrombolytischen Systems wird beeinflusst z.B. durch Hyperkoagibilität, eine erhöhte Thrombozytenaktivität und eine verminderte fibrinolytische Aktivität. Auch eine Gefäßendotheldysfunktion, die durch Ausschüttung thrombotischer Substanzen wie Endothelin und Gewebefaktor zu einem Vasospasmus führt, spielen eine Rolle für das Ausmaß der folgenden Ischämie (Shah-PK, 1997).

Je nach Zustand der oben genannten Mechanismen entwickelt sich auf der rupturierten Plaque ein der Struktur nach unterschiedlicher Thrombus. Je nach Tiefe des Risses und Exponierung hoch thrombogener Substanzen, wie fibrilläres Kollagen, kann es zu einem nachhaltigen Stimulus kommen, der zur Entwicklung eines roten, erythrozytenreichen Thrombus führt. Dieser ist sehr stabil und kann einen völligen Verschluss des Koronararterienastes zur Folge haben. Der Patient entwickelt einen Myokardinfarkt mit irreversibler Myokardnekrose.

Ein geringerer thrombogener Stimulus, z.B. durch einen geringeren Einriss der Plaque oder günstigeren hämodynamischen und thrombolytischen Umständen, kann zur Bildung eines instabilen weißen Abscheidungsthrombus führen, der entweder organisiert oder abgebaut wird, oder sich ablöst und peripher zu Mikroembolien führt. Die kurzfristige Abnahme des koronaren Blutflusses führt beim Patienten zu instabiler Angina Pectoris. Kommt es zu einem temporären kompletten Koronarverschluß mit nachfolgender spontaner Lyse, aber kurzfristigen ST-Hebungen im EKG, liegt ein non-Q-wave-Infarkt vor.

In allen drei Fällen führt die Pathogenese der Ereignisse zu einem unterschiedlichen Ansteigen kardialer Marker im peripheren Blut, die alle Bestandteil des Myokardgewebes sind, und in vielen Fällen zu ischämischen EKG-Veränderungen führen (Fuster-W, 1992).

## 4.2. Diagnostik der instabilen Angina Pectoris

Präsentiert sich ein Patient mit Verdacht auf ein kardiales Ereignis im Krankenhaus, besteht die Diagnostik aus drei Schritten. Die Therapieentscheidung beruht auf einer typischen Anamnese mit Herzbeschwerden, dem Ergebnis des 12-Kanal-EKGs und dem Anstieg kardialer Marker wie Kreatinkinase und Troponine.

Die „typische“ und damit hochverdächtige Schmerzanamnese beinhaltet im Brustbereich auftretende stechende Schmerzen, die jedoch auch in andere Körperregionen, oft in den linken Arm, aber auch Oberbauch, Rücken und Kinn ausstrahlen können und sich bei körperlicher Anstrengung verschlechtern, sowie Engegefühl in der Brust oder Atemnot. Davon abzugrenzen sind andere Krankheiten, die mit Thoraxschmerzen einhergehen, wie eine pulmonale Embolie, Pleuritis, Pneumothorax, aber auch muskuläre Schmerzen und Gastritis.

Ist der Brustschmerz als kardial diagnostiziert, erfolgt eine Einteilung anhand des klinischen Bildes nach Braunwald in A-C als sekundäre, primäre und Postinfarktangina, sowie in I-III als neue, subakute oder akute Angina. Diese Einteilung gibt gleichzeitig Auskunft über die Gefährdung des Patienten und sein Risiko für einen nachfolgenden Infarkt. Allerdings kommt es zu einem hohen Prozentsatz von kardialen Ereignissen ohne die typische Schmerzsymptomatik, besonders bei Diabetikern und Patienten mit Neuropathien. Gleichzeitig erweist sich die rein klinische Einteilung der Patienten als ungenügend für eine Risikostratifizierung. So fanden Dellborg-M et al. (1997), daß von 417 Patienten mit nach Braunwald eingeteilter instabiler Angina bei nur 282 diese Diagnose gesichert werden konnte. Davon hatte die Gruppe IIIC das höchste kardiale Risiko. Gruppe I-IIIC und IB zusammen repräsentierten nur 3% aller Patienten. In der CAPTURE-Studie, die Patienten der Gruppe IIIB nach Braunwald einschließt, läßt sich eine Untergruppe von Patienten identifizieren, die ein genauso hohes kardiales Risiko aufweist wie Postinfarktpatienten und anhand des kardialen Troponin T identifiziert werden

kann. Hieraus ergibt sich, daß weitere diagnostische Schritte zur Risikoevaluierung des Patienten dringend vonnöten sind.

#### 4.2.1. Das EKG

Das 12-Kanal-EKG ist ein schnelles erstes diagnostisches Hilfsmittel für Patienten, die sich mit Brustschmerzen präsentieren. Es ist bereits kurz nach Aufnahme vorhanden und ist richtungsweisend für weitere diagnostische und therapeutische Schritte. Nach der WHO-Definition liegt ein Myokardinfarkt vor, wenn typische ST-Hebungen  $>2\text{mm}$  in mindestens 2 Brustwandableitungen oder  $>1\text{mm}$  in mindestens 2 Extremitätenableitungen vorhanden sind, wenn neue R-Wellen auftreten zusammen mit ST-Senkungen in V2-V3, was für einen Hinterwandinfarkt spricht, oder ein neuer Schenkelblock auftritt. Gleichzeitig sollte es zu einer typischen kardialen Markererhöhung kommen, z.B. einem Anstieg der Gesamt-CK auf  $>200\text{U/ml}$  und einem Anteil der CK-MB-Masse von mind. 6%. Dann gilt ein Myokardinfarkt per definitionem als nachgewiesen, und wenn keine Kontraindikationen vorliegen und der Infarkt nicht älter als 12 Stunden ist, kann eine Lysetherapie gestartet werden. Somit ist das EKG ein unverzichtbarer diagnostischer Schritt, um den Myokardinfarkt, die wichtigste Differentialdiagnose der instabilen Angina, dessen Diagnose in den meisten Fällen eine sofortige therapeutische Konsequenz nach sich zieht, auszuschließen.

Aber auch die instabile Angina weist EKG-Veränderungen auf, die allerdings unspezifischer sind. ST-Senkungen und T-Wellen-Inversionen sind EKG-Veränderungen, die akute Ischämien anzeigen. T-Wellen-Inversionen kommen allerdings auch bei Schenkelblockbildern, Herzhypertrophien, Schrittmachern und anderen Konditionen vor (Rude-RE et al, 1983; Timmis-AD et al, 1990; Hedges-JR et al, 1992).

In der TIMI-IIIB-Studie (Cannon-CP et al, 1997) wurden Patienten mit Ruheangina und objektivierbarer KHK anhand ihrer EKG-Veränderungen eingeteilt und einem einjährigen Follow-up zugeführt. 14,3% wiesen ST-Senkungen im Aufnahme-EKG auf, 21,9% T-Wellen-Inversionen, ein



Linksschenkelblock war in 9% der Patienten zu finden. Nach einem Jahr hatten 11% der Patienten mit ST-Senkungen einen Infarkt erlitten oder waren verstorben, während dies bei 6,8% der Patienten mit T-Wellen-Inversionen der Fall war. Die Ereignisrate der Patienten ohne EKG-Veränderungen lag bei 8,2%. Zwei weitere Risikogruppen wurden identifiziert: 22,9% der Patienten mit Linksschenkelblock und 16,3% der Patienten mit ST-Senkungen ab 0,5mm erlitten ein Ereignis. Damit erweisen sich ST-Senkungen ab 0,5mm und Linksschenkelblöcke im EKG als starke Risikofaktoren für kardiale Ereignisse, während T-Wellen-Inversionen keine prognostische Wertigkeit haben.

Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen der Subgruppenanalyse der CAPTURE-Studie überein. Hier haben 43,7% aller Patienten im Aufnahme-EKG ST-Senkungen. T-Welleninversion liegen bei 52,1% vor. ST-Senkungen erweisen sich in der CAPTURE-Studie als unabhängiger kardialer Risikofaktor und weisen auf Patienten mit hoher Ereignisrate hin (Odd Ratio: 0,61,  $p=0,02$ ). In der Placebogruppe haben 14,5% aller Patienten nach 6 Monaten ein Ereignis (Tod, Myokardinfarkt).

Die Ereignisrate bei Patienten mit T-Welleninversion ist leicht erhöht (10,4% Ereignisse in der Placebogruppe), T-Welleninversionen erweisen sich jedoch nicht als unabhängiger Risikofaktor für kardiale Ereignisse.

Auch wenn EKG-Veränderungen damit einen Risikofaktor für kardiale Ereignisse darstellen, zeigen die Daten, daß nur eine ungenügende Anzahl gefährdeter Patienten EKG-Veränderungen aufweist. Viele Hochrisikopatienten bleiben auf diese Weise unentdeckt. Auch ein besonderer Therapieerfolg der durch das EKG selektierten Untergruppe durch die Behandlung mit Abciximab im Vergleich zum Gesamtkollektiv ist nicht nachweisbar ( $p=0,152$  für ST-Senkungen,  $p=0,652$  für T-Welleninversionen).

#### 4.2.2. Kardiale Marker

Kardiale Marker sind die dritte diagnostische Säule der Diagnostik der instabilen Angina. Im Laufe der Jahre wurde eine Vielzahl von Markern getestet. Der goldene Standard zum Ausschluß des akuten Myokardinfarktes

ist das Enzym Kreatinkinase. Steigt ihr Wert z.B. über 180 U/ml bei Frauen und über 200U/ml bei Männern je nach Temperatur und Test, ist dies hochverdächtig für einen Myokardinfarkt. Da die Kreatinkinase in vier Isoformen vorkommt und in jeglicher Art von Muskel nachzuweisen ist, kommt es zu Serumanstiegen auch in anderen Situationen wie Skelettmuskelschäden und Schlaganfall. Aus diesem Grunde wurde in den letzten Jahren die Massenbestimmung des Isoenzym CK-MB, das spezifisch im Herzen vorkommt, zum Standard. Es sollte im Akutfall mindestens 6% der Gesamt-CK ausmachen. Ob es zu einem Anstieg auch bei instabiler Angina kommt und welche Rolle dieser eventuell bei der Risikostratifizierung der instabilen Angina spielt, untersucht diese Arbeit.

Die Lactatdehydrogenase LDH weist als Langzeitmarker bei Myokardschäden (Anstieg bis zu 14 Tagen) und das Myoglobin als früher kardialer Marker (Anstieg nach einer Stunde) eine Bedeutung auf. Beide Enzyme sind aber nicht herzspezifisch.

Im Gegensatz dazu erweisen sich die kardialen Isoformen TNT und TNI der Troponine als ideale kardiale Marker. Sie sind ein struktureller Bestandteil des Muskels. Eine Freisetzung ihres im Zytosol gelagerten Anteils ist bereits nach 4 Stunden detektierbar und sie bleiben 10-14 Tage lang nachweisbar. Neben der CK-MB waren sie Gegenstand unserer Subanalyse zur Risikostratifizierung von Patienten mit instabiler Angina.

#### 4.2.2.1. Die Kreatinkinase als Marker bei instabiler Angina Pectoris

Die Kreatinkinase, auch Kreatinphosphotransferase genannt, ist ein 80 kDa schweres dimeres Protein, welches eine zentrale Rolle im Energietransfer von Muskelzellen spielt. Es katalysiert den Transfer von energiereichem Phosphat von Kreatin auf ADP, welches dadurch in das energiereiche ATP umgewandelt wird. Die Kreatinkinase existiert in 4 Isoformen, CK-BB, CK-MB, CK-MM und der mitochondrialen CK-Mi. Die Information der einzelnen Dimere B, M und Mi liegen auf drei unterschiedlichen Genen, die unabhängig voneinander exprimiert werden. Während die beiden Isoformen CK-BB und

CK-MB im sich entwickelnden kardialen und im Skelettmuskel zu finden sind, sind CK-MM und CM-Mi Isoformen des erwachsenen Muskels (Joanne-S et al, 1985).

Die Kreatinkinase ist vollständig im Zytosol lokalisiert und hat eine Halbwertszeit von ca. 10 bis 20 Stunden. Während einer Myokardschädigung bei einem akuten Myokardinfarkt kommt es zu einer typischen Freisetzungskinetik. Nach ca. 3 bis 5 Stunden sind erhöhte Kreatinkinasewerte nachweisbar, die den Diskriminatorwert je nach Assay von ca. 200 U/ml überschreiten. Im Verlauf steigen sie auf ein Vielfaches des Diskriminatorwertes an und erreichen ihren Höhepunkt 10 bis 24 Stunden nach Symptombeginn. Innerhalb von 48 bis 72 Stunden sinkt die Kreatinkinase auf ihren Ausgangswert zurück (Gerhardt-W et al, 1992).

Die größte Bedeutung in der Herzdiagnostik hat seit einigen Jahren das Isoenzym CK-MB erlangt. Der CK-MB-Gehalt des Skelettmuskels beträgt unter 2%, während es im Herzen 1 bis 25% sind. Bei einem Herzinfarkt wird die CK-MB-Masse im Serum bestimmt, die mehr als doppelt so hoch wie normal, mindestens aber über dem Schwellenwert von 5 ng/ml liegen und mindestens 6% der Gesamt-CK ausmachen muss. Diese Erhöhung ist äußerst herzspezifisch und weist mit einer Spezifität von 98-100% einen Myokardinfarkt nach (Fitzgerald-RL et al, 1996). Allerdings kann es bei Muskeltraumen zu fälschlich erhöhten CK-MB-Werten kommen (Gerhardt-W et al, 1991). Der in dieser Analyse verwendete CK-MB-Test der Firma Boeringer Mannheim<sup>®</sup> für den Elecsys 2010<sup>®</sup> weist eine Kreuzreaktivität von 0,002% für die Isoform CK-MM auf und eine höhere, von 16,5% für die CK-BB. Das Testergebnis für Patienten mit CK-BB-Erhöhungen (Schlaganfall) kann also fälschlich positiv ausfallen.

Auch bei Patienten mit instabiler Angina kommt es zu erhöhten CK-MB-Werten, ohne daß die Kriterien für einen Herzinfarkt erfüllt werden. In der Subgruppenanalyse der CAPTURE-Studie weisen 13% aller Patienten CK-MB-Werte über dem diagnostischen Schwellenwert von 5 ng/ml auf. Diese Patienten des Gesamtkollektivs haben ein signifikant erhöhtes kardiales Risiko ( $p=0,02$ ). In der Placebogruppe entwickeln 24,8% aller Patienten nach 6 Monaten ein Ereignis. Damit sind CK-MB-Erhöhungen genauso wie ST-

Senkungen ein unabhängiger Risikofaktor für kardiale Ereignisse bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris. Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien überein. So definiert Ravkilde-J et al. (1995) eine Untergruppe von Patienten mit erhöhten CK-MB-, Troponin- oder Myosin-Leichtketten-Werten, die nicht die Kriterien für einen akuten Myokardinfarkt erfüllen, aber alle ein erhöhtes kardiales Risiko von 22 bis 24% nach 28 Monaten Follow-up aufweisen. In der Patientengruppe mit tatsächlich diagnostiziertem akuten Infarkt lag das Risiko ebenfalls nur bei 29%. Auch eine CK-MB-Erhöhung nach oder während durchgeführter PTCA selektiert eine Patientengruppe mit erhöhtem kardialen Risiko oder höherer Komplikationsrate während der PTCA (Abdelmeguid-AE et al, 1995; Garbarz-E et al, 1999; Kong-TQ et al, 1997).

Trotz allem erweist sich die CK-MB als nicht geeignet, eine Patientengruppe mit erhöhtem kardialen Risiko zu definieren, die von der intensivierten antithrombotischen Behandlung durch Abciximab profitiert. Obwohl Patienten mit erhöhten CK-MB-Werten  $>5$  ng/ml einen Trend zu einer reduzierten Ereignisrate in der Abciximabgruppe aufweisen (11,9 vs. 24,8%,  $p=0,15$ ), war das therapeutische Benefit von Abciximab durch alle CK-MB-Werte und ebenso bei den CK-MB-negativen Patienten gleich hoch. Nur 13% aller Patienten unserer Subanalyse mit instabiler Angina weisen erhöhte CK-MB-Werte auf.

Ingwall-JS et al. (1985) wiesen nach, daß die CK-MB-Aktivität im normalen Herzen weniger als 1% der Gesamt-CK beträgt. Dieser Anteil steigt auf 15-22% bei Patienten mit Linksherzhypertrophie z.B. durch KHK, wobei die Aktivität der Gesamt-CK um 32-39% abnimmt und auch das Isoenzym CK-MM um 46-48% abnimmt. Somit ist der Anstieg der CK-MB ein durch Hypoxie erzeugter Kompensationsmechanismus am hypertrophierten Herzen, der sinnvoll ist, da die Affinität der CK-MB zu Kreatinphosphat höher ist. Auf diese Weise ist vorstellbar, daß, abgesehen vom akuten Myokardinfarkt, bei dem eine Zellnekrose zur Freisetzung der Enzyme in die Blutlaufbahn führt, eine Markererhöhung bei instabiler Angina hauptsächlich bei Patienten mit durch chronische Belastung hypertrophiertem Herzen nachzuweisen ist, da dort bereits erhöhte Gesamtwerte vorliegen. Die CK-MB ist damit zweifelsohne ein

Marker für erhöhtes kardiales Risiko, reagiert jedoch nicht mit einem ausreichenden Enzymanstieg auf die Pathophysiologie der instabilen Angina mit Plaqueruptur, spontaner Thrombusbildung und –auflösung und peripheren Mikroembolien. So ist verständlich, daß die CK-MB nicht die Patientengruppe selektiert, die besonders von dem Medikament Abciximab profitiert.

#### 4.2.2.2. Troponine in instabiler Angina Pectoris

Der Troponinkomplex ist ein struktureller Bestandteil des kardialen sowie des quergestreiften Skelettmuskels. Er ist aufgebaut aus den drei Komponenten Troponin T, I und C und kontrolliert die Muskelaktivität. Die Muskelfaser besteht des Weiteren aus den dicken Myosinfilamenten und den dünnen Aktinfilamenten. Eine Kontraktion kommt durch das Ineinandergleiten dieser beiden Komponenten zustande. Dabei verlagern sich die verdickten Myosinenden, die Köpfe, entlang der dünnen Aktinfilamente und die Muskelfaser verkürzt sich. In Ruhe sind die Aktinbindungsstellen durch das Molekül Tropomyosin gehemmt, das sich um die Aktinhelices herumwindet. Es wird durch das Troponin I an seinem Platz gehalten. Eine Bewegung wird durch eine Steigerung der Calciumkonzentration am Muskel ausgelöst, welches vom Troponin C gebunden wird, und findet unter der Freisetzung von energiereichem Phosphat aus ATP statt. Hierfür ist das Enzym Aktomyosin-ATPase zuständig. Das Troponin T besteht aus einem globulären COOH-terminalen Teil, welches in Interaktion steht mit den anderen Komponenten des Troponinkomplexes, und einem langgestreckten NH<sub>2</sub>-terminalen Ende, welches an dem COOH-terminalen Drittel des Tropomyosins anliegt und auf das anschließende Molekül überlappt. Durch die Energiefreisetzung kommt es zu einer weitreichenden Konformationsänderung innerhalb des Troponinkomplexes, an deren Ende eine Affinitätsänderung des Tropomyosins am Aktin steht und dieses nun die Bindungsstellen für das Myosin freigibt. So wird ein Ineinandergleiten der dicken und dünnen Filamente ineinander ermöglicht und es kommt zur Muskelkontraktion (Farah-CS et al, 1995).

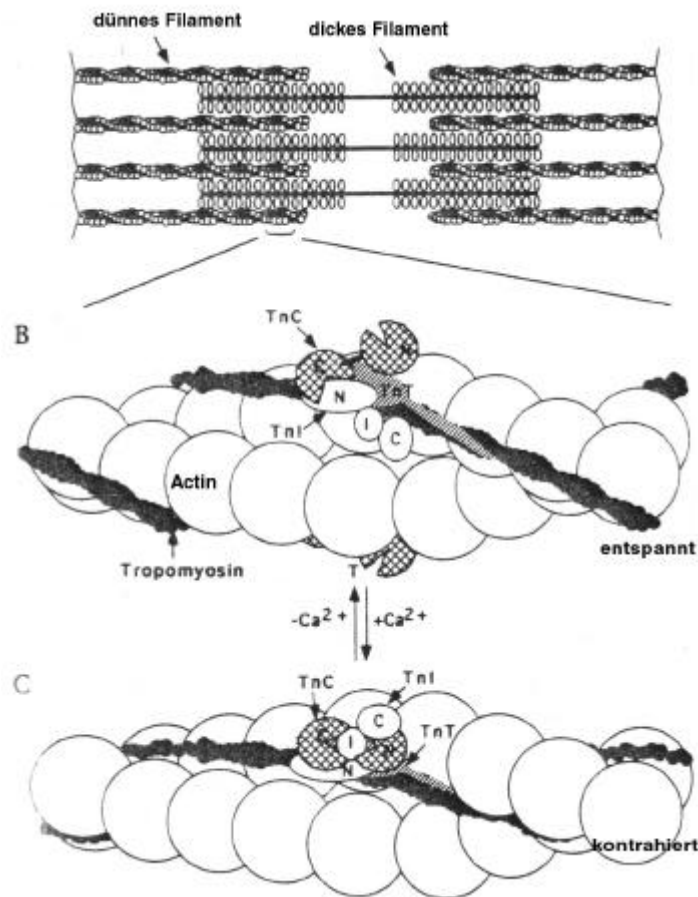


Abb. 19: Troponinkomplex

(Farah-CS et al, 1995)

Der Troponinkomplex ist Bestandteil jeglicher Art von Muskel. Er ist also sowohl im schnellen und langsamen, sowie im Herzmuskel des Menschen vorhanden. Allerdings gibt es für jede Muskelart unterschiedliche Isoformen, deren Information auf getrennten Genen liegt. Die Isoformen des langsamen und des Herzmuskels des Troponin C sind gleich, so daß Troponin C nicht als kardialer Marker geeignet ist. Troponin T und I jedoch weisen drei unterschiedliche Isoformen auf, die auf unterschiedlichen Genen liegen und voneinander unabhängig aktiviert werden. Die Informationen liegen getrennt auf Chromosom 1 und auf Chromosom 7, 70 und 5-10 cM vom Centromer entfernt (Guenet-JL et al, 1996). Die kardiale Isoform des Troponin I ist am  $NH_2$ -terminalen Ende um 31 Aminosäuren länger als die skelettalen Isoformen (Larue-C et al, 1998) und weist keine Kreuzreaktivität bei der

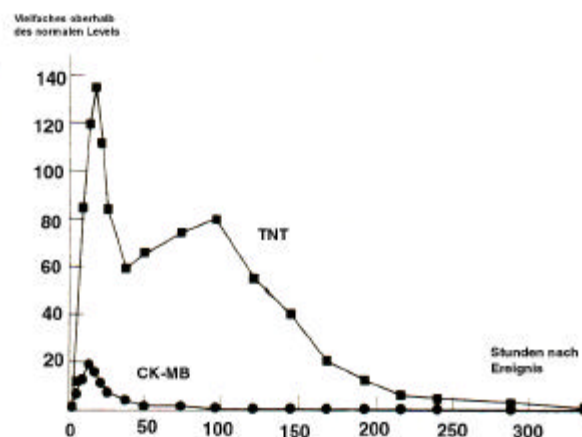
Bestimmung mit anderen Formen auf. Das kardiale Troponin I ist damit ein herzspezifisches Protein. Weder im gesunden Menschen, noch bei Polymyositis oder sich regenerierendem Skelettmuskel sind Troponin I-Werte im Serum nachweisbar.

Auch das Troponin T existiert als herzspezifische Isoform. Nur in seltenen Ausnahmesituationen sind Kreuzreaktionen möglich. So kommt es bei hämodynamischem Streß am Herzen oder Herzversagen eventuell zu einer Reexpression, normalerweise am adulten Herzen nicht vorhandener, fetaler Skelettmuskel-Troponine. Genauso kommen erhöhte Troponin T-Werte bei Patienten mit Polymyositis, Muskeldystrophie Duchenne und traumatischen Skelettmuskelschäden vor, die Folge einer Reexpression fetalen kardialen Troponin T im Muskel ist. Der in dieser Studie benutzte Test von Boeinger Mannheim® zur Bestimmung der TNT-Konzentration am Elecsys 2010® ist allerdings ein Test der zweiten Generation und weist eine äußerst geringe Kreuzreaktivität zu skelettalen TNT-Isoformen von 0,001% auf (Baum-H et al, 1997).

Troponin T und I haben ein Molekulargewicht von 38 kDa und 24kDa. Aufgrund ihres relativ geringen Molekulargewichts erreichen die Troponine schnell die Blutlaufbahn. Ca. 5% des Troponingehalts der Zelle ist im Zytosol gelagert und wird bei einer Zellmembranschädigung innerhalb weniger Stunden ins periphere Blut freigesetzt und ist dort als erster Gipfel nachweisbar. So sind erhöhte Troponinwerte nach erfolgreicher Thrombolyse bei akutem Myokardinfarkt (Lavin-F et al, 1994) und in den ersten Tagen nach einer PTCA oder Hochfrequenz-Ablation nachweisbar (Mair-J et al, 1997, Katriasis-D et al, 1997). Bei einer Myokarditis kann Troponin T in der Differenzialdiagnostik eine Rolle spielen, da auch hier erhöhte Werte vorliegen können (Müller-Bardorff-M et al, 1997). Ungeklärt sind bisher erhöhte Troponin T-Werte bei Patienten mit Diabetes mellitus und chronischem Nierenversagen. Hier handelt es sich vermutlich um eine asymptomatische Kardiomyopathie (Fitzgerald-RL et al, 1996).

Der große strukturell gebundene Troponin-Anteil gelangt erst bei einer Zellnekrose und nachfolgender Proteolyse ins Blut und führt zu einem zweiten Plateau. Dabei erreichen die Troponine Werte, die mehr als 100fach über

dem Diskriminatorwert liegen. Bereits 3-4 Stunden nach Schmerzbeginn haben über 50% aller Patienten erhöhte Troponin-Werte. Der Peak der Troponinfreisetzung liegt ca. 12 Stunden nach Schmerzbeginn und trotz der kurzen Halbwertszeit der Troponine von 2 Stunden sind erhöhte Werte für Troponin I 6-10 Tage und für Troponin T bis 14 Tage lang im Blut nachweisbar (Gerhardt-W, 1993).



**Abb. 20: Markererhöhung nach Myokardinfarkt**

(Rottbauer-W et al, 1996)

Eine Troponinfreisetzung erfolgt also nicht nur bei einem akuten Myokardinfarkt, sondern erhöhte Werte weisen sensibel auch schon geringe Zellschäden nach wie sie bei reversiblen Ischämien z.B. im Rahmen der instabilen Angina stattfinden, bei der es zu temporären Gefäßverschlüssen durch Plaqueruptur und Thrombusbildung, sowie nachfolgender spontaner Lyse kommt. Verschiedene Studien beweisen den Wert gerade der Troponine für die Diagnostik und Risikostratifizierung in instabiler Angina Pectoris, wo auf diese Weise akut stattfindende ischämische Prozesse sensibel aufgezeigt werden. So berichtet Hamm-CW et al. (1992) von einer Gruppe von 39% Patienten mit erhöhten Troponinwerten und instabiler Angina, die eine 30%ige Ereignisrate (Tod, Myokardinfarkt) aufweisen, im Gegensatz zu nur 2% bei Patienten ohne Troponinerhöhungen. Zu einer ähnlichen Ereignisrate von 30% kommen Wu-AHB et al (1995). Ravkilde-J et al (1995) berichten von



einer erhöhten Ereignisrate von 24% nach 28 Monaten Follow-Up bei Patienten mit erhöhten Troponin T-Werten, aber ohne manifesten Myokardinfarkt. Patienten der gleichen Studie mit diagnostiziertem Infarkt entwickeln im gleichen Zeitraum eine kaum höhere Ereignisrate von 29%. Im „Skandinavian Multicenter Trial“ (Ravkilde-J et al, 1993) waren es 13,6% Ereignisse vs. 14,8% nach 6 Monaten. Damit klassifizieren positive Troponinwerte ein Patientengut, das ein fast ebenso großes Risiko aufweist, in den nächsten Monaten einen Myokardinfarkt zu erleiden oder am plötzlichen Herztod zu versterben, wie die tatsächlichen Infarktpatienten (Rottbauer-W et al, 1996).

In der Subanalyse der CAPTURE-Studie haben 30,9% aller Patienten mit therapierefraktärer Angina Pectoris Troponinwerte über 0,1 ng/ml. Die kardiale Ereignisrate liegt nach 30 Tagen trotz intravenöser Intensivbehandlung mit Heparin und Nitraten in der Placebogruppe bei 9% (Tod, Myokardinfarkt). Eine klare Risikosteigerung entsteht mit steigenden Troponinwerten. Eine Unterteilung der Patienten in Troponin-negative Patienten mit Werten TNT  $\leq 0,1$  ng/ml und Troponin-positiven mit TNT  $> 0,1$  ng/ml ergibt ein deutlich erhöhtes Risiko für Troponin-positive Patienten bereits in dem Zeitraum vor der PTCA. Innerhalb von 24 Stunden nach Randomisierung und trotz intravenöser antithrombotischer Therapie entwickeln 6,6% aller Patienten der Placebogruppe ein Ereignis. Bei den Troponin-negativen Patienten sind es nur 0,7%. Nach 6 Monaten haben 23,9% der Patienten der Placebogruppe trotz intensiver medikamentöser Anginatherapie ein kardiales Ereignis entwickelt. Das ist fast jeder 4. Patient.

Ebenso charakterisieren erhöhte Troponinwerte eine Risikogruppe von Patienten, die im Zusammenhang mit einer PTCA zu einer hohen Komplikationsrate neigt und auch in den folgenden Tagen eine überdurchschnittlich hohe kardiale Ereignisrate aufweist. Während in der Gruppe der Patienten mit normalen Troponinwerten das erhöhte Risiko für kardiale Ereignisse im Zusammenhang mit der PTCA zu einer Ereignisrate von 4,2% nach 72 Stunden führt, kommt es in der Hochrisikogruppe der Troponin-positiven Patienten zu 17,4% Infarkten und Todesfällen. Nach der PTCA kommt es nur noch zu einem geringen Anstieg in der Ereignisrate und

die absolute Risikodifferenz von 13,2% bleibt auch nach 30 Tagen und 6 Monaten bestehen (7,5% vs. 23,9% Ereignisse nach 6 Monaten). Diese Ergebnisse stimmen mit denen anderer Autoren überein. So berichten z.B. Garbarz-E et al (1999) von einer signifikant erhöhten Komplikationsrate bei Patienten mit Troponinerhöhungen (27%) unter PTCA und Stentimplantation ( $p=0,004$ ).

Patienten mit instabiler Angina, die erhöhte Troponinwerte aufweisen, bilden damit eine spezielle Subgruppe von Patienten, die ein kardiales Risiko vergleichbar mit Infarktpatienten aufweist und dazu eine überdurchschnittlich hohe Ereignisrate bei der PTCA aufweist. Es sollte sich darum um eine Patientengruppe handeln, die im besonderen Masse von einer zusätzlichen, hochwirksamen antithrombotischen Behandlung durch den Thrombozytenaggregationshemmer Abciximab profitiert.

#### 4.2.2.3. Angiographische Befunde und Troponinstatus

Es zeigt sich also, daß erhöhte Troponinwerte im peripheren Blut ein Marker für aktives thrombotisches Geschehen am Herzen sind, das sich morphologisch und pathophysiologisch mit aufgerauhten Läsionen, Thrombuswachstum, aktivierter Gerinnung und peripherer Mikroembolisation manifestiert. So haben alle Patienten mit komplexen Läsionen Typ B2, C detektierbare Troponinwerte im Serum ( $TNT >0,001$  ng/ml). Troponin-positiv ( $TNT >0,1$  ng/ml) waren 37,8% dieser Patienten. Der Einschluß von komplexen Läsionen Typ B2 und C ins logistische Regressionsmodell ergab, daß Läsionen dieses Ausmaßes ein unabhängiger Risikofaktor für kardiale Ereignisse sind (Odd Ratio: 1,7; 95%iges KI: 0,9-2,8,  $p=0,04$ ).

Auch das Vorhandensein von sichtbaren Thromben in der Angiographie war mit erhöhten Troponinwerten korreliert. So hatten 14,6% aller Troponin-positiven Patienten einen sichtbaren Thrombus, während es nur 4,2% der Troponin-negativen Gruppe waren. Allerdings hatten 99,5% aller Patienten mit sichtbaren Thromben detektierbare Troponinwerte  $>0,01$  ng/ml.. Insgesamt war die Inzidenz sichtbarer Thromben eher niedrig und ergab

keinen unabhängigen Vorhersagewert für ein erhöhtes kardiales Risiko ( $p=0,15$ ). Ein wichtiger Grund hierfür dürfte das Therapiekonzept der Studie sein: Vor der ersten Angiographie sind alle Patienten im Mittel bereits 12 (2-48) Stunden lang intravenös mit Heparin therapiert worden. Nachfolgend ist in der zweiten Angiographie in der Placebogruppe eine Thrombusreduktion von 26,5% nachzuweisen, die allein durch das Heparin induziert wurde. Unter einer zusätzlichen Therapie mit Abciximab betrug die relative Thrombusreduktion 63%. Patienten, deren Thrombus auch unter Therapie in der zweiten Angiographie noch sichtbar war, wiesen ein signifikant erhöhtes Risiko im Zusammenhang mit der PTCA auf (OR: 1,7; 95%iges KI: 1,2-3,5,  $p=0,03$ ). Patienten mit erhöhten Troponinwerten hatten eine vierfach höhere Wahrscheinlichkeit, einen sichtbaren Thrombus im Angiogramm aufzuweisen.

Auch schlechtere TIMI- Flußraten, beschrieben als TIMI 0 und 1 kamen eher bei Troponin-positiven Patienten vor (15,7% TNT-pos vs. 5,2% TNT-neg,  $p<0,001$ ), während gute Flußgeschwindigkeiten, beschrieben als TIMI 3, eher von Troponin-negativen Patienten erzielt wurden (74,5% TNT-neg vs. 59,4% TNT-pos,  $p<0,001$ ).

Damit zeigt sich, daß komplexere Läsionen, eingeschränkter TIMI-Flow und sichtbare Thromben im Zusammenhang mit erhöhten Troponinwerten stehen. Als unabhängiger Risikofaktor für kardiale Ereignisse spielen jedoch nur komplexe Läsionen ( $p=0,04$ ) und therapierefraktäre Thromben ( $p<0,001$ ) eine Rolle. Bei einem Einschluß in ein logistisches Regressionsmodell letztendlich erweisen sich nur positive Troponinwerte als starker und unabhängiger Risikofaktor für kardiale Ereignisse (OR: 4,9; 95%iges KI: 1,1-12,2,  $p=0,005$ ).

Diese Daten zeigen, daß es anhand der Troponinbestimmung möglich ist, eine Hochrisikogruppe unter den Patienten mit instabiler Angina Pectoris herauszufiltern, die ein überdurchschnittlich hohes Risiko für kardiale Ereignisse aufweist und deren Risiko durch herkömmliche Therapiemethoden nicht verbessert wird. Hier sind neue Therapiekonzepte wie die Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten eine vielversprechende Option.

### 4.3. Therapie der instabilen Angina Pectoris

#### 4.3.1. Medikamentöse Standardtherapie

Patienten, die sich mit Angina Pectoris-Anfällen im Krankenhaus einfinden, werden zuerst medikamentös versorgt und überwacht. Sie erhalten intravenös Nitrate, die das kardiale Pre- und Afterload senken und auf diesem Wege die Belastung des Herzens reduzieren,  $\beta$ -Blocker und eventuell Calcium-Kanalblocker. Als antikoagulatorische Standardtherapie sind Heparin und Aspirin Mittel der Wahl (Hamm-CW, 1996). Beide Medikamente haben ihre Wirksamkeit in großen Studien einzeln und in Kombination bewiesen. Das Aspirin (ASS) acetyliert die Hydroxylgruppe in Position 529 der Prostaglandin H-Synthase, so daß ihre Cyclooxygenaseaktivität gehemmt wird. Arachidonsäure kann nicht mehr zu Prostaglandin G<sub>2</sub> und nachfolgend Prostaglandin H<sub>2</sub> und Thromboxan A<sub>2</sub> umgewandelt werden, Stoffe, die Schlüsselrollen bei der Gerinnung und Thrombozytenaggregation spielen (s.u.). Aspirin zeigte in drei großen Studien trotz großer Unterschiede in der Dosierung (75-1300 mg) überall eine über 50%ige Ereignisreduzierung (Tod und Myokardinfarkt) (Cairns-JA et al, 1985; Lewis-HD Jr, 1985; RISC, 1990). Seit einigen Jahren ist als zweiter Stoff das Ticlopidin auf dem Markt. Es hemmt die ADP-abhängige Thrombozytenaktivierung. Es zeigte eine gute Wirksamkeit in der Studie von Balsano-F et al. (1990) und bildet damit bei Unverträglichkeit eine Alternative zum Aspirin. Die Studie zeigte jedoch auch, daß eine Wirkung erst nach 5-6 Tagen einsetzt, so daß es ohne „loading dose“ als Akutmedikament ungeeignet ist.

Die Studien über Heparin als Monotherapie kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich der Ereignisreduzierung, jedoch in der Kombination mit Aspirin kommt es durchgehend zu einer größeren Ereignisreduzierung als durch Aspirin alleine (Cohen-M et al, 1994; RISC, 1990, Theroux-P et al, 1988). In der Studie von Theroux zeigt sich jedoch ein gewisses Rebound-

Phänomen nach Absetzen des Heparins. Es kam nach Therapieende zu einem Anstieg der Tod- und Myokardinfarktrate.

Heparin besteht aus unfraktionierten Polysaccharidketten von 20.000 bis 30.000 Da Molekulargewicht, die sich an Antithrombin III binden und so den aktivierten Gerinnungsfaktor Xa und das Thrombin hemmen. Ziel ist es, eine 1,5-2,5-fache Erhöhung der PTT-Zeit zu erhalten, die durch regelmäßige Bestimmungen überwacht werden muß. Nachteile sind, daß Heparin durch den Plättchenfaktor 4 der Endothelzellen inaktiviert werden kann, daß es Heparin-resistente Patienten gibt, daß es große Schwankungen in den Dosis-Wirkungskurven gibt und die Gefahr von Blutungskomplikationen immerhin bei 3-5% liegt.

Auf die GPIIb/IIIa-Antagonisten wird unter 4.3.3. eingegangen (s.u.).

#### 4.3.2. Die Perkutane transluminale Koronarangiographie (PTCA)

Patienten, die sich nach 24-stündiger intensiver medikamentöser Therapie nicht stabilisieren lassen, weisen ein sehr hohes kardiales Risiko auf. Bereits in den ersten 24 Stunden haben 2,1% der Patienten der Placebogruppe der CAPTURE-Studie ein Ereignis (Tod, Myokardinfarkt). Betrachtet man nur die Troponin-positiven Patienten, sind es sogar 6.6%. In der RISC-Studie (1990) entwickelten 10% aller Patienten mit Angina Pectoris der Klasse IIIB einen Infarkt oder verstarben in den ersten 7 Tagen nach Aufnahme in das Krankenhaus.

In diesem Zusammenhang wurde Ende der 70iger Jahre die Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) entwickelt. Mit Hilfe eines Kontrastmittels können in der Angiographie das Krankheitsbild verursachende Stenosen und Thromben sichtbar gemacht werden, mit Hilfe eines Ballon-Katheters aufdilatiert werden und eventuell durch Implantation eines Stents die Gefäßwand stabilisiert werden. Die Vorteile dieser Methode, die breite Anwendung findet und auch elektiv bei Patienten mit stabiler Angina Pectoris angewendet wird, liegen auf der Hand. Patienten mit instabiler Angina werden schnell einer Risikostratifizierung zugeführt. Bei sichtbaren Stenosen und

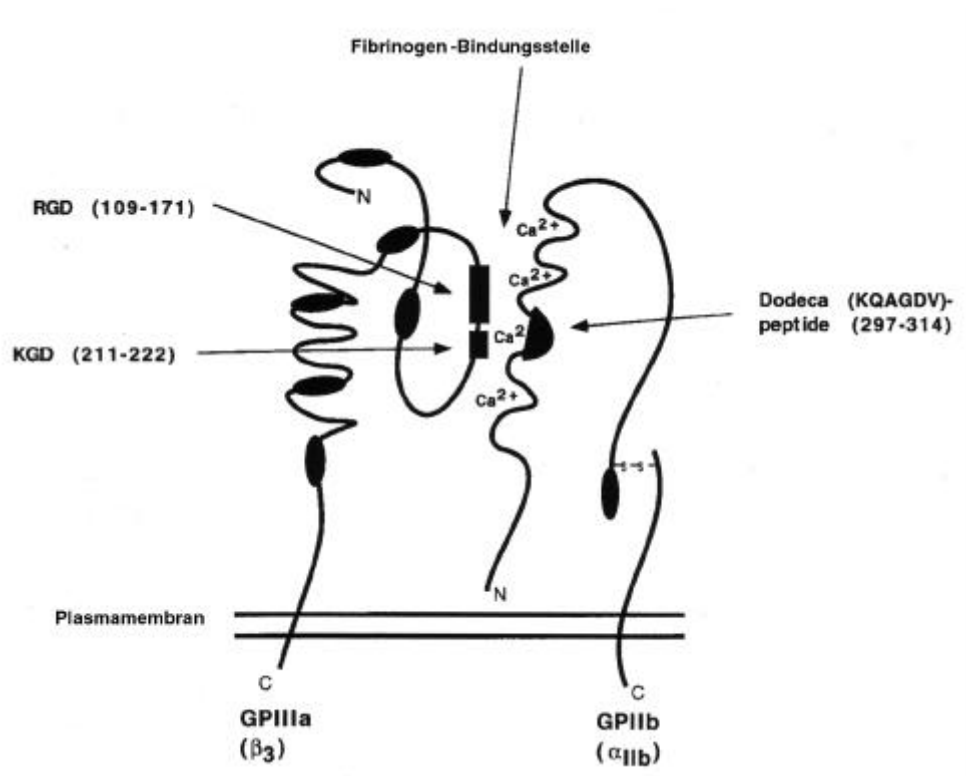
Gefäßwandinengung kann sofort therapiert werden. Patienten mit geringem Risiko können schnell erkannt und entlassen, und Patienten mit nicht dilatierbaren langen oder komplizierten Stenosen einer Bypassoperation zugeführt werden. Patienten, die einer PTCA zugeführt wurden, haben kürzere Liegezeiten und weniger Wiederaufnahmen als Patienten, die nur konservativ behandelt wurden (TIMI IIIB, 1994). Eine bessere Lebenserwartung durch diese invasive Behandlung wurde erstmalig in der FRISC II-Studie ( Wallentin-L et al, 2000) nachgewiesen.

Eine PTCA bedeutet eine Verbesserung der Symptomatik und damit eine Steigerung der Lebensqualität des Patienten mit geringerer Medikamentenapplikation und kürzeren Liegezeiten, andererseits ist die Ereignisrate im Zusammenhang mit der PTCA überdurchschnittlich hoch. Es kommt während der Dilatation relativ häufig zu Gefäßwandläsionen und Dissektionen, die eine neue Oberfläche für thrombotisches Geschehen bilden und die eine Reokklusion des dilatierten Gefäßes innerhalb von Minuten bewirken können oder zu kleinen Mikroembolien in der Gefäßperipherie, die ebenfalls zu einer Myokardschädigung führen können. So berichten de Feyter-PJ et al (1990) in 7,3% aller Fälle von akuten Koronararterienverschlüssen innerhalb von 24 Stunden nach PTCA, das „National Heart, Lung and Blood Institute“ Register (1985-86) von 6,8% Verschlüssen im gleichen Zeitraum. In der CAPTURE-Studie entwickelten 5,5% aller Patienten der Placebogruppe einen Myokardinfarkt im Zusammenhang mit der PTCA. Betrachtet man nur die Troponin-positiven Patienten, haben innerhalb von 72 Stunden nach Einschluß in die Studie sogar 17,6% ein Ereignis. Langfristig kommt es bei fast 50% aller Patienten zu Restenosen, die erneute Dilatationen nötig machen.

#### 4.3.3. Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten

Die Erkenntnis, daß thrombembolische Mechanismen verantwortlich sind für viele Komplikationen im Zusammenhang mit der PTCA und auch für die Pathogenese der instabilen Angina selbst, führte zur Untersuchung der

Transmembranmoleküle, den Integrinen, auf der Oberfläche der Thrombozyten. Unter ihnen zur Entdeckung des Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptors, der die Aggregation der Thrombozyten untereinander vermittelt. Er bildet damit die gemeinsame Endstrecke für eine Vielzahl von Stimuli, die zur Thrombozytenaggregation führen.



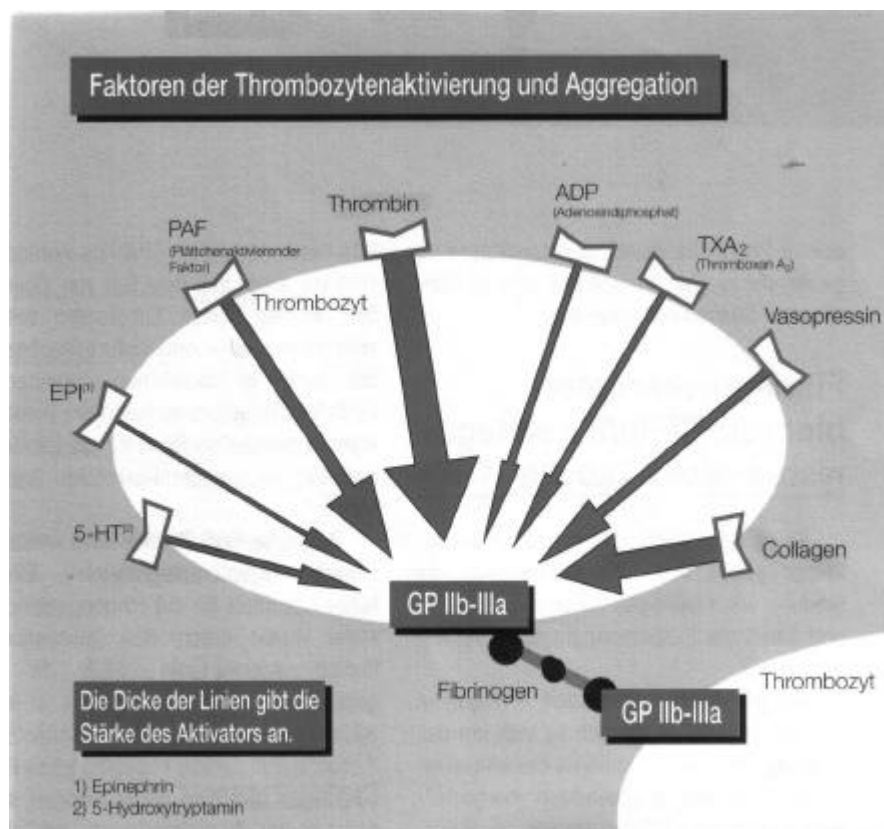
**Abb. 21:** Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor

(Gawaz-M et al, 1999)

Der GP IIb/IIIa-Rezeptor kommt nur auf Megakaryozyten und Thrombozyten vor. Er besteht aus einer  $\alpha$ - und einer  $\beta$ -Untereinheit, die durch nichtkovalente  $\text{Ca}^{2+}$ -abhängige Bindungen verbunden sind (Moran-N, 1998). Während die  $\alpha$ -Einheit nur beim GPIIb/IIIa vorkommt, ist die  $\beta$ -Einheit auch Bestandteil des  $\alpha_v\beta_3$ -Vitronectin-Rezeptors, der auf Endothelzellen und glatten Muskelzellen vorkommt und wahrscheinlich eine Schlüsselrolle bei der Intimahyperplasie der Koronargefäße spielt. Diese ist ein wichtiger Faktor in der Entstehung der Restenosen nach primär erfolgreicher Koronardilatation ( Coller-BS, 1997).

Auf einem Thrombozyten sind etwa 60-100.000 GPIIb/IIIa-Rezeptoren vorhanden. Weitere 20% sind als Pool im Zellinneren in  $\alpha$ -Granula gespeichert. Eine Vielzahl von Stoffen binden an die RGD-Bindungsstelle des

Rezeptors, die aus der sich vierfach wiederholenden Sequenz Arginin, Glycin und Aspartat besteht, und aktivieren ihn dadurch: Das durch Gefäßwandverletzung freigelegte Kollagen, der bei Entzündungsprozessen freigesetzte Plättchenaktivierende Faktor PAF, Fibrinogen, v. Willebrand-Faktor, Adrenalin, hohe Schergeschwindigkeiten und die im Thrombozyten selbst gebildeten Stoffe Thromboxan A<sub>2</sub>, ADP und Serotonin (Moran-N, 1998).



**Abb. 22: Thrombozytenaktivierung**

(Schäfer-Jugel-A, Tschöpe-D, 1997)

Die Anlagerung dieser Stoffe führt zu einer Konformationsänderung am Rezeptor, die mit Fibrinogen als Brücke zur Thrombozytenaggregation führt. Lange Zeit nicht beachtet wurde die Tatsache, daß es ebenfalls zu sekundären Konformationsänderungen am Rezeptor, den sogenannten LIBS kommt. Diese Konformationsänderungen sind durch Antikörper gegen die



LIBS nachweisbar. Sie führen zum sogenannten Outside-In-Signalling. Dies bedeutet, daß der GPIIb/IIIa-Rezeptor nicht nur die gemeinsame Endstrecke der Thrombozytenaktivierung darstellt, sondern auch als Primärrezeptor in das Zellinnere fungiert. Die LIBS-Aktivierung führt zur Ausschüttung der  $\alpha$ -Granula, die weitere GPIIb/IIIa-Rezeptoren bereithalten, sowie zur Bildung und Sekretion einer Vielzahl von Stoffen, wie ADP, Serotonin und Thromboxan A<sub>2</sub>, die jedes für sich in der Lage sind, eine Thrombozytenaggregation auszulösen. Sie wirken außerdem vasokonstriktiv, chemotaktisch und verlangsamen den Blutfluß. Ebenfalls in den  $\alpha$ -Granula der Thrombozyten enthalten sind eine Vielzahl, zum Teil noch unerforschter Stoffe wie der Platelet Derived Growth Factor und der Transforming Growth Factor, die als mitogene Wachstumsfaktoren die Migration und Proliferation von Thrombozyten erhöhen. Andere Stoffe fördern die Proliferation und Konzentration von Neutrophilen und Leukozyten (Monocyte Chemoattractant Protein-1, IL 6, IL8) und die Gerinnung (Plasminogenaktivatorinhibitor PA1-1,  $\alpha$ 2-Plasmininhibitor). Damit führt die Aktivierung des GPIIb/IIIa-Rezeptors nicht nur zur Thrombozytenaggregation und Thrombusbildung, sondern spielt ebenfalls eine Rolle bei Gerinnung und Entzündungsprozessen (Gawaz-M et al. 1999).

Die unterschiedlichen Auswirkungen einer Aktivierung des GPIIb/IIIa-Rezeptors aufgrund der sekundären Konformationsänderungen an den LIBS sind eventuell verantwortlich für die unterschiedliche Wirkungsstärke der Medikamente, die gegen den GPIIb/IIIa-Rezeptor entwickelt wurden.

Abciximab ist der bislang am besten wirksame, bekannte GPIIb/IIIa-Antagonist. Abciximab ist das Fab-Fragment des murin/humanen Antikörpers c7E3. Es bindet irreversibel an den GPIIb/IIIa-Rezeptor und inaktiviert ihn damit vollständig für die gesamte Lebensdauer des Thrombozyten. Innerhalb weniger Minuten nach Medikamentengabe sind über 80% aller Rezeptoren inaktiviert, die Thrombozytenaggregation wird gehemmt und die Blutungszeit verlängert sich.

Die Normaldosis für Abciximab, das nur im Zusammenhang mit einer PTCA zugelassen ist, beträgt 0,25 mg/kg als Bolus eine Stunde vor der PTCA und

0,125 µg/min/kg 12 weitere Stunden lang. Nach Infusionsende sind innerhalb von 2 Stunden nur noch weniger als 4% des Abciximab ungebunden. Die Halbwertszeit liegt bei 30 Minuten. An die Thrombozyten gebunden bleibt Abciximab jedoch noch 14 Tage im Blut nachweisbar. Nach Absetzen der Infusion normalisieren sich Thrombozytenaggregation und Blutungszeit innerhalb von 6-12 Stunden. Bei Blutungskomplikationen kann die Blutungszeit mit Hilfe von Thrombozytenkonzentraten normalisiert werden.

Bei mit Abciximab behandelten Patienten werden vermehrt Thrombozytopenien beobachtet (ca. 2%). 2 bis 4 Stunden nach Therapiebeginn kommt es zu einem mehr als 40%igen Abfall der Thrombozytenzahlen bei diesen Patienten. Aus diesem Grunde scheint eine Kontrolle der Thrombozytenzahl zu diesem Zeitraum und nach Beendigung der Therapie sinnvoll. Der Mechanismus dieses Vorgangs ist bislang unklar. Eventuell kommt es durch die Fab-Bindung zu einer Reaktion mit Autoantikörpern des Patienten.

Ein weiterer Nebeneffekt der Therapie ist, daß ca. 6,5% der behandelten Patienten einen nachweisbaren Antikörpertiter von 1:200 bis 1:400 gegen den murinen Anteil des Fab-Fragments entwickeln. Da damit die Gefahr einer anaphylaktischen Reaktion nicht ausgeschlossen werden kann, bedarf eine Zweitanwendung besonderer Vorsicht. Die Gefahr einer Neutralisierung des Medikamentes bei der Zweitgabe erscheint bei den niedrigen Antikörpertitern unwahrscheinlich. Nicht auszuschließen sind jedoch eventuelle Thrombozytopenien einige Tage nach Zweitanwendung (Coller-BS. 1997).

Weitere GPIIb/IIIa-Inhibitoren sind in Form von Peptiden entwickelt worden. Als einzige Medikamente neben Abciximab haben bisher Tirofiban (MK-383) und Eptifibatid (Integrelin) ihre Marktzulassung in Deutschland erhalten. Die Peptide sind gegen die RGD-Bindungsstelle gerichtet und konkurrieren kompetitiv mit Fibrinogen. Ihre Bindung ist also reversibel, so daß ihre Wirkung bereits wenige Minuten nach dem Absetzen der Infusion beendet ist, was sie besser steuerbar macht. Xemilofiban (SC-54684) ist als Medikament oral verfügbar. Des Weiteren getestet werden Lamifiban (RO-44) und Fradifiban (BiBu 52). Integrelin verzeichnete in der IMPACT II-Studie (1997) eine Ereignisreduktion von 19,3% in der hochdosierten Patientengruppe,

ohne daß es dabei zu einer stärkeren Blutungsrate kam. Nach 6 Monaten war jedoch kein Therapieeffekt mehr nachweisbar. In der PRISM-PLUS-Studie (1998) wurde Tirofiban zusätzlich zu Heparin und Aspirin verabreicht. Nach 7 Tagen war die Ereignisrate um 32% niedriger als in der Placebogruppe. Nach 6 Monaten waren es noch 19%.

Ob die Wirksamkeit der Peptide vergleichbar mit derer von Abciximab ist, werden weitere Studien zeigen. Es ist denkbar, daß die Peptide als partielle Agonisten am GPIIb/IIIa-Rezeptor wirken und damit die Thrombozytenaggregation selbst, nicht jedoch das Outside-In-Signalling verhindern. Im Gegensatz zu allen anderen sich auf den Markt befindenden GPIIb/IIIa-Rezeptoren führt Abciximab zu einer sehr geringen LIBS-Aktivierung, was seine in bisherigen Studien gute Wirkung erklären könnte (Moran-N. 1998). Eine weitere Erklärung könnte die Kreuzreaktion des Abciximab mit dem  $\alpha_v\beta_3$ -Vitronektinrezeptor sein, der auf Endothel- und glatten Muskelzellen exprimiert wird. Er wird für eine Intimahyperplasie nach Gefäßwandschädigung verantwortlich gemacht (Coller-BS. 1997).

Einen besseren Nachweis über den Therapieeffekt dieser Medikamente würde eine Unterteilung des Patientenguts anhand von Risikofaktoren und hierbei besonders anhand des Troponinstatus ergeben. In der CAPTURE-Studie erwiesen sich die Troponin-positiven Patienten als Hochrisikopatienten, die besonders von der Therapie mit Abciximab profitierten. Ähnliche Ergebnisse sind bei den oben genannten Studien mit den neuen GPIIb/IIIa-Antagonisten zu erwarten.

#### 4.3.4. Glykoprotein IIb/IIIa Antagonisten als neues Therapiekonzept für therapierefraktäre Angina Pectoris

In der CAPTURE-Studie wurden therapierefraktäre Patienten mit instabiler Angina 18-24 Stunden lang mit Abciximab behandelt, bevor eine elektive PTCA durchgeführt wurde. Die Infusion wurde eine Stunde nach der Intervention beendet, die Therapie mit Heparin jedoch fortgeführt. Die arterielle Schleuse wurde im Mittel 40 Stunden in der Leiste belassen. Starke

Blutungen traten signifikant häufiger in der Abciximabgruppe auf und waren insgesamt häufiger als in der EPILOG-Studie (s.u.) (1,9% in der Placebo- vs. 3,8% in der Abciximabgruppe,  $p=0,043$ ). In der Gesamtstudie war ein Therapiebenefit durch Abciximab nur 30 Tage lang nachweisbar (9% Ereignisse (Tod, Myokardinfarkt) in der Placebo- vs. 4,8% in der Abciximabgruppe,  $p=0,003$ ).

Neben der CAPTURE-Studie wurde die Wirkung von Abciximab in zwei anderen großen Studien nachgewiesen. In der EPIC-Studie (1997) erhielten 2099 Patienten mit instabiler Angina, Myokardinfarkt und komplexen Läsionen eine Bolusinfusion Placebo oder 0,25 mg/kg Abciximab gefolgt von entweder einer 12-stündigen Placeboinfusion oder 10  $\mu\text{g}/\text{min}$  Abciximab. Der kombinierte Endpunkt von Tod, Myokardinfarkt oder notfallmäßiger Reintervention wurde nach 30 Tagen von 12,8% in der Placebogruppe und 8,3% der Abciximabgruppe erreicht ( $p=0,008$ ). Diese absolute Risikoreduktion von 4,5% blieb auch nach 3 Jahren im Follow-Up erhalten (47,2% vs. 41,1% Ereignisse,  $p=0,009$ ). Ein unerwünschter Nebeneffekt der Behandlung mit Abciximab war eine signifikant erhöhte Blutungsrate. Blutungen traten besonders bei Patienten mit geringem Körpergewicht auf und lagen hauptsächlich im Bereich der arteriellen Schleuse.

Daraufhin wurde in der EPILOG-Studie (1997), in die Patienten mit elektiver und notfallmäßiger PTCA, jedoch nicht mit Myokardinfarkt oder therapierefraktärer Angina eingeschlossen wurden, Heparin gewichtsadaptiert in zwei verschiedenen Dosierungen eingesetzt und in der Regel nach der Intervention abgesetzt. Die arterielle Schleuse wurde früher, nach 2-6 Stunden gezogen. Nach 30 Tagen kam es zu einer signifikanten Ereignisreduktion in den Endpunkten Tod, Myokardinfarkt und notfallmäßiger PTCA von 11,7% in der Placebo- vs. 5,2% in der Abciximabgruppe mit geringer Heparindosierung ( $p<0,001$ ). Dieser Effekt blieb auch noch nach 6 Monaten erhalten (14,7% vs. 8,4%,  $p<0,001$ ). Es gelang, die Blutungskomplikationen ebenso wie die Zahl der benötigten Transfusionen mit diesem Konzept signifikant zu reduzieren (3,1% große Blutungen in der Placebogruppe vs. 3,5% in der Abciximabgruppe mit hochdosiertem Heparin,  $p=0,7$ ).

In unserer Subgruppenanalyse der CAPTURE-Studie, bei der wir die Ereignisraten anhand des Troponinstatus untersuchten, war die Ereignisrate bereits vor der PTCA mit 6,6% bei den Troponin-positiven Patienten in der Placebogruppe hoch. Dies zeigt das sehr hohe Risiko von Patienten mit therapierefraktärer Angina, die erhöhte Troponinwerte haben. Ihr Risiko wird durch die Behandlung mit Abciximab signifikant reduziert (0,7% Ereignisse in der Abciximabgruppe,  $p=0,02$ ). Damit läßt sich vermuten, daß Abciximab auch unabhängig von einer Intervention ein erfolgreiches Therapiekonzept für Hochrisikopatienten darstellt. Das pathophysiologische Geschehen in Form von Plaquewachstum und -ruptur mit nachfolgender Thrombosierung und Okklusion wird durch Abciximab wirkungsvoll verhindert.

Im Zusammenhang mit der PTCA kommt es zu einer Ereignissteigerung in der Placebogruppe der Troponin-positiven Patienten auf 17,4% nach 72 Stunden. Diese Rate wird durch Abciximab um 82% reduziert und erreicht damit eine Ereignisrate, wie sie die Troponin-negativen Niedrigrisikopatienten aufweisen (4,9% Ereignisse in der Placebogruppe). Während in der Literatur (s.o.) im Mittel im Zusammenhang mit der PTCA von einer Ereignisrate von ca. 6% berichtet wird, haben wir es hier bei den Troponin-positiven Patienten mit einer Hochrisikogruppe zu tun, die unter Standardmedikation eine dreifach höhere Ereignisrate von 17,4% aufweist. Durch den GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab gelingt es, diese Ereignisrate auf Werte von Patienten mit niedrigem Risiko zu reduzieren. Dieser Effekt ist im Gegensatz zur Gesamtstudie auch nach 6 Monaten ungebrochen nachweisbar. Nach diesem Zeitraum haben 23,9% aller Patienten der Placebogruppe ein Ereignis entwickelt, während es in der Abciximabgruppe nur 9,5% sind ( $p=0,002$ ).

Der Thrombozytenaggregationshemmer Abciximab vermag damit offensichtlich in die Pathogenese der instabilen Angina Pectoris einzugreifen. Er reduziert eine Thrombusbildung am rupturierten Plaque und vermag diesen zu stabilisieren. Die Mikroembolisation peripherer Gefäßstrecken wird verhindert und weitergehende Myokardzellschäden werden vermieden. Dies zeigt sich in der Ereignisreduktion bereits vor der PTCA, die spontane Plaquerupturen als Ursache hat, und an der deutlich niedrigeren Ereignisrate

im Zusammenhang mit der PTCA, die artifizielle Gefäßveränderungen zur Folge hat.

Durch die Therapie mit Abciximab kommt es zu einer signifikanten TIMI-Flow-Verbesserung in den stark eingeschränkten Gruppen 0 und 1. Die Rate von Patienten mit dieser Flußeinschränkung sinkt von 16,1% auf 12,5% ( $p=0,01$ ), während sie in der Placebogruppe trotz antikoagulatorischer Standardtherapie von 14,9% auf 17,1% ansteigt ( $p=0,02$ ). Auch die Zahl der sichtbaren Thromben wird signifikant reduziert. Durch die alleinige Heparintherapie kommt es zu einer Thrombusauflösung von 26,5% in der Placebogruppe. In der Abciximabgruppe sind 63% aller nachgewiesenen Thromben in der zweiten Angiographie nicht mehr sichtbar ( $p<0,001$ ).

Diese Ergebnisse implizieren, daß GPIIb/IIIa-Antagonisten einen festen Platz in der Therapie von Patienten mit instabiler Angina Pectoris, die erhöhte Troponinwerte aufweisen, erhalten sollten. Therapiert man alle Troponin-positiven Patienten, werden unter 100 Patienten 15 Herzinfarkte vermieden. Damit erweist sich diese Therapie trotz der initial hohen Kosten als kostengünstig. Die Mehrkosten durch eine Behandlung mit Abciximab liegen bei 2000 DM pro Patient. Die Behandlung von 100 Patienten würde damit Mehrkosten in Höhe von 200000 DM bedeuten. Die Verhinderung eines Myokardinfarktes kostet also 13333 DM. Dies erweist sich als kostengünstig, da bei der Behandlung eines Myokardinfarktes von Kosten in Höhe von 15000 DM auszugehen ist. Unabhängig davon steht selbstverständlich das persönliche Benefit eines jeden Patienten.

Abciximab erweist sich damit nicht nur als potentes Medikament zur Verhinderung von Komplikationen, die im Zusammenhang mit der PTCA auftreten. Seine Anwendung bei Patienten mit instabiler Angina, die erhöhte Troponinwerte aufweisen, sollte auch unabhängig von einer PTCA sorgfältige Prüfung erfahren. Trotz der initial hoch erscheinenden Kosten ist die Behandlung mit Abciximab ein kostengünstiges Therapiekonzept. Weitere Untersuchungen anderer GPIIb/IIIa-Antagonisten z.B. anhand des Troponinstatus der Patienten sind nötig, um bessere Steuerbarkeit und eventuell orale Applikation dieser Medikamente nutzen zu können.

## 5. Zusammenfassung

Patienten mit therapierefraktärer instabiler Angina Pectoris weisen ein hohes kardiales Risiko, insbesondere im Zusammenhang mit einer PTCA, auf. In der CAPTURE-Studie, einer placebokontrollierten, randomisierten doppelblinden Multicenter-Studie, wurden 1265 Patienten mit therapierefraktärer Angina 18-24 Stunden lang vor geplanter PTCA mit dem GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab oder einer Placeboinfusion behandelt. In einer Subgruppenanalyse wurde die prognostische Wertigkeit der CK-MB- und Troponinwerte, sowie der angiographischen und elektrokardiographischen Befunde für die diagnostische und therapeutische Risikostratifizierung untersucht.

Die univariate Regressionanalyse zeigte ein erhöhtes kardiales Risiko lediglich für Patienten mit TNT-Werten über 0,01ng/ml ( $p=0,002$ ) und CK-MB-Werten über 5ng/ml ( $p=0,02$ ), ST-Senkungen ( $p=0,02$ ), und für Patienten mit komplexen Läsionen Typ B2 und C. Die Nachweisbarkeit von T-Welleninversionen im Aufnahme-EKG hatte keinen signifikanten prädiktiven Wert. Die multivariate Analyse ergab jedoch nach Einschluß der Variable Troponin-Status keine unabhängige prognostische Aussage für obige Variablen.

Ebenfalls konnte nur durch TNT, nicht jedoch durch die anderen Variablen, diejenige Patientengruppe identifiziert werden, die besonders von einer Therapie mit Abciximab profitiert. Eine Kategorisierung der Patienten in Troponin-positive ( $TNT > 0,1\text{ng/ml}$ ) und Troponin-negative ( $TNT \leq 0,1\text{ng/ml}$ ) Patienten zeigt eine signifikante Ereignisreduktion durch Abciximab bei den Troponin-positiven Patienten bereits vor PTCA (0,7% vs. 6,6%,  $p=0,021$ ) und insbesondere im Zusammenhang mit PTCA (3,6% vs. 17,4%,  $p<0,001$ ). Dieser Unterschied ist auch noch 6 Monate nach Randomisierung (9,5% vs. 23,9%,  $p=0,002$ ) nachweisbar. Im Gegensatz dazu zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in den Ereignisraten bei den Troponin-negativen Patienten (0,7% vs. 1,0% vor PTCA,  $p=1,00$ ; 4,2% vs. 4,5% während PTCA,

$p=1,00$ ; 7,5% vs. 9,4% nach 6 Monaten,  $p=0,473$ ). In der Angiographie kommt es zu einer signifikanten TIMI-Flow-Verbesserung bei Troponin-positiven Patienten ( $p=0,01$ ) nicht jedoch bei Troponin-negativen Patienten ( $P=1,00$ ). Bei Troponin-positiven Patienten kommt es in 63,0% zu einer Thrombusauflösung durch Abciximab vs. 26,5% in der Placebogruppe ( $p=0,02$ ). Bei Troponin-negativen Patienten ist die Inzidenz von Thromben signifikant niedriger und unabhängig von der randomisierten Therapie.

Damit erweist sich Troponin T als potenter diagnostischer Marker für die Detektion einer Hochrisikogruppe von Patienten mit instabiler Angina Pectoris, wobei Troponin T der angiographischen Risikostratifizierung überlegen ist. Das hohe kardiale Risiko der Troponin-positiven Patienten kann durch die Therapie mit Abciximab signifikant reduziert werden und unterscheidet sich dann nicht mehr von den Troponin-negativen Patienten. Dies gilt sowohl für den Zeitraum vor der PTCA (ca. 24 Stunden) in dem es in der Troponin-positiven Placebogruppe bereits zu einer 6,6%igen Ereignisrate kommt, als auch für PTCA-assoziierte Ereignisse (absolute Risikoreduktion 13,8%). Damit offenbart sich ein möglicherweise erweitertes Einsatzgebiet für den GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab unabhängig von einer Intervention. Prospektive Studien werden daher benötigt, um dieses neue therapeutische Konzept für Hochrisikopatienten mit instabiler Angina Pectoris zu validieren.



## 6. Literaturverzeichnis

- Abdelmeguid-AE, Whitlow-PL, Sapp-SK, Ellis-SG (1995) Long-term outcome of transient, uncomplicated in-laboratory coronary artery closure. *Circulation* 91(11): 2733-41
- Apple-FS (1991) Acute myocardial infarction and coronary reperfusion. *Clin-Chem* 97: 217-25
- ATACS Investigators (1994) Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users. Primary end points analysis from the ATACS trial. Antithrombotic therapy in acute coronary syndromes research group. *Circulation* 89 (1): 81-88
- Badimon-L, Badimon-JJ, Fuster-V (1992) Pathogenesis of thrombosis. In Fuster-V, Verstraete-M (Eds): *Thrombosis in cardiovascular disorders*. 17-39. Saunders, Philadelphia
- Balsano-F, Rizzon-P, Violi-F, Scrutinio-D, Cimminiello-C, Aguglia-F, Pasotti-C, Rudelli-G (1990) Antiplatelet treatment with Ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. *Circulation* 82 (1): 17-26
- Baum-H (1997) Evaluation and clinical performance of a second generation cardiospecific assay for troponin T. Publikation in Vorbereitung
- Bland-JM, Altman-DG (1986) Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 2: 307-310
- Braunwald-E (1989) Unstable angina. A classification. *Circulation* 80 (2): 410-12
- Cairns-JA, Gent-M, Singer-J, Finnie-KJ, Froggatt-GM, Holder-DA, Jablonsky-G, Kostuk-WJ, Melendez-LJ, Myers-MG (1985) Aspirin, sulfapyridazine, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N-Engl-J-Med* 313 (22): 1369-75
- Califf-RM, Fortin-DF, Frid-DJ, Harlan-WR, Ohman-EM, Bengtson-JR, Nelson-CL, Tscheng-JE, Mark-DB, Stack-RS (1991) Restenosis after coronary angioplasty: an overview. *J-Am-Coll-Cardiol* 17: 2B-13B
- Cannon-CP, McCabe-CH, Stone-PH, Rogers-WJ, Schactman-M, Thompson-BW, Braunwald-E (1997) The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in myocardial ischemia*. *J-Am-Coll-Cardiol* 30(1): 133-40
- Charo-IF, Bekeart-LS, Philips-DR (1987) Platelet glycoprotein IIb/IIIa-like proteins mediate endothelial cell attachment to adhesive proteins and the extracellular matrix. *J-Biol-Cem*. 262: 9935-9938
- CAPTURE-investigators, the (1997) Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 349:1429-35
- Coller-BS (1997) GPIIb/IIIa-Antagonisten: Pathophysiologie und therapeutische Einblicke aus Studien über c7E3-Fab. *Thrombosis and Hemostasis* 78: 730-35
- Davies-MJ, Thomas-AC (1985) Plaque fissuring - the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death and crescendo angina. *Br-Heart-J* 53: 363-73
- Dellborg-M, Andersen-K (1997) Key factors in the identification of the high-risk patient with unstable coronary artery disease: Clinical findings, resting 12-lead electrocardiogram, and continuous electrocardiographic monitoring. *Am-J-Cardiol* 80(5A): 35-39E
- EPIC-investigators, Lincoff-AM, Califf-RM, Anderson-KM, Weisman-HF, Aguirre-FV, Kleiman-NS, Harrington-RA, Topol-EJ (1997) Evidence for prevention of death and myocardial infarction with

- platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by Abciximab (c7E3 Fab) among patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary revascularization *J-Am-Coll-Cardiol* 30: 149-56
- EPILOG investigators, the (1997) Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low- dose Heparin during percutaneous coronary revascularization. *New-Engl-J-Med* 336: 1689-96
- Falk-E (1985) Unstable angina pectoris with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/ or sudden ischemic death: autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 71: 699-705
- Farah-CS, Reinach-FC (1995) The troponin complex and regulation of muscle contraction. *FASEB-J* 9: 755-67
- Ferguson-JJ, Wilson-JM (1994) Early and late ischemic complications of PTCA. *Invasive-Cardiol-6, Suppl. A: 3A-12A*
- Feyter-PJ de, Brand-M van den, Laarman-GJ, Domburg-R van, Serruys-PW, Suryapranata-H (1991) Acute coronary artery occlusion during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty; frequency, prediction, clinical course, management, and follow-up. *Circulation* 83: 927-36
- Feyter-PJ de, Ruygrok-PN (1995) Coronary intervention; risk stratification and management of abrupt coronary occlusion. *European-Heart-J* 16: 97-103
- Fitzgerald-RL, Frankel-WL, Herold-DA (1996) Comparison of Troponin T with other cardiac markers in a VA hospital. *Clin-Chem* 106/3: 396-401
- FRISC II Investigators (2000) Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease. *Lancet* 356 (9223): 9-16
- Fuster-V, Badimon-N, Badimon-JJ, Chesebro-JH (1992) The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N-Engl-J-Med* 326/5: 310-18
- Fuster-V, Falk-E, Fallon-JT Badimon-I, Chesebro-JH, Badimon-JJ (1995) The three processes leading to post PTCA restenosis: Dependence on the lesion substrate. *Thromb-Haemost* 74: 552-59
- Garbarz-E, Iung-B, Lefevre-G, Makita-Y, Farah-B, Michaud-P, Graine-H, Vahanian-A (1999) Frequency and prognostic value of cardiac troponin I elevation after coronary stenting. *Am-J-Cardiol* 84 (5): 515-18
- Gawaz-M, Neumann-FJ, Schömig-A (1999) Evaluation of platelet membrane glycoproteins in coronary artery disease -consequences for diagnosis and therapy. *Circulation* 99:e1
- Gerhardt-W, Katus-H, Ravkilde-J, Hamm-C, Jorgensen-PJ, Peheim-E, Ljungdahl-L, Löfdahl-P (1991) S-Troponin T in suspected myocardial injury compared with mass and catalytic concentrations of S-creatin Kinase Isoenzyme MB. *Clin-Chem* 37/8: 1405-11
- Gerhardt-W, Ljungdahl-L, Herbert-AK (1993) Troponin T and CK MB (mass) in early diagnosis of ischemic myocardial injury. The Helsingborg Study. *Clin-Biochem* 26: 231-240
- Guenet-JL, Simon-Chazottes-D, Gravel-M, Hastings-KE, Schiaffino-S (1996) Cardiac and skeletal muscle troponin I isoforms are encoded by a dispersed gene family on mouse chromosomes 1 and 7. *Mamm-Genome* 7 (1): 13-15
- Hamm-CW, Ravkilde-J, Gerhardt-W (1992) The prognostic value of serum troponin T in unstable angina  
*N-Engl-J-Med* 327: 146-50
- Hamm-CW (1996) Neue Perspektiven in der Therapie der instabilen Angina. *Herz* 21: 37-43

- Hamm-CW (1997); Kosteneffektivität neuer Therapiekonzepte am Beispiel von ReoPro<sup>®</sup>. *Medizin im Dialog, Sonderausgabe Kardiologie*: 11-13
- Haude-M, Altmann-C, Erbel-R (1997) Neue Aspekte der antithrombotischen Therapie in der interventionellen Kardiologie. *Medizin im Dialog, Sonderausgabe Kardiologie*: 1-10
- Hedges-JR, Young-GP, Henkel-GF (1992) Serial ECGs are less accurate than serial CK-MB results for emergency department diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 94: 322
- Hilton-TC, Chaitman-BR (1991) The prognosis in stable and unstable angina. *Cardiol- Clin* 9 (1): 27-38
- IMPACT-II Investigators (1997) Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatid on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. *Lancet* 349: 1422-28
- Ingwall-JS, Kramer-MF, Fifer-MA, Lorell-BH, Shemin-R, Grossman-W, Allen-PD (1985) The creatine kinase system in normal and diseased human myocardium. *New-Engl-J-Med* 313: 1050-54
- Katritsis-D, Hossein-NM, Anastasakis-A, Poloniecki-I, Holt-DW, Camm-AJ, Ward-DE, Rowland-E (1997) Use of troponin T concentration and kinase isoforms for quantitation of myocardial injury induced by radiofrequency catheter ablation. *Eur-Heart-J* 18 (6): 1007-13
- Kong-TQ, Davidson-CJ, Meyers-SN, Tauke-JT, Parker-MA, Bonow-RO (1997) Prognostic implication of creatin kinase elevation following elective coronary artery interventions. *JAMA* 277(6): 461-66
- Kuntz-RE, Gibson-M, Nobuyoshi-M, Baim-DS (1993) Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting and directional atherectomy. *J-Am-Coll-Cardiol* 21: 15-25
- Landau-C, Lange-R, Hillis-D (1994) Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N-Eng-J-Med* 330: 981-93
- Larue-C (1996) Muscle proteins. In: structure of antigens. CRC Press, Boca Rotan, New York, London, Tokyo: 183-214
- Larue-C, Ferreires-G, Laprade-M, Calzolari-C, Granier-C (1998) Antigenic definition of cardiac troponin I. *Clin-Chem-Lab-Med* 36 (6): 361-65
- Lavin-F, Kane-M, Forde-A, Gannon-F, Daly-K (1995) Comparison of five cardiac markers in the detection of reperfusion after thrombolysis in acute myocardial infarction. *Br-Heart-J* 73: 422-27
- Lee-TH, Rouan-GW, Weisberg-MC (1987) Clinical characteristics and natural history of patients with acute myocardial infarction sent home from emergency room. *Am-J-Cardiol* 60:219-24
- Lewis-HD Jr (1985) Unstable angina: status of aspirin and other forms of therapy. *Circulation* 72 (6Pt2): V155-60
- Lincoff-AM, Pompa-JJ, Ellis-SG, Hacker-JA., Topol-EJ (1992) Abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: clinical, angiographic and therapeutic profile. *J-Am-Coll-Cardiol* 19: 926-935
- Mehta-HB, Popvich-BK, Dillmann-WH (1987) Comparison of creatine kinase M and B subunit m-RNAs and isoenzyme activity in ischemic dog myocardium. *J-Moll-Cell-Cardiol* 19, Suppl 4: S22
- Mithel-JF, Azrin-MA, Alberghini-TV (1996) Site specific thrombolysis with ReoPro. *Circulation, Suppl.* 94:Abstract 1172
- Moran-N (1998) Neue Antithrombotika. *Br-J-Cardiol* 5 (8): 1-8
- Ohman-EM, Armstrong-PW, Christenson-RH, Granger-CB, Katus-HA, Hamm-CW, O'Hanesian-HA, Wagner-GS, Kleiman-NS (1996) Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N-Engl-J-Med* 335: 1333-47

- Passing-H, Bablock-W (1987) A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. *J-Clin-Chem-Biochem* 83: 709-720
- Perutelli-P, Mori-PG (1992) The human platelet membrane glycoprotein IIb/ IIIa complex: a multifunctional adhesion receptor. *Haematologica* 77: 162-168
- PRISM-PLUS Investigators (1999) Intracoronary thrombus and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with Tirofiban in unstable Angina or non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 100: 1609-15
- Ravkilde-J, Horder-M, Gerhardt-W (1993) Diagnostic performance and prognostic value of serum troponin T in suspected acute myocardial infarction. *Scand-J-Clin-Lab-Invest* 53: 677-85
- Ravkilde-J, Nissen-H, Horder-M, Thygesen-K (1995) Independent prognostic value of serum kinase isoenzym MB mass, cardiac troponin T and myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction. *JACC* 25/3: 574-81
- Reveter-JC, Beguin-S, Kessels-H, Kumar-R, Hemker-HC, Collier-BS (1996) Inhibition of platelet mediated, tissue factor induced thrombin generation by the mouse/ human chimeric 7E3 antibody. *Clin-Invest* 98: 863-874
- Rihal-CS, Flather-M, Hirsh-J, Yusuf-S (1995) Advances in antithrombotic drug therapy for coronary artery disease. *Eur-Heart-J* 16: D10-21
- RISC Group (1990) Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary disease. *Lancet* 336 (8719): 827-30
- Rottbauer-W, Greten-T, Müller-Bardorff-M, Remppis-A, Zehelein-J, Grünig-E, Katus-HA (1996) Troponin T: a diagnostic marker for myocardial infarction and minor cardiac cell damage. *Eur-Heart-J* 17: F3-8
- Rude-RE, Poole- WK, Müller-JE (1983) Electrocardiographic and clinical criteria for recognition of acute myocardial infarction based on analysis of 3.697 patients. *Am-J-Cardiol* 52: 936-42
- Rutsch-W, Baumann-G (1998) Anticoagulation in interventional cardiology: optimizing patient outcome. *Eur-Heart-J* 19: K11-17
- Sachs L (1992) *Angewandte Statistik*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg
- Schäfer-Jugel-A, Tschöpe-D (1997) Neue Konzepte der Thrombozyten-aggregationshemmung: Fibrinogenrezeptorblocker (GP IIb/IIIa Antagonisten). *Medizin im Dialog*: Mai 1997
- Shah-PK (1997) New insights into the pathogenesis and prevention of acute coronary syndromes. *Am-J-Cardiol* 79: 17-23
- Sharkey-SW, Elsparger-KJ, Murakami-M, Apple-FS (1989) Canine myocardial creatine kinase isoenzyme response to coronary artery occlusion. *Am-J-Physiol* 256: H508-14
- Theroux-P, Ouimet-H, Mc Cans-J, Latour-JG, Joly-P, Levy-G, Pelletier-E, Juneau-M, Stiak-J, de Guise-P (1998) Aspirin, Heparin, or both to treat acute unstable angina. *N-Engl-J-Med* 319: 1105-11
- TIMI IIIB 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: 1545-56
- Timmis-AD (1994) Will serum enzymes and other proteins find a clinical application in the diagnosis of myocardial infarction? *Br-Heart-J*, 4:309-10
- Wagner-CL, Mascelli-MA, Neblock-DS, Weisman-BS, Collier-BS, Jordan-R (1996) Analysis of GP IIb/ IIIa receptor number by qualification of 7E3 binding to human platelets. *Blood* 88: 907-914

Winter-R de, Koster-RW, Schotveld-JH, Sturk-A, Straalen-JP van, Sanders-GT (1996) Prognostic value of troponinT, myoglobin, and CK-MB mass in patients presenting with chest pain without acute myocardial infarction. *Heart* 75: 235-39

Voss-R, Tillmanns-H (1997) Neue Aspekte der antithrombotischen Therapie bei instabiler Angina pectoris. *Z-Kardiol* 86: 911-19

Wu-AHB, Abbas-SA, Green-S, Pearsall-L, Dhakam-S, Azar-R, Onoroski-M, Senaie-A, McKay-RG, Waters-D (1995) Prognostic value of cardiac troponin T in unstable angina pectoris. *Am-J-Cardiol* 76: 970-72

Wu-AHB, Feng-YJ, Moore-R, Apple-FS, Mc Pherson-PH, Buechler-KF, Bodor-G (1998) Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponinT and I. *Clin-Chem* 44 (6): 1198-1208

# Lebenslauf

Ariane Deu **geboren am 12.11.1973 in Hamburg**

Schulbildung	1980-1984 Grundschule Struenseestr., Hamburg 1984-1993 Gymnasium Christianeum, Hamburg
Schulabschluß	1993 Abitur
Auslandsstudium	7/93-2/94 Studium von Russisch und Literatur in St. Petersburg, Rußland
Medizinstudium	4/94-4/2001 in der Universität Hamburg 4/98-8/98 Gastsemester an der Universität Bonn Famulaturen in Bolivien und China PJ in Eastbourne, England und Durban, Südafrika, Hamburg
Abschluß	4/2001 Teilapprobation

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. Christian W. Hamm danke ich sehr herzlich für die Überlassung dieser Arbeit und die hervorragenden Arbeitsbedingungen, die er zur Verfügung gestellt hat. Vielen Dank für die freundliche fachliche und persönliche Unterstützung.

Besonders danken möchte ich Herrn Christopher Heeschen, ohne dessen stetige wissenschaftliche und emotionale Unterstützung diese Arbeit nicht entstanden wäre.

Ihm und Frau Sabine Wohlrath herzlichen Dank für die freundschaftliche und produktive Atmosphäre im Forschungslabor.

Des Weiteren gilt mein Dank allen Freunden, die sich geduldig meiner Computerprobleme angenommen haben und mit Rat und Tat zur Seite standen.

Vielen Dank Andrea Capita für ihren Computer und das Korrekturlesen.