

**Universitätsklinikum Ulm**

**Zentrum für Innere Medizin**

**Klinik für Innere Medizin II**

Kardiologie, Angiologie, Pneumologie,

Sport- und Rehabilitationsmedizin

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. V. Hombach

**INTRAKORONARE GABE VON ABCIXIMAB  
BEI PATIENTEN MIT ST-HEBUNGSINFARKT**

**DISSERTATION**

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

**Christine Mayer**

geboren in Immenstadt im Allgäu

2007

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Wöhrle

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Griesshammer

Tag der Promotion: 24.06.2010

*Meinen Eltern*  
*-Doris und Hugo-*

# INHALTSVERZEICHNIS

	<i>Seite</i>
<b><u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u></b>	<b>-V-</b>
<b>1. <u>EINLEITUNG</u></b>	<b>-1-</b>
1.1. <i>Abciximab</i>	-1-
1.2. <i>Abciximab – und seine Interaktion mit dem Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor</i>	-2-
1.3. <i>Abciximab- und seine Interaktion mit weiteren Rezeptoren</i>	-2-
1.4. <i>Rationale für die intrakoronare Applikation</i>	-3-
1.5. <i>Fragestellung</i>	-4-
<b>2. <u>MATERIAL UND METHODEN</u></b>	<b>-5-</b>
2.1. <i>Einschlusskriterien und Endpunkte</i>	-5-
2.2. <i>Untersuchungsablauf</i>	-6-
2.3. <i>Qualitative Koronaranalyse</i>	-7-
2.4. <i>Datenerhebung und Follow-Up</i>	-9-
2.5. <i>Statistische Auswertung</i>	-10-
<b>3. <u>ERGEBNISSE</u></b>	<b>-12-</b>
3.1. <i>Basisdaten</i>	-12
3.2. <i>Klinische Daten</i>	-12-
3.3. <i>Angiographische Parameter</i>	-13-
3.4. <i>Prozedurale Parameter</i>	-14-
3.5. <i>Schwerwiegende, unerwünschte kardiale Ereignisse</i>	-16-
3.6. <i>Blutungsereignisse</i>	-17-
3.7. <i>Geschlechtsspezifische Resultate</i>	-18-
3.8. <i>Prädiktoren für MACE</i>	-19-
<b>4. <u>DISKUSSION</u></b>	<b>-20-</b>
4.1. <i>Intravenöse Bolusgabe</i>	-20-
4.2. <i>Intrakoronare Bolusgabe</i>	-23-

4.3.	<i>Zeit- und dosisabhängiger Effekt von Abciximab</i>	-27-
4.4.	<i>Limitationen</i>	-33-
4.5.	<i>Schlussfolgerung</i>	-33-
5.	<b><u>ZUSAMMENFASSUNG</u></b>	<b>-34-</b>
6.	<b><u>LITERATURVERZEICHNIS</u></b>	<b>-36-</b>
7.	<b><u>DANKSAGUNG</u></b>	<b>-42-</b>
8.	<b><u>LEBENS LAUF</u></b>	<b>-43-</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACC	American College of Cardiology
ACT	activated clotting time / aktivierte Gerinnungszeit
ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
ADP	Adenosindiphosphat
AHA	American Heart Association
AHT	Arterielle Hypertonie
atm	physikalische Atmosphäre (101,325 kPa)
bzw.	beziehungsweise
CD-ROM	Compact Disk – Read Only Memory
CK	Creatin Kinase
CK-MB	Creatin Kinase vom Herzmuskeltyp
CPR	Cardiopulmonale Reanimation
d	Tage
d.h.	das heißt
EKG	Elektrokardiogramm
F	French
g/dl	Gramm pro Deziliter
GP	Glykoprotein
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
IE	Internationale Einheit
IH	In Hospital
IU	International Units
i.v.	intravenös
kg/m <sup>2</sup>	Kilogramm pro Quadratmeter
KI	Konfidenzintervall
LAD	linke vordere absteigende Koronararterie/ Left anterior descending
MACE	schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse/ Major Adverse Caridac Events

MACCE	MACE, um cerebrovaskuläre Diagnosen wie TIA, PRIND und Apoplex erweitert
mg/kg	Milligramm pro Kilogramm
µg	Mikrogramm
µM	Mikromol
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Umfang der Stichproben
n	Fallzahl
ns	nicht signifikant
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio / relatives Chancenverhältnis
p	statistische Signifikanz
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PRIND	prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
PTCA	perkutane transluminale Koronarangiographie
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RCA	Arteria coronaria dextra / right coronary artery
s	signifikant: $p < 0,05$ für die Unterschiede zwischen den Gruppen
SD	Standardabweichung
sec	Sekunden
SMC	Smooth muscle cells / glatte Gefäßmuskelzellen
STEMI	ST-Streckenhebungsinfarkt
TIA	Transischämische Attacke
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction
Z.n.	Zustand nach
$\chi^2$	Chi-Quadrat

## **1. EINLEITUNG**

Der Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonist Abciximab (ReoPro<sup>®</sup>) war in mehreren randomisierten, placebokontrollierten Studien bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt mit einer Reduktion schwerwiegender, unerwünschter kardialer Ereignisse (MACE, major adverse cardiac events) assoziiert. Die Applikation erfolgt hierbei mit einer gewichtsadaptierten, intravenösen Bolusgabe vor der Koronarintervention (The EPIC Investigators 1994; Brener SJ et al. 1998; Neumann FJ et al. 2000; Montalescot G et al. 2001; Stone GW et al. 2002; Wöhrle J et al. 2003; Kakkar AK et al. 2004).

### **1.1. ABCIXIMAB**

Abciximab ist ein chimäres Derivat des monoklonalen Antikörpers 7E3. Diesem wurde, um eine mögliche komplementaktivierende und immunogene Aktivität des Antikörpers zu reduzieren, das Fc-Fragment vom kompletten Antikörper abgespalten, so dass Abciximab nur den Fab-Anteil („fragment antigenbinding“) aufweist. Zusätzlich wurde der größte Teil des unspezifischen murinen Fab-Anteils durch einen menschlichen Fab-Anteil ersetzt um die unerwünschten immunologischen Reaktionen auf Fremdeiweiß weiter zu senken. Abciximab ist somit ein humanisiertes chimerisches Fab-Fragment, das nur noch die variable Region des ursprünglichen Mausantikörpers besitzt (Gawaz M 1999). Abciximab (c7E3) wirkt als nichtselektiver Glykoprotein (GP) IIb/IIIa-Rezeptorantagonist dessen Hauptwirkung eine Hemmung der Plättchenaggregation ist (Romagnoli E et al. 2007). c7E3 ist ein hochaffiner Wirkstoff, der durch eine kurze Plasmahalbwertszeit (20-30 Minuten), aber eine dafür umso längere biologische Halbwertszeit charakterisiert ist. Die kurze Plasmahalbwertszeit von Abciximab resultiert aus der schnellen Bindung an den auf der Oberfläche von zirkulierenden Thrombozyten exprimierten Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor. Die lange biologische Halbwertszeit ist durch die nicht-kompetitive Bindung an den Rezeptor bedingt, welche eine Rezirkulation des Antikörpers vermeidet.



### 1.2. INTERAKTION MIT DEM GLYKOPROTEIN IIB/IIIa-REZEPTOR

Der Glykoprotein Iib/IIIa-Rezeptor ist mit circa 50 000 Stück der häufigste Rezeptor auf der Oberfläche eines Thrombozyten, wobei ein Abciximab Antikörper hierbei stets nur einen einzigen Rezeptor bindet. Abciximab blockiert den GP Iib/IIIa-Rezeptor dosisabhängig. Nach einer intravenösen, gewichtsadaptierten Bolusgabe von 0,25 Milligramm Abciximab pro Kilogramm (mg/kg) Körpergewicht wird die Plättchenaggregation innerhalb von zehn Minuten auf <20 Prozent (%) reduziert. Hierbei sind mehr als 80% der GP Iib/IIIa-Rezeptoren besetzt (Romagnoli E et al. 2007). Nach Beendigung der Infusion mit Abciximab kommt es zur verzögerten Normalisierung der Rezeptorfunktion. 12 Stunden nach Absetzen des Medikaments sind etwa noch 70% der Rezeptoren gehemmt. Plättchengebundenes Abciximab ist bis zu 2 Wochen nach Therapie nachweisbar (Gawaz M 1999). Der Beginn der Normalisierung der Plättchenfunktion nach Absetzen des GP Iib/IIIa-Hemmers tritt nach 30 Minuten bis etwa 4 Stunden ein (Lincoff AM et al. 2000). Durch die Inhibition der Thrombinbildung anhand aktivierter Thrombozyten zeigt Abciximab eine antikoagulatorische Wirkung (Gawaz M 1999). Die Ergebnisse der EPIC-Studie machten deutlich, dass durch eine Hemmung der GP Iib/IIIa-Rezeptoren die Thrombinbildung beeinflusst werden kann. Heparinisierte Patienten, die in jener Studie mit Abciximab behandelt wurden wiesen eine längere aktivierte Blutungszeit auf als Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (The EPIC Investigators 1994).

### 1.3. ABCIXIMAB – UND SEINE INTERAKTION MIT WEITEREN REZEPTOREN

Im Vergleich zu anderen GP Iib/IIIa-Hemmern bindet Abciximab mit einer gleich hohen Affinität auch an den Vitronectin-Rezeptor, der auf Endothelzellen, glatten Gefäßmuskel- und Entzündungszellen zu finden ist, sowie an die aktivierte Konformation des  $\alpha$ M $\beta$ 2-Rezeptors (Mac-1) auf den Leukozyten (Larson RS et al. 1990). Der GP Iib/IIIa- und der  $\alpha$ Vb3 (Vitronectin)-Rezeptor weisen die gleiche b3 Untereinheit auf, wodurch die gleich hohe Affinität zu beiden Rezeptoren erklärt wird (Tam SH et al. 1998). Die  $\alpha$ Vb3 Rezeptoren der glatten Gefäßmuskelzellen werden im Rahmen einer Reaktion auf eine

vaskuläre Traumatisierung durch die koronare Intervention mit einer Hyperplasie der Intima in Verbindung gebracht. Via Aktivitätshemmung von Matrix-Metalloproteasen kann Abciximab die Migration der glatten Gefäßmuskelzellen reduzieren (Bendeck MP et al. 2001). Einige Tiermodelle haben gezeigt, dass eine spezifische Blockade dieses  $\alpha$ Vb3-Rezeptors durch c7E3 einer Intimahyperplasie und Gefäßlumenverschlüssen nach Ballonangioplastie oder nach Stentimplantation vorbeugen (Mousa SA 2003). Desweiteren wird der  $\alpha$ Vb3-Rezeptor auf aktivierten Blutplättchen sowohl mit der Plättchenadhäsion in atherosklerotischen Plaques als auch mit der plättchenvermittelten Thrombingeneration in Verbindung gebracht. Durch die „duale“ Rezeptorblockade via Abciximab (GP IIb/IIIa und  $\alpha$ Vb3) kann die plättchenvermittelte Thrombinbildung stärker gehemmt werden, was hinsichtlich des akuten Koronarsyndroms und der ischämischen Komplikationen nach Gefäßintervention pathophysiologisch gesehen von großer Bedeutung ist (Byzova TV 1998). Diese Kreuzreaktionen steigern jedoch nicht nur den antithrombotischen Effekt sondern bewirken auch eine Unterdrückung von Entzündungsprozessen.

#### 1.4. RATIONALE FÜR DIE INTRAKORONARE APPLIKATION

In bisherigen randomisierten, placebokontrollierten Studien wurde die Reduktion von MACE durch die intravenöse Bolusapplikation des GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab gezeigt (The EPIC Investigators 1994; Brener SJ et al. 1998; Neumann FJ et al. 2000; Montalescot G et al. 2001; Stone GW et al. 2002; Wöhrle J et al. 2003; Kakkar AK et al. 2004).

Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt haben in der Regel einen thrombotischen Koronarverschluss. Durch eine intravenöse Bolusapplikation von Abciximab werden die GP IIb/IIIa-Rezeptoren zirkulierender Thrombozyten inhibiert, nicht jedoch diejenigen im Koronarverschluss als auch diejenigen im distalen Perfusionsbett. Da das Verhältnis von Antikörper zu Antigen lediglich 1,5 zu 1 beträgt, stehen nach Reperfusion und intravenöser Bolusapplikation nur relativ wenig Antikörper für das eigentliche Zielgebiet zur Verfügung. Experimentelle Daten (Stanley J et al. 2002) haben gezeigt, dass Abciximab einen dosisabhängigen Effekt zur Plättchendisaggregation hat. Nach Hinzugabe von ADP zu einer Thrombozytensuspension konnte mit Abciximab Konzentrationen ähnlich nach

intravenöser Bolusgabe eine weitere Thrombozytenaggregation vermieden werden. Höhere Konzentrationen bis 50 µg/ml, zeigten jedoch eine deutlich stärkere als auch schnellere Plättchendisaggregation. Mit einer intrakoronaren Applikation des Abciximab-Bolus können vor Ort Konzentrationen von 2000 µg/ml appliziert werden. Die Applikation dieser sehr hohen Abciximab-Konzentration intrakoronar nach Wiederherstellung des Blutflusses, ist mit einer besseren GP IIb/IIIa-Rezeptorblockade in der akut betroffenen Koronarie als auch im myokardialen Perfusionbett verbunden. Die beschriebenen antithrombozytären, jedoch auch antiinflammatorischen Effekte sind hierdurch möglicherweise verstärkt, und können letztendlich zu einem verminderten Auftreten schwerwiegender, unerwünschter kardialer Ereignisse führen (Romagnoli E et al. 2007). In einer retrospektiven Analyse von Wöhrle et al. war die intrakoronare im Vergleich zur intravenösen Gabe von Abciximab bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris mit einer auf die Hälfte reduzierten Rate an MACE innerhalb von 30 Tagen assoziiert (Wöhrle J et al. 2003). Hierbei zeigte sich der Effekt auch in Subgruppen mit alleiniger Ballondilatation, mit Stentimplantation als auch im Patientenkollektiv ohne kardiogenem Schock. Vor allem bei Patienten mit einem Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) Fluss 0 oder 1, entsprechend einem funktionellen koronaren Gefäßverschluss, war der Effekt der intrakoronaren Bolusgabe ausgeprägt (Lincoff AM et al. 2000). Die intrakoronare Abciximab-Applikation erfolgt hierbei nach Anlage der arteriellen Schleuse, wodurch darüber hinaus durch eine GP IIb/ IIIa-Inhibition potentielle Blutungsprobleme bei schwieriger Schleusenanlage reduziert werden können.

### 1.5. FRAGESTELLUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde die Häufigkeit von schwerwiegenden, unerwünschten kardialen Ereignissen (Tod, Myokardinfarkt, dringliche Revaskularisation) und von Blutungsereignissen nach intrakoronarer Applikation des Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten Abciximab bei Patienten mit einem ST-Streckenhebungsinfarkt prospektiv analysiert.

## **2. MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1. EINSCHLUSSKRITERIEN UND ENDPUNKTE**

Diese prospektive Studie wurde monozentrisch in der Klinik für Innere Medizin II am Universitätsklinikum Ulm durchgeführt. Nach schriftlichem Einverständnis wurden von Januar 2002 bis September 2006 Patienten eingeschlossen, welche folgende Kriterien erfüllten:

- ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI, ST-elevation myocardial infarction),
- De-Novo Läsion,
- akute perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) mit ggf. Stentimplantation,
- intrakoronare Gabe des gewichtsadaptierten Abciximab Bolus.

Als primärer Endpunkt wurde das Auftreten schwerwiegender, unerwünschter kardialer Ereignisse (MACE) innerhalb der ersten 30 Tage nach Koronarintervention analysiert. Folgende Ereignisse definierten ein MACE:

- erneutes Auftreten eines akuten Myokardinfarktes, diagnostiziert hinsichtlich klinischer Symptome, neuer elektrokardiographischer Veränderungen verbunden mit einem erneuten Anstieg der Creatin Kinase (CK) oder des Isoenzym vom Herzmuskeltyp (CK-MB),
- dringende Notwendigkeit einer Revaskularisationsmaßnahme wie Ballonangioplastie, Stentimplantation, operative Myokardrevaskularisation innerhalb 24 Stunden nach einem ischämischen Ereignis,
- Tod des Patienten (kardial und nicht-kardial).

Desweiteren wurden Blutungsereignisse untersucht, welche nach den TIMI Kriterien (Chesebro JH et al. 1987) in schwere (major) bzw. mäßige (minor) Ereignisse differenziert wurden .

Major bleeding:

- intrakranielle Blutung,

- klinisch signifikante Zeichen einer Blutung assoziiert mit einem Hämoglobin-Abfall von über 5 Gramm pro Deziliter (g/dl).

Minor bleeding:

- jede Art von klinisch auffälligem Zeichen einer Blutung assoziiert mit einem Hämoglobin-Abfall von 3 bis 5 g/dl.

## 2.2. UNTERSUCHUNGSABLAUF

Zur Durchführung einer primären PTCA wurden die Patienten unmittelbar vom Notarzt im Herzkatheter-Labor übernommen. Prähospital erhielten die Patienten einen Bolus von 500 mg Acetylsalicylsäure und 5000 Einheiten Heparin intravenös (i.v.) appliziert.

Nach Einsetzen einer 6 oder 7 French Schleuse erfolgte die diagnostische Koronarangiographie. Zur Koronarintervention erfolgte über den Führungskatheter eine Sondierung mittels einem 0,014 Inch messenden Führungsdraht. Nach Ballondilatation erfolgte sofern der Diameter des Infarktgefäßes und die Läsion dafür geeignet waren eine Stentimplantation. Verwendet wurden sowohl medikamentenfreisetzende als auch nicht-medikamentenfreisetzende Stents, je nach Ermessen des die Intervention durchführenden Arztes. Kontinuierliche Messung des Aortendrucks und Erfassung des Elektrokardiogramms (EKG) während der Intervention dienten zur Überwachung und Sicherung der Vitalparameter des Patienten.

Für die Koronarintervention erfolgte eine Heparinisierung mit unfraktioniertem Heparin mit einem Zielwert der aktivierten Gerinnungszeit (ACT, activated clotting time) von 200-250 Sekunden. Hierbei wurden bei Bedarf zusätzliche Boli Heparin verabreicht.

Die Bolusgabe des Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab erfolgte im Herzkatheterlabor intrakoronar und gewichtsadaptiert (0,25 mg/kg Körpergewicht). Der Applikationszeitpunkt richtete sich hierbei nach dem Grad des koronaren Blutflusses, klassifiziert nach dem Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) Fluss. Im Falle eines TIMI 2 oder TIMI 3 Flusses erfolgte die Bolusapplikation direkt nach angiographischer

Darstellung in das entsprechende Zielgefäß. Im Falle eines TIMI Flusses 0 oder 1 wurde der Bolus erst nach der Drahtpassage oder Ballondilatation gegeben. Grundgedanke dieser differenzierten Applikationsform war, dass so in jedem Fall der Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonist Abciximab in hoher Konzentration das myokardiale Perfusionsbett erreicht. Anschließend wurde den Patienten über eine Dauer von 12 Stunden Abciximab intravenös infundiert. Die Dosierung erfolgte hierbei mit 0,125 Mikrogramm pro Kilogramm ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) Körpergewicht pro Minute, jedoch maximal nicht mehr als 10  $\mu\text{g}/\text{Minute}$ . Den Leitlinien entsprechend erfolgte eine gleichzeitige Gabe von unfraktioniertem Heparin i.v. in Form einer Infusion (Smith SC Jr et al. 2005). Angestrebt wurde eine aktivierte partielle Thromboplastinzeit, die dem 1,5 bis 2-fachen des Normalwertes entsprach, maximal jedoch 60 Sekunden.

Die manuelle Entfernung der Schleuse erfolgte in der Regel nach Normalisierung der partiellen Thromboplastinzeit, üblicherweise vier bis sechs Stunden nach Beendigung der Abciximab- und Heparin-Infusion. Der Druckverband an der Punktionsstelle wurde für 24 Stunden belassen.

Die Patienten erhielten nach Beendigung der Koronarintervention eine „loading-dose“ Clopidogrel von 300 bis 600 mg. Im Anschluss folgte eine regelmäßige, tägliche Einnahme von 75 mg/d per os, welche über einen Zeitraum von 12 Monaten in der Kombination mit 100 mg Acetylsalicylsäure weiter empfohlen wurde.

### 2.3. QUALITATIVE KORONARANALYSE

Die im Rahmen der Koronarintervention aufgezeichneten Koronarangiographien wurden im Dicom-Format auf Compact Disk–Read Only Memory (CD-ROM) aufgezeichnet und zur quantitativen und qualitativen Koronaranalyse herangezogen. Der koronare Blutfluss wurde sowohl vor als auch nach der Intervention analysiert. Hierbei werden nach der TIMI-Klassifikation vier Klassen differenziert (Chesebro JH et al. 1987):

- TIMI 0: Keine Perfusion.  
Keine Füllung des poststenotischen Gefäßabschnittes mit Kontrastmittel.  
Kompletter Gefäßverschluss.

- TIMI 1: Kontrastmittelpenetration ohne Perfusion.  
Aufgrund einer hochgradigen Stenose füllt sich der distal der Stenose gelegene Gefäßanteil nur stark verzögert und minimal mit Kontrastmittel. Die Auswaschung des nach Applikation im Gefäß befindlichen Kontrastmittels ist gegenüber normal perfundierten Gefäßen ebenfalls verzögert.  
Funktioneller Gefäßverschluss.
- TIMI 2: Partielle Perfusion.  
Der distale Gefäßabschnitt wird vollständig mit Kontrastmittel ausgefüllt, im Vergleich zu nichtstenosierten Referenzgefäßen, jedoch mit deutlicher zeitlicher Verzögerung. Der Abstrom des Kontrastmittels aus dem Gefäß kann verzögert sein.
- TIMI 3: Vollständige Perfusion.  
Zeitgerechte, vollständige Füllung des poststenotisch gelegenen Gefäßabschnitts mit Kontrastmittel und ebenfalls zeitgerechter Kontrastmittelabstrom.

Koronarstenosen werden anhand ihrer Morphologie und den Leitlinien der AHA entsprechend in die Gruppen A, B1, B2 und C unterschieden (Ryan TJ et al. 1993). Bei fast allen Patienten der hier vorliegenden Studie (611/633; 96,5%) handelt es sich um Läsionen vom Typ B2/C.

Dieser ist in den Leitlinien nach ACC/AHA mit folgenden Kriterien definiert:

Läsionslänge  $\geq 20$  mm, exzentrische Stenoseform, extreme Abwinkelung  $\geq 90$  Grad ( $^{\circ}$ ), irreguläre Wandkontur, mäßig bis schwere Gefäßverkalkung, Verschluss  $\geq 3$  Monate alt, Vorliegen einer Abgangsstenose oder eines degenerierten Venenbypasses, keine Protektion beteiligter großer Seitenäste möglich und das Vorliegen eines intraluminalen Thrombusses (Smith SC Jr et al. 2005).

Tabelle 1 dient zur Darstellung der einzelnen Einschluss- bzw. Klassifikationskriterien in die jeweilige Läsionskategorie.

**Tabelle 1: Einzelkriterien zur Klassifikation nach ACC/AHA.**

ACC = American College of Cardiology, AHA = American Heart Association,  
mm = Millimeter, PTCA = perkutane transluminale Koronarangiographie.

	<b>Typ A</b>	<b>Typ B</b>	<b>Typ C</b>
<b>Länge</b>	<10 mm	10-20 mm	>20 mm
<b>Stenosenform</b>	konzentrisch	exzentrisch	-
<b>Zugänglichkeit bei PTCA</b>	leicht	mäßige Schlängelung	exzessive Schlängelung
<b>Abwinkelung</b>	gering <45°	mäßig 45°-90°	extrem >90°
<b>Wandkontur</b>	glatt	irregulär	-
<b>Verkalkung</b>	keine (0) gering (1)	mäßig-schwer (2) verkalkt (1) / schwer (2)	-
<b>Verschluss</b>	keiner	<3 Monate alt Abgangsstenose	>3 Monate alt degenerierter Venenbypass
	kein großer Seitenast beteiligt	Bifurkationsstenose mit 2 Führungsdrähten, Ostiumstenose	keine Protektion beteiligter großer Seitenäste möglich
<b>Thrombus (vor PTCA)</b>	keiner	intraluminal	

Den Richtlinien für perkutane Koronarinterventionen der AHA und des ACC entsprechend wird eine Koronarangiographie dann als erfolgreich gewertet, wenn die nach Intervention verbleibende Reststenose weniger als 50% des Referenzdurchmessers beträgt und ein TIMI 3 Fluss zu verzeichnen ist (Smith SC Jr et al. 2005).

#### 2.4. DATENERHEBUNG UND FOLLOW-UP

Alle klinischen Daten der eingeschlossenen Patienten, Medikation und Informationen zum Ablauf der Koronarintervention wurden über das digitale Archiv des Universitätsklinikums Ulm via SAP-Gui-Software und Katheterprotokolle via Carddas-Software



erhoben. Schwerwiegende, unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE) und Blutungen während des Krankenhausaufenthaltes wurden den entsprechenden Dokumentationen entnommen. Später erfolgte Ereignisse stammen aus den Dokumenten des regulär vorgesehenen Wiedervorstellungstermins nach 30 Tagen oder sechs Monaten. Erschienen Patienten im Anschluss an die Akutbehandlung nicht zum Kontrolltermin, wurden diese telefonisch kontaktiert und hinsichtlich Beschwerden, Auftreten von Myokardinfarkten, extern durchgeführte Reinterventionen, weiteren Krankenhausaufenthalten als auch der momentan eingenommenen Medikation befragt, so dass von jedem Patienten ein aktuelles Follow-Up vorlag.

Folgende klinischen Variablen wurden für die vorliegende Studie erfasst: Diabetes mellitus, Arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus, vorausgegangener Herzinfarkt, vorausgegangene Bypassoperation sowie Niereninsuffizienz.

An periprozeduralen Variablen wurden in die Statistik mitaufgenommen: Maximaler Ballondurchmesser, maximale Ballonaufdehnung, Activated clotting time (ACT-Wert), Schleusengröße, venöser Zugang sowie TIMI-Fluss vor als auch nach PTCA.

## 2.5. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Stetige Merkmale sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) angegeben. Diskrete Merkmale sind als Summen und als Prozentangaben dargestellt, auf die zum Vergleich von Parametern der Chi-Quadrat-Tests ( $\chi^2$ ) angewendet wurde.

Hauptzielsetzung dieser Studie war die Erfassung schwerwiegender, unerwünschter kardialer Ereignisse (MACE) im Patientenkollektiv mit intrakoronarer Applikation des Abciximab Bolus und der Vergleich zu Daten von Patienten, welche in früheren, randomisierten Studien im Rahmen einer primären PTCA eine intravenöse Abciximab-Bolusgabe erhielten (historisches Kontrollkollektiv). Das Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen unterteilt. Patienten mit erfolgloser Thrombolyse, Zustand nach kardiopulmonaler Reanimation, mit kardiogenem Schock, Patienten über 80 Jahre und Patienten mit Niereninsuffizienz wurden Gruppe II zugeteilt. Niereninsuffizienz wurde hierbei definiert durch

einen Kreatininwert über 150 Mikromol pro Liter ( $\mu\text{mol/l}$ ). Alle anderen Patienten, die keines dieser Kriterien erfüllten wurden Gruppe I zugewiesen und entsprechen damit den Patienten mit ähnlichen Charakteristika aus den früheren randomisierten Studien. Zur Analyse von Unterschieden zwischen den beiden Gruppen wurde für stetige nichtparametrische Merkmale der U-Test (Mann & Whitney), für stetige parametrische Merkmale der t-Test angewandt. Die statistische Signifikanz wurde für  $p < 0,05$  definiert.

Zur Evaluation unabhängiger Prädiktoren für ein schwerwiegendes, unerwünschtes kardiales Ereignis wurden folgende Variablen in der multivariaten Statistik berücksichtigt:

- Geschlecht,
- Gruppenzugehörigkeit (I oder II),
- Zielläsion: Ramus interventricularis anterior (RIVA),
- schwerwiegende Blutung nach TIMI,
- post-interventioneller koronarer Blutfluss TIMI 0–2,
- Diabetes mellitus.

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Daten Analyse Programm Statistica (StatSoft, Incl, Version7.1).

### **3. ERGEBNISSE**

#### **3.1. BASISDATEN**

Es wurden 633 Patienten mit ST-Hebungsinfarkten und intrakoronarer Bolusapplikation von Abciximab eingeschlossen. Davon wurden 182 Patienten (28,8%) der Gruppe II zugeordnet. Die einzelnen Kriterien für Gruppe II waren:

- Zustand nach erfolgloser Thrombolyse: 63 Patienten (10,0%),
- Zustand nach kardiopulmonaler Reanimation: 82 Patienten (13,0%),
- kardiogener Schock: 67 Patienten (10,6%),
- Patienten über 80 Jahre: 33 Patienten (5,2%),
- Patienten mit Niereninsuffizienz: 51 Patienten (8,1%).

In der Gruppe mit renaler Insuffizienz wiesen 34/51 Patienten (66,7%) noch ein weiteres Kriterium für Gruppe II auf, bei insgesamt 93/182 (51.1%) Patienten konnten zwei oder mehrere Merkmale verzeichnet werden.

#### **3.2. KLINISCHE PARAMETER**

Die klinischen Parameter sind in Tabelle 2 dargestellt. Die beiden Gruppen unterschieden sich signifikant in der Häufigkeit des Diabetes mellitus, der Hypercholesterinämie und definitionsbedingt im Kriterium der Niereninsuffizienz. Patienten mit einem Diabetes mellitus waren im Vergleich häufiger in Gruppe II als in Gruppe I vorhanden.

**Tabelle 2: Klinische Parameter.**

n = Fallzahl, % = Prozent, s = signifikant:  $p < 0,05$  für die Unterschiede zwischen den Gruppen, ns = nicht signifikant.

Gruppe I: Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt und intrakoronarer Bolusapplikation von Abciximab.

Gruppe II: Einschlusskriterien entsprechen Gruppe I mit folgenden zusätzlichen Kriterien: Zustand nach (Z.n.) erfolgloser Thrombolyse, Z.n. kardiopulmonaler Reanimation, Patienten mit kardiogenem Schock, Patienten älter als 80 Jahre oder Patienten mit Niereninsuffizienz.

	Gesamt (n=633)	Gruppe I (n=451)	Gruppe II (n=182)	p-Wert
<b>Klinische Daten, n (%)</b>				
Diabetes mellitus	137 (21,6)	86 (19,1)	51 (28,0)	s
Arterielle Hypertonie	385 (60,8)	269 (59,7)	116 (63,7)	ns
Hypercholesterinämie	380 (60,0)	282 (62,5)	98 (53,9)	s
Nikotinabusus	243 (38,4)	183 (40,6)	60 (33,0)	ns
Vorausgegangener Herzinfarkt	39 (6,2)	26 (5,8)	13 (7,1)	ns
Vorausgegangene Bypassoperation	11 (1,7)	6 (1,3)	5 (2,8)	ns
Niereninsuffizienz	51 (8,1)	0 (0)	51 (28,0)	s

### 3.3. ANGIOGRAPHISCHE PARAMETER

Die angiographischen Parameter sind in Tabelle 3 dargestellt. Statistisch bestanden hierbei zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Bezüglich des Zielgefäßes war der RIVA mit 298 (47,1%) vor der Arteria coronaria dextra (RCA) mit 238 (37,6%) das Hauptzielgefäß. Entsprechend der Komplexität des Patientenkollektives waren Typ B2/C Läsionen bei insgesamt 611/633 (96,5%) Patienten präsent.

**Tabelle 3: Angiographische Parameter.**

n = Fallzahl, SD = Standardabweichung, ns = nicht signifikant.

Gruppe I: Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt und intrakoronarer Bolusapplikation von Abciximab.

Gruppe II: Einschlusskriterien entsprechen Gruppe I mit folgenden zusätzlichen Kriterien: Zustand nach (Z.n.)erfolgloser Thrombolyse, Z.n. kardiopulmonaler Reanimation, Patienten mit kardiogenem Schock, Patienten älter als 80 Jahre oder Patienten mit Niereninsuffizienz.

	Gesamt (n=633)	Gruppe I (n=451)	Gruppe II (n=182)	p-Wert
<b>Zielgefäß, n (%)</b>				
Ramus interventricularis anterior	298 (47,1)	199 (44,1)	99 (54,4)	ns
Ramus circumflexus	89 (14,1)	69 (15,3)	20 (11,0)	ns
Arteria coronaria dextra	238 (37,6)	178 (39,5)	60 (33,0)	ns
Venenbypass	8 (1,3)	5 (1,1)	3 (1,7)	ns
<b>Läsionstyp, n (%)</b>				
Typ B2/C Läsion	611 (96,5)	554 (96,0)	178 (97,8)	ns
<b>Mittelwert <math>\pm</math> SD</b>				
Mehrfgefäßkrankheit, Mittelwert $\pm$ SD	1,9 $\pm$ 0,8	1,9 $\pm$ 0,8	1,9 $\pm$ 0,9	ns
<b>Art der Intervention, n (%)</b>				
Reine Ballondilatation	32 (5,1)	25 (5,5)	7 (3,8)	ns
Stentimplantation	601 (94,9)	426 (94,5)	175 (96,2)	ns

### 3.4. PROZEDURALE PARAMETER

Tabelle 4 zeigt eine Darstellung der prozeduralen Daten. Eine Stentimplantation erfolgte in 601/633 (94,9%) Patienten, eine alleinige Ballondilatation fand in 32 Fällen (5,1%) statt. Die prozeduralen Parameter zeigten signifikante Unterschiede bezüglich des maximalen Balloninflationsdrucks, der gleichzeitigen Anlage eines femoralvenösen Zugangs und dem TIMI-Fluss vor als auch nach der Koronarintervention.

Im Patientenkollektiv der Gruppe II wurde die Zielläsion mit deutlich mehr Druck dilatiert als in Gruppe I. Auch wurde ein femoralvenöser Zugang häufiger in Gruppe II als in Gruppe I (20,9% versus 13,3%) angelegt, welches der Komplexität der Gruppe gemäß ihrem hohen Risiko entspricht (kardiogener Schock, Z.n kardiopulmonaler Reanimation). In Gruppe II war der präinterventionelle TIMI-Fluss etwas höher, der post-interventionelle TIMI Fluss signifikant schlechter im Vergleich zu Gruppe I.

**Tabelle 4: Pozedurale Daten.**

n = Fallzahl, SD = Standardabweichung, mm = Millimeter, atm = physikalische Atmosphäre (101,325 kPa), sec = Sekunden, F=French, TIMI = thrombolysis in myocardial infarction, PTCA = perkutane transluminale Koronarangiographie, s = signifikant:  $p < 0,05$  für die Unterschiede zwischen den Gruppen, ns = nicht signifikant.

Gruppe I: Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt und intrakoronarer Bolusapplikation von Abciximab.

Gruppe II: Einschlusskriterien entsprechen Gruppe I mit folgenden zusätzlichen Kriterien: Zustand nach (Z.n.) erfolgloser Thrombolyse, Z.n. kardiopulmonaler Reanimation, Patienten mit kardiogenem Schock, Patienten älter als 80 Jahre oder Patienten mit Niereninsuffizienz.

	Gesamt (n=633)	Gruppe I (n=451)	Gruppe II (n=182)	p-Wert
<b>Prozedurale Daten, Mittelwert <math>\pm</math> SD</b>				
Maximaler Ballondurchmesser, mm	3,12 $\pm$ 0,48	3,13 $\pm$ 0,47	3,12 $\pm$ 0,49	ns
Maximale Ballonaufdehnung, atm	16,4 $\pm$ 3,8	16,2 $\pm$ 3,6	17,2 $\pm$ 4,1	s
Stentlänge, mm	25,5 $\pm$ 16,1	25,1 $\pm$ 15,3	26,3 $\pm$ 18,0	ns
Anzahl der implantierten Stents, n	1,4 $\pm$ 0,9	1,4 $\pm$ 0,8	1,5 $\pm$ 1,0	ns
Activated clotting time, sec	256 $\pm$ 96	256 $\pm$ 93	256 $\pm$ 105	ns
TIMI-Fluss vor PTCA	0,74 $\pm$ 1,01	0,68 $\pm$ 0,98	0,89 $\pm$ 1,07	s
<b>Prozedurale Daten, Mittelwert (%)</b>				
Perforation, n	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,5)	ns
Schleusengröße 5 F, n	2 (0,3)	1 (0,2)	1 (0,6)	ns
Schleusengröße 6 F, n	514 (81,2)	373 (82,7)	141 (77,5)	ns
Schleusengröße 7 F, n	117 (18,5)	77 (17,1)	40 (22,0)	ns
Venöser Zugang, n	98 (15,5)	60 (13,3)	38 (20,9)	s

### 3.5. SCHWERWIEGENDE, UNERWÜNSCHTE KARDIALE EREIGNISSE

Von allen Patienten wurde ein klinisches Follow-Up zur Beurteilung des Auftretens von schwerwiegenden, unerwünschten kardialen Ereignissen (MACE, major adverse cardiac events) innerhalb 30 Tage nach Koronarintervention erhoben. Die Häufigkeit der MACE in Gruppe II war mit 58/182 (31,9%) signifikant höher als die der Gruppe I mit 16/451 Patienten (3,6%;  $p < 0,0001$ ). Todesfälle waren mit 56 Ereignissen (30,8%) in Gruppe II signifikant häufiger als in Gruppe I mit 2,4% (11/451,  $p < 0,0001$ ). Die Häufigkeit von Myokardinfarkten ( $p = 0,41$ ) als auch dringender Revaskularisationen ( $p = 0,41$ ) innerhalb von 30 Tagen nach der initialen Intervention waren zwischen den beiden Gruppen nicht verschieden. In Gruppe II traten Remyokardinfarkte bei 3 Patienten (1,7%) auf, dringende Revaskularisationen waren ebenfalls in 3 Patienten (1,7%) notwendig. In Gruppe I waren 4 (0,9%) Myokardinfarkte zu verzeichnen, 4 Patienten erhielten eine dringende Revaskularisation (0,9%). Die jeweiligen Ereignisraten sind in Abbildung 1 graphisch dargestellt.

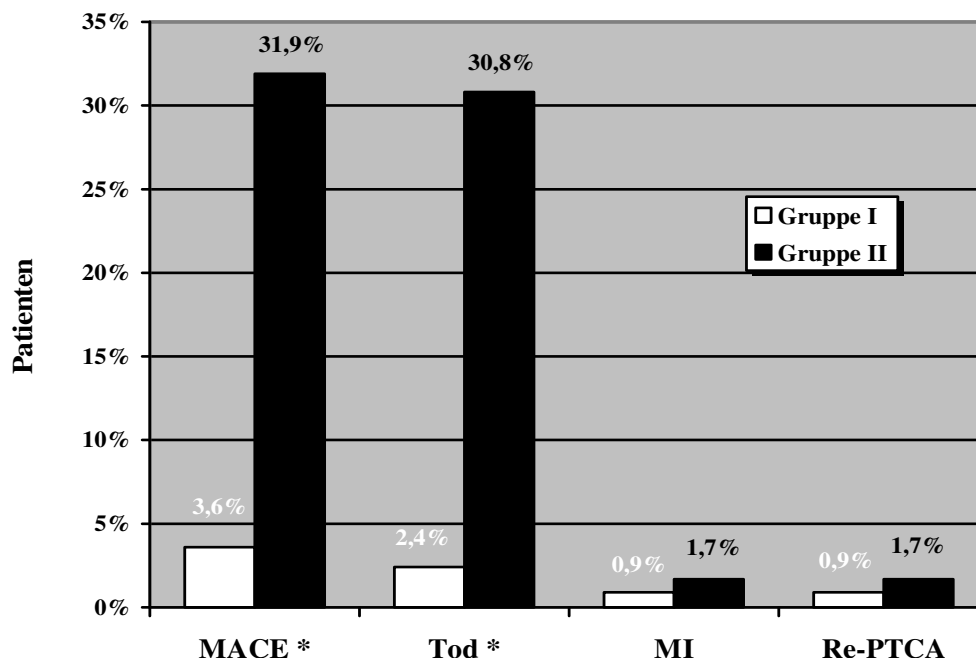


Abbildung 1: Graphische Gegenüberstellung der MACE von Gruppe I zu Gruppe II.

\* = signifikant,  $p < 0,05$  für die Unterschiede zwischen den Gruppen,  
MACE = Major Adverse Cardiac Events, definiert als Tod, Myokardinfarkt oder  
dringende Revaskularisation.

- Gruppe I: Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt und intrakoronärer Bolusapplikation von Abciximab.
- Gruppe II: Einschlusskriterien entsprechen Gruppe I mit folgenden zusätzlichen Kriterien: Zustand nach (Z.n.) erfolgloser Thrombolyse, kardiopulmonaler Reanimation, Patienten mit kardiogenem Schock, Patienten älter als 80 Jahre oder Patienten mit Niereninsuffizienz.

In den 63 Patienten mit erfolgloser Thrombolyse traten MACE in 23,8% (n=15) auf. Die Häufigkeit schwerwiegender, unerwünschter kardialer Ereignisse bei Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation betrug 46,3% (38/82), bei Patienten mit kardiogenem Schock 56,7% (38/63), bei Patienten mit Niereninsuffizienz 66,7% (34/51) und bei Patienten, welche über 80 Jahre alt waren, 21,2% (7/22). Patienten welche zwei oder mehr Merkmale für Gruppe II aufwiesen hatten eine MACE-Rate von 50,5% (N=47/93).

### 3.6. BLUTUNGSEREIGNISSE

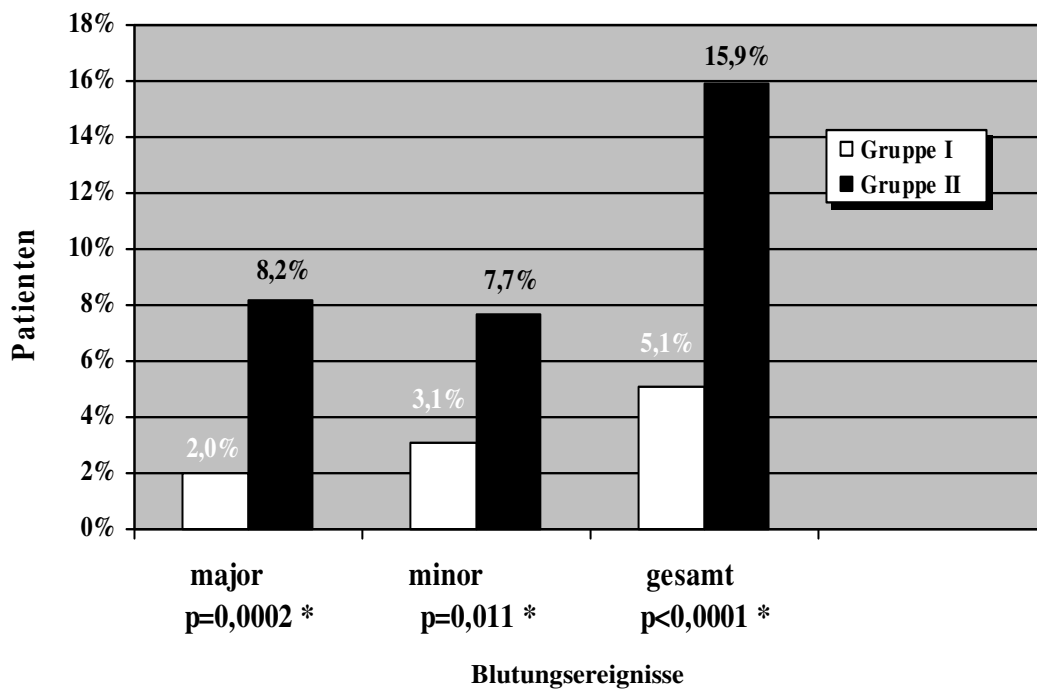
Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv ereigneten sich bei 52 Patienten (7,1%) Blutungen. Schwerwiegende Blutungsereignisse (major TIMI-Kriterien) traten hierbei in 24 Fällen (3,8%) auf, „minor“ Blutungsereignisse konnten bei 28 Patienten (4,4%) nachgewiesen werden.

Die Häufigkeit der Blutungsereignisse variierte zwischen den beiden Patientengruppen:

In Gruppe II ereigneten sich major, minor Blutungen bzw. deren Kombination in 15 (8,2%), 14 (7,7%) und 29 (15,9%) Fällen. Bezüglich derselben Variablen konnten in Gruppe I Häufigkeiten von 9 (2,0%), 14 (3,1%) und 23 (5,1%) Fällen dokumentiert werden. Major, minor und Gesamtblutungsereignisse waren in Gruppe I signifikant seltener verglichen zu Gruppe II ( $p=0,0002$ ;  $p=0,11$ ;  $p<0,0001$ ).

Abbildung 2 stellt die Signifikanz der Blutungsereignisse zwischen den einzelnen Gruppen dar.





**Abbildung 2: Signifikanz der Blutungsereignisse zwischen den einzelnen Gruppen.**

\* = signifikant,  $p < 0,05$  für die Unterschiede zwischen den Gruppen,

Blutungsereignisse major, minor, gesamt, entsprechend der TIMI (thrombolysis in myocardial infarction) Klassifikation.

Gruppe I: Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt und intrakoronarer Bolusapplikation von Abciximab.

Gruppe II: Einschlusskriterien entsprechen Gruppe I mit folgenden zusätzlichen Kriterien: Zustand nach (Z.n.) erfolgloser Thrombolysen, Z.n. kardiopulmonaler Reanimation, Patienten mit kardiogenem Schock, Patienten älter als 80 Jahre oder Patienten mit Niereninsuffizienz.

### 3.7. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE RESULTATE

Es wurden 469 Männer und 164 Frauen in die Studie eingeschlossen. Schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse waren bei Frauen im Vergleich zu Männern signifikant häufiger. MACE traten bei 31 von 164 Frauen (18,9%) und 43 von 469 Männern (9,2%;  $p=0,0008$ ) auf. Ein ähnliches geschlechtsspezifisches Verhältnis zeigte sich hinsichtlich der MACE in Gruppe II mit 27/62 Frauen (43,6%) gegenüber 31/120 Männer (25,8%;  $p=0,015$ ). Keinen Unterschied lieferte die Auswertung der MACE in Gruppe I.

Mit 4/102 Frauen (3,9%) und 12/349 Männern (3,4%) war die Häufigkeit der MACE statistisch nicht verschieden ( $p=0,82$ ).

Auch Blutungsereignisse waren bei Frauen signifikant häufiger als bei Männern. Im gesamten Patientenkollektiv traten Blutungen bei Frauen in einer Häufigkeit von 12,2% (20/164) und bei Männern von 6,8% (32/469;  $p=0,031$ ) auf.

### 3.8. PRÄDIKTOREN FÜR MACE

Signifikante Prädiktoren für MACE, die die multivariate Analyse erbrachte, waren das weibliche Geschlecht, die Zugehörigkeit zur Gruppe II als auch ein postinterventioneller TIMI 0-2 Fluss. Die Odds Ratio (OR) für das weibliche Geschlecht war 2,05 mit einem 95%igem Konfidenzintervall (KI) von 1,15-3,65 ( $p=0,014$ ). Die OR für Gruppe II war 11,69 (95%-KI 6,26-21,83;  $p<0,0001$ ). Die OR für den postinterventionellen TIMI 0-2 Fluss betrug 3,87 (95%-KI 2,02-7,44;  $p<0,0001$ ). Für statistisch nicht signifikante Parameter der multivariaten Analyse war die OR bei Läsionen, die nicht am RIVA zu finden waren 1,21 (95%-KI 0,69-2,12;  $p=0,50$ ), für major TIMI Blutung 1,11 (95%-KI 0,35-3,49;  $p=0,86$ ) und für Diabetes mellitus 1,04, (95%-KI 0,55-1,96;  $p=0,90$ ).

## **4. DISKUSSION**

In der vorliegenden prospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit ST-Streckenhebungsinfarkt und intrakoronarer Bolusgabe des Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab im Rahmen der primären Koronarintervention die Rate schwerwiegender, unerwünschter kardialer Ereignissen innerhalb von 30 Tagen mit 3,6% niedriger ist (Gruppe I) als in vergleichbaren historischen Kollektiven mit intravenöser Bolusgabe (4,4% bis 5,8%) (Brenner SJ et al. 1998; Neumann FJ et al. 2000; Montalescot G et al. 2001; Stone GW et al. 2002; Antoniucci D et al. 2003).

### **4.1. INTRAVENÖSE BOLUSGABE**

Entsprechend den Leitlinien der European Society of Cardiology (Silber S et al. 2005) als auch der American Heart Association/American College of Cardiology (Smith SC Jr et al. 2005) wird die Gabe von Abciximab bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkten der Klasse IIa.2 bzw. IIa.3 empfohlen. Diese Empfehlung beruht auf randomisierten Studien mit intravenöser Bolusgabe von Abciximab, in welchen im Vergleich zu Placebo die Rate schwerwiegender, unerwünschter kardialer Ereignisse jeweils signifikant reduziert auftrat (Brenner SJ et al. 1998; Neumann FJ et al. 2000; Montalescot G et al. 2001; Stone GW et al. 2002; Antoniucci D et al. 2003; Wöhrle J et al. 2003; Kakkar AK et al. 2004; Smith SC Jr et al. 2005).

Die erste prospektive, randomisierte, multizentrische Studie über Abciximab war die EPIC-Studie (Evaluation of c7E3 for Prevention of Ischemic Complications) (The EPIC Investigators 1994), in welcher 2099 Patienten eingeschlossen wurden. Die Patienten erhielten entweder einen Bolus Placebo plus anschließender Placeboinfusion, einen Bolus Abciximab plus Infusion eines Placebos oder einen Bolus Abciximab plus Infusion des Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt, welche innerhalb von 12 Stunden eine PTCA oder eine direkte Artherektomie erhielten. Auch Patienten mit AHA/ACC Typ B2/C Läsionen oder B1 Läsionen bei

Diabetes mellitus oder bei Frauen über 65 Jahre wurden dem Hochrisikokollektiv zugeordnet. In der Gruppe, welche Abciximab nach dem derzeit etablierten Schema erhielt (Bolus plus Infusion) wurde eine Reduktion der MACE von 35% im Vergleich zu Placebo aufgezeigt.

In die RAPPORT-Studie (Brener SJ et al. 1998) wurden 483 Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt mit Schmerzbeginn kleiner 12 Stunden eingeschlossen. Die Patienten wurden randomisiert zu Abciximab (n=241) oder zu Placebo (n=242). Primärer Endpunkt war der Nachweis einer Reduktion der Ereignisse Tod, Reinfarkt und dringende Revaskularisation der Zielläsion innerhalb von 6 Monaten nach primärer Koronarintervention. Mit einer Ereignisrate von 11,6% versus 17,8% zu Gunsten von Abciximab (p=0,05) wurde die Hypothese bestätigt. Die Analyse des primären Endpunktes zu früheren Zeitpunkten ergab einen ähnlichen Effekt mit 3,3% versus 9,9% nach 7 Tagen (p=0,003) und 5,8% versus 11,2% nach 30 Tagen (p=0,03). Hinsichtlich der Blutungskomplikationen fiel jedoch mit 9,5% zu 16,6% (p=0,02) auf, dass die Rate schwerer Blutungsereignisse bei Abciximabgabe nahezu verdoppelt wurde, wofür jedoch vor allem eine zu hohe Dosis an unfraktioniertem Heparin verantwortlich gemacht wurde. Der Vorteil von Abciximab zeigte sich hauptsächlich durch die geringere Anzahl an Revaskularisationen mit 11,9% versus 20,4% in der Placebogruppe (p<0,008).

In der nachfolgenden ISAR-2-Studie (Neumann FJ et al. 2000) wurden insgesamt 401 Patienten mit STEMI randomisiert zu entweder Heparin (5000 IU) oder Abciximab (Bolus und Infusion) plus 2500 IU Heparin. Als primärer Endpunkt war die Restenoserate nach 6 Monaten definiert. Nach 30 Tagen zeigte sich in der Abciximabgruppe eine signifikant geringere Rate des kombinierten klinischen Endpunktes Tod, Reinfarkt oder dringende Revaskularisation mit 5,0% versus 10,5% in der Kontrollgruppe (p=0,038). Bezüglich des primären Endpunktes ergab sich für Abciximab mit 31,1% versus 30,6% in der Placebogruppe kein relevanter Unterschied (p=0,92).

In die ADMIRAL-Studie (Montalescot G et al. 2001) wurden 300 Patienten mit akutem Myokardinfarkt eingeschlossen, die entweder Abciximab plus Stentimplantation (n=149) appliziert bekamen oder Placebo plus Stentimplantation (n=151). Nach 30 Tagen war bezüglich des kombinierten Endpunktes Tod, Reinfarkt oder dringende Revaskularisation bei den Patienten, die Abciximab erhalten hatten eine signifikant niedrigere Rate mit 6% zu dokumentieren, verglichen mit 14,6% der Placebogruppe (p=0,01). Diese Relation blieb auch innerhalb von 6 Monaten erhalten mit 7,4% versus 15,9% (p=0,02). Als weitere

Erkenntnisse konnte eine Korrelation zwischen besseren klinischen Ergebnissen in der Abciximab-Gruppe und einer höheren Rate an einem TIMI 3 Fluss vor der Intervention, postinterventionell als auch nach 6 Monaten aufgezeigt werden, welche dazu noch mit einer höheren linksventrikulären Auswurffraktion assoziiert war.

Die CADILLAC-Studie (Stone GW et al. 2002) ist bislang die größte randomisierte Studie mit Abciximab bei Patienten mit akutem Herzinfarkt und primärer Koronarintervention. 2082 Patienten wurden an 76 Zentren in 9 Ländern in die Studie eingeschlossen. 518 Patienten erhielten eine Ballondilatation plus Placebo, 528 Patienten eine Ballondilatation plus Abciximab, 512 Patienten eine Stentimplantation (Multi-Link) plus Placebo und 524 Patienten eine Stentimplantation plus Abciximab. Die präinterventionelle TIMI 3 Flussrate betrug bei den Patienten 19%-24%, und war zwischen den vier Gruppen statistisch nicht verschieden. Auch postinterventionell konnte ein TIMI 3 Fluss in ähnlicher Häufigkeit dokumentiert werden (95%-97%). Nach 6 Monaten wurden die primären Endpunkte, definiert als Tod, Reinfarkt, Schlaganfall, oder dringende Revaskularisation analysiert. Die Häufigkeit des primären Endpunktes war 20% für Patienten mit alleiniger Ballondilatation, 16,5% für Patienten mit Ballondilatation plus Abciximab, 11,5% nach alleiniger Stentimplantation und 10,2% nach Stentimplantation plus Abciximab ( $p < 0,001$ ). Die Rate der Restenosen nach PTCA lag bei 40,8%, nach Stentimplantation bei 22,2%, beide Ergebnisse waren jedoch unabhängig von einer Abciximabgabe. Während sich die Ergebnisse hinsichtlich der Mortalität, der Reinfarktinzidenz und der schwerwiegenden Blutungsereignisse nicht unterschieden konnte lediglich in Bezug auf die dringlichen Revaskularisationen ein Vorteil in der Gabe von Abciximab nachgewiesen werden.

In der 2003 veröffentlichten ACE-Studie (Antoniucci D et al. 2003) wurde an 400 Patienten mit akutem Myokardinfarkt und Stentimplantation die Effektivität von Abciximab versus Placebo analysiert. Im Unterschied zu den früheren Studien wurden hier auch Patienten mit erhöhtem Risiko, wie kardiogener Schock, Hauptstammläsionen und massiven Koronarthromben eingeschlossen. Primärer, kombinierter Endpunkt war die Häufigkeit von Tod, Reinfarkt, dringende Revaskularisation und Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen. In der Abciximabgruppe konnte mit 4,5% versus 10,5% eine signifikant geringere Häufigkeit der primären Endpunkte aufgezeigt werden als in der Placebogruppe ( $p = 0,023$ ). Ebenso war ein früher ST-Strecken-Rückgang mit 85% in der Abciximab-Gruppe versus 68% in der Placebogruppe signifikant häufiger ( $p < 0,001$ ) zu verzeichnen.

Auch 6 Monate nach der primären Koronarintervention konnte hinsichtlich der Mortalität (4,5% versus 8%) und der Kriterien Tod und Reinfarkt (5,5% versus 13,5%) in der Abciximabgruppe eine signifikant geringere Ereignisrate dokumentiert werden ( $p=0,006$ ). Bezüglich der Restenoserate und der Rate der dringenden Revaskularisationsmaßnahmen gab es keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Die Einschlusskriterien der hier aufgeführten Studien differieren. Patienten mit kardiogenem Schock wurden lediglich in das Kollektiv der Studien ISAR-2, ADMIRAL und ACE eingeschlossen. In der CADILLAC-Studie erhielten die Patienten Abciximab erst während der Intervention, in den anderen Studien bereits nach Einschluss und in der Regel vor der Koronarintervention. Alle Studien bis auf CADILLAC wiesen einen deutlichen Benefit für die mit Abciximab behandelten Patienten auf. Für die Hochrisikopatienten der ADMIRAL- und ACE-Studie, die Abciximab früh verabreicht bekommen hatten war dieser sogar signifikant (Huber K et al. 2004). Für die Studien ISAR-2, ADMIRAL und ACE wurde kürzlich eine Metaanalyse hinsichtlich einer Nachbeobachtung bis 3 Jahre nach der Koronarintervention publiziert. Der kombinierte Endpunkt war definiert als Tod oder Reinfarkt. 1101 Patienten wurden entweder zu Abciximab ( $n=550$ ) oder zu Placebo ( $n=551$ ) randomisiert. Hierbei wurden in die Studien auch Patienten mit erhöhtem Risiko eingeschlossen: 41% mit Vorderwandinfarkt, 30% mit früherem Myokardinfarkt, 8,4% mit kardiogenem Schock und 3,1% mit vorausgegangener operativer Myokardrevaskularisation. In diesem 3-Jahres-Follow-Up konnte bei Abciximabgabe bezüglich der Kriterien Tod und Reinfarkt eine Reduktion des relativen Risikos um 37% verzeichnet werden (Montalescot G et al. 2007).

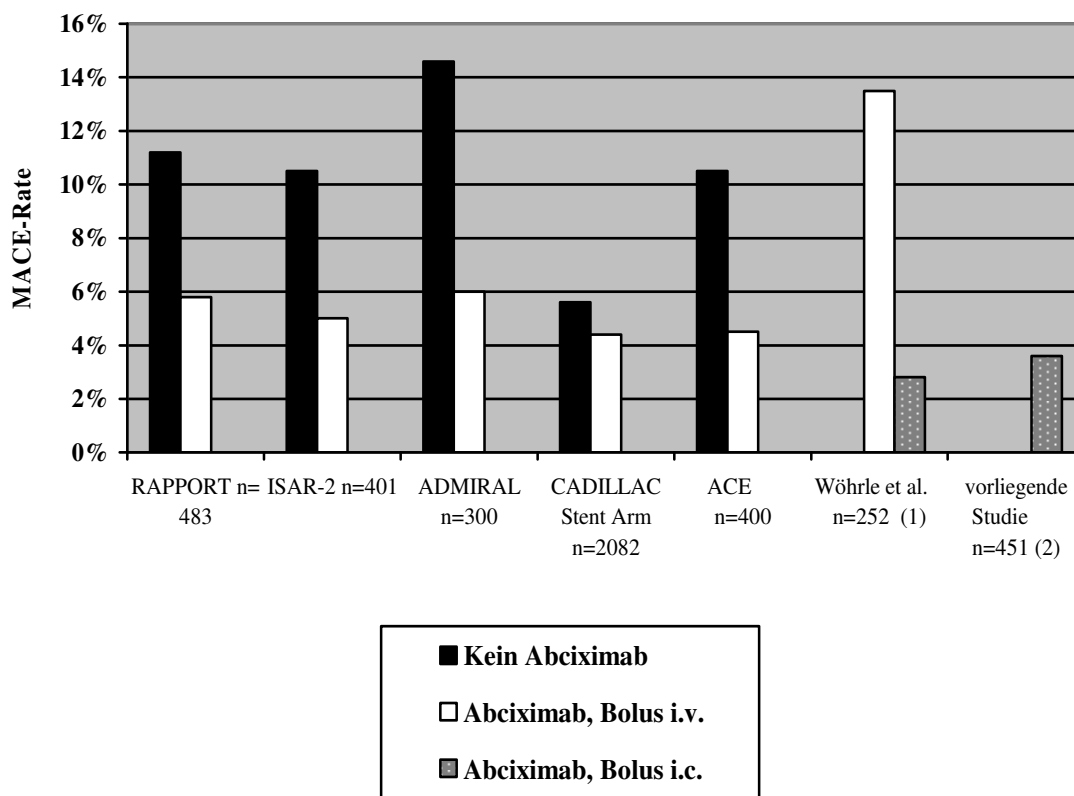
#### 4.2. INTRAKORONARE BOLUSGABE

Daten über die intrakoronare Applikation von Abciximab bei primärer Koronarintervention sind limitiert. In einer retrospektiven Analyse verglichen Wöhrle und Kollegen (Wöhrle J et al. 2003) die Daten der intrakoronaren zur intravenösen Bolusgabe von Abciximab bei Patienten mit einer Koronarintervention im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes oder einer instabilen Angina. Schwerwiegende, unerwünschte kardiale Ereignisse wurden innerhalb von 30 Tagen erfasst. Die Häufigkeit von MACE war in der

Patientengruppe mit intrakoronärer Gabe (n=294) von Abciximab mit 10,2% signifikant geringer gegenüber der Gruppe mit intravenöser Applikation (n=109) mit 20,2% ( $p < 0,008$ ). Der Vorteil der intrakoronären Applikation zeigte sich am deutlichsten bei Patienten die einen präinterventionellen TIMI 0 oder TIMI 1 Fluss aufwiesen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Kakkar et al (Kakkar AK et al. 2004). In ihrer retrospektiven Studie analysierten sie die Ereignisse Tod und Myokardinfarkt innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraumes von 6 Monaten nach koronarer Stentimplantation. Patienten welche den Abciximab-Bolus intrakoronar erhalten hatten (n=101) wiesen mit 5,9% versus 13,9% innerhalb von 6 Monaten signifikant seltener einen der beiden harten Endpunkte auf verglichen mit Patienten (n=72), welche den Bolus intravenös erhalten hatten ( $p=0,04$ ).

In der vorliegenden prospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit ST-Streckenhebungsinfarkt und intrakoronärer Bolusgabe des Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab im Rahmen der primären Koronarintervention die Rate schwerwiegender, unerwünschter kardialer Ereignisse innerhalb von 30 Tagen mit 3,6% niedriger ist (Gruppe I) als in vergleichbaren historischen Kollektiven mit intravenöser Bolusgabe (4,4% bis 5,8%) (Brener SJ et al.1998; Neumann FJ et al. 2000; Montalescot G et al. 2001; Stone GW et al. 2002; Antoniucci D et al. 2003).

Abbildung 3 zeigt den Vergleich der MACE-Raten historischer, randomisierter Studien innerhalb 30 Tage nach Koronarintervention und Abciximabgabe mit der Rate der vorliegenden Arbeit.



**Abbildung 3: Vergleich der MACE-Raten historischer, randomisierter Studien innerhalb 30 Tage nach Koronarintervention und Abciximabgabe mit der Rate der vorliegenden Arbeit.**

MACE = Major Adverse Cardiac Events, definiert als Tod, Myokardinfarkt oder dringende Revaskularisation.

(1) retrospektive Analyse von Wöhrle et al mit Patienten ohne kardiogenem Schock.

Reduction of major adverse cardiac events with intracoronary compared with intravenous bolus application of abciximab in patients with acute myocardial infarction or unstable angina undergoing coronary angioplasty (Wöhrle J et al. 2003).

(2) Gruppe I: Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt und intrakoronarer Bolusapplikation von Abciximab.

RAPPORT: ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (Brener SJ et al. 1998).

ISAR-2: Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction (Neumann FJ et al. 2000).

ADMIRAL: Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction (Montalescot C et al. 2001).

CADILLAC: Controlled abciximab and device investigation to lower late angioplasty Complications (Stone GW et al. 2002).

ACE: A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction (Antoniucci D et al.2003).

n = Fallzahl.

i.v. = intravenös.

i.c. = intrakoronar.



Patienten mit kardiogenem Schock wurden bislang lediglich in die ISAR-2-, ADAMI-RAL- und ACE-Studie eingeschlossen (Neumann FJ et al. 2000, Montalescot C et al. 2001, Antoniucci D et al. 2003). Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie wurde in zwei Gruppen eingeteilt, wobei all die Patienten mit erfolgloser Thrombolyse, Z.n. kardiopulmonaler Reanimation, Patienten mit kardiogenem Schock, Patienten älter als 80 Jahre oder Patienten mit Niereninsuffizienz Gruppe II zugeordnet wurden. Gruppe I ergab sich aus den restlichen Patienten, die all diese Kriterien nicht erfüllten. In Gruppe II konnte sowohl eine signifikant höhere Rate an MACE nachgewiesen werden als auch eine ebenso signifikant höhere Rate an Blutungsereignissen definiert nach TIMI. Der Vergleich dieser Endpunkte zwischen Frauen und Männern lieferte ebenso signifikante Ergebnisse, wobei jeweils die Frauen eine höhere Anzahl an Ereignissen aufwiesen.

Den multivariaten Datenanalysen zufolge konnten folgende Kriterien als Prädiktoren für schwerwiegende, unerwünschte kardiale Ereignisse definiert werden: Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht, ein TIMI-Fluss von 0-2 und die Zugehörigkeit zur Gruppe II.

Der kardiogene Schock, oft die Folge einer linksventrikulären Dysfunktion, definiert als systolischer Blutdruck <90 Millimeter Quecksilbersäule (mmHG), kapillärer „wedge“ Druck > 20mmHg, Cardiac Index <1,8 Liter pro Minute pro Quadratmeter ( $l/Min./m^2$ ) (Silber S et al. 2005), gilt als wesentlicher Prädiktor für MACE. Den Leitlinien des ESC zufolge sollte schon früh eine PTCA in Betracht gezogen werden. Im Vergleich zu Patienten ohne Schockzeichen haben diese Patienten ein erweitertes Zeitfenster (>12h ab Schmerzbeginn) in dem eine PTCA noch sinnvoll und effektiv erscheint. Außerdem sollte stets eine Mehrgefäßintervention kritischer Läsionen in ein und derselben Sitzung angestrebt werden. Die Verwendung einer Intraaortalen Ballonpumpe zur Stabilisierung der Hämodynamik des Patienten sollte ebenfalls dringend bedacht werden (Silber S et al. 2005). Auch in den Leitlinien des ACC und der AHA wird die primäre PTCA binnen 18h für Patienten im Schock empfohlen (Smith SC Jr et al. 2005). Zwei randomisierte klinische Studien (SHOCK und SMASH) zeigten in ihrem 30 Tage-Follow-Up eine statistisch zwar nicht signifikante, klinisch jedoch sehr wichtige 9%ige Reduktion der Sterblichkeitsrate bei Patienten mit STEMI und kardiogenem Schock nach notfallmäßiger Revaskularisation (Hochman JS et al. 1999; Urban P et al. 1999).

Speziell in der SHOCK-Studie konnte nach 6 Monaten und nach einem Jahr immer noch eine signifikante Reduktion der Mortalitätsrate bei Patienten nach revaskularisierender

Therapie nachgewiesen werden (53% versus 66%;  $p < 0,03$ ). Um Nutzen und Risiken einer PTCA bei mindestens 80jährigen Patienten zu evaluieren haben Batchelor et al. anhand des National Cardiovascular Network (NCN) 7472 Patienten mit 102 236 jüngeren Patienten verglichen. Aus dieser Studie ging hervor, dass eben die zu untersuchende Patientengruppe einem 2-4 mal höheren Risiko bezüglich den Kriterien Tod (3,8% versus 1,1%) und vaskulären Komplikationen (6,7% versus 3,3%) ausgesetzt sind als jüngere Patienten (Batchelor WB et al. 2000). 2002 publizierte De Boer eine Studie, in der ein Vergleich zwischen Thrombolyse (Streptokinase) und der primären PTCA bei über 75jährigen Patienten gezogen wurde. Die primären Endpunkte Tod, Reinfarkt und Hirnschlag traten bei Patienten nach Lyse sowohl nach 30 Tagen als auch nach einem Jahr signifikant häufiger auf (29% versus 9%; 44% versus 13%), weshalb die Studie abgebrochen werden musste.

#### 4.3. ZEIT- UND DOSISABHÄNGIGER EFFEKT VON ABCIXIMAB

Abciximab reduziert schwerwiegende, unerwünschte kardiale Ereignisse, wie Tod, Reinfarkt oder dringende Revaskularisation bei Patienten mit ST-Streckenhebungsinfarkt. Es konnte gezeigt werden, dass Abciximab die myokardiale und koronare Perfusion verbessert, und die mikrovaskuläre Funktion sowie die Kontraktionsfähigkeit im geschädigten Areal wiederherstellt (Neumann FJ et al. 2000). Den Leitlinien der American Heart Association, dem American College of Cardiology (Smith SC Jr et al. 2005) und auch den PTCA-Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) (Silber S et al. 2005) entsprechend der Klasse IIa Empfehlung (Level of evidence B) wird die Gabe von Abciximab für Patienten mit STEMI, welche eine primäre Koronarintervention erhalten empfohlen. Die Fähigkeit zur Dethrombosierung wird Abciximab sowohl als zeitabhängiger Effekt als auch als dosisabhängiger Effekt zugeschrieben. Abbildung 4 stellt anhand einiger ausgewählter Studien die zeitabhängige Komponente des Glykoproteinhemmers IIb/IIIa graphisch dar.

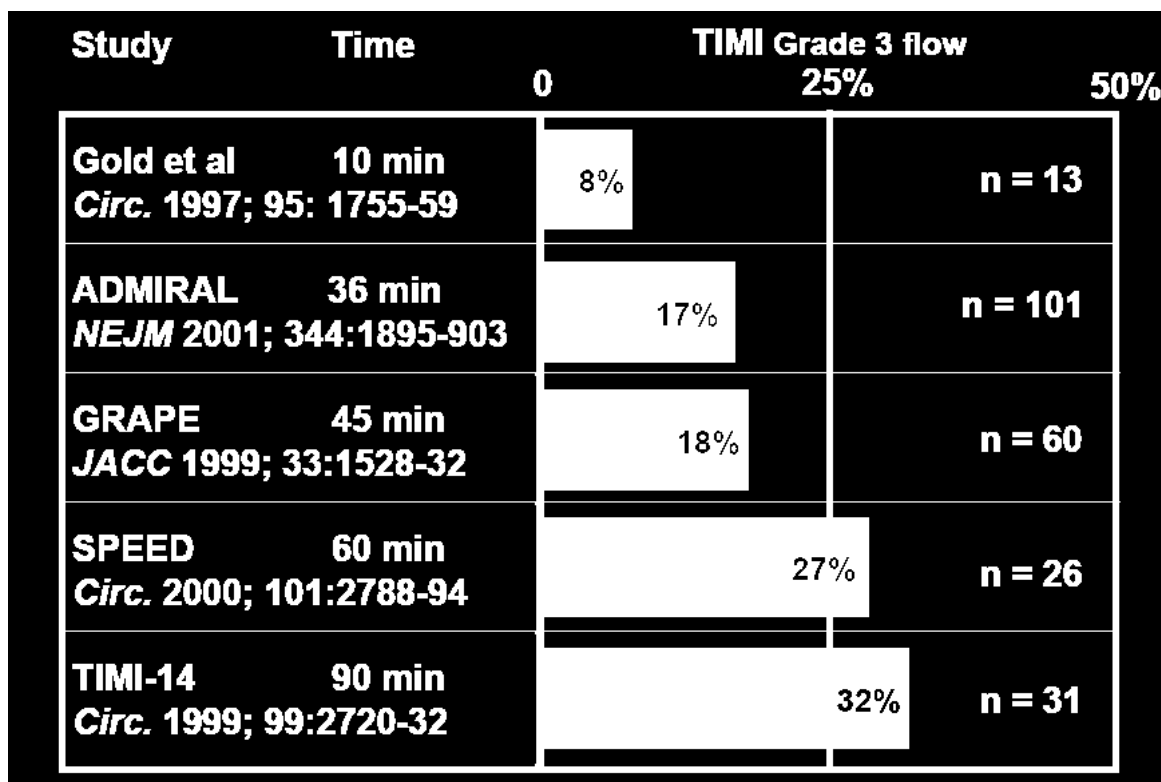


Abbildung 4: Zeitabhängiger Effekt des Glykoprotein IIb/IIIa-Hemmers Abciximab, dargestellt anhand der Ergebnisse einiger ausgewählten historischen Studien (Wöhrle J, persönliche Mitteilung, 2006).

min = Minuten, n = Fallzahl, TIMI = thrombolysis in myocardial infarction.

Gold et al.: Restoration of Coronary Flow in Myocardial Infarction by Intravenous Chimeric 7E3 Antibody Without Exogenous Plasminogen Activators (Gold HK et al.1997).  
ADMIRAL: Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction (Montalescot C et al. 2001).

GRAPE: Abciximab in the treatment of acute myocardial infarction eligible for primary percutaneous transluminal coronary angioplasty. Results of the glycoprotein receptor antagonist patency evaluation (GRAPE) pilot study (van den Merkhof LFM et al. 1999).

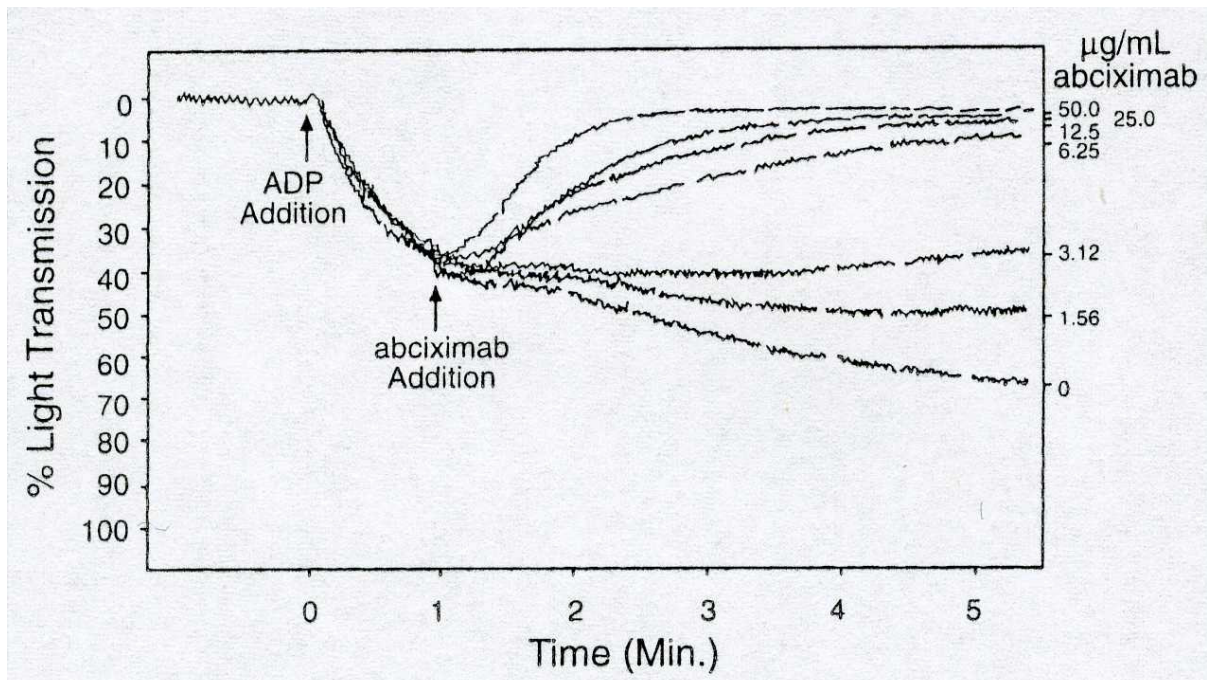
SPEED: Organisation SPEED Trial. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction (Organisation SPEED Trial 2000).

TIMI-14: Abciximab facilitates the rate and extent of Thrombolysis. Results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 14 Trial (Antmann EM et al. 1999).

Wie in Abbildung 4 dargestellt war die Rate von Koronarläsionen mit TIMI 3 Fluss umso höher, je größer die Zeitdifferenz zwischen Abciximab-Applikation und der Koronarangiographie war. Hieraus resultiert die Empfehlung der American Heart Association /American College of Cardiology (Smith SC Jr et al. 2005) Abciximab bei Patienten mit STEMI so früh wie möglich zu applizieren. Montalescot et al. zeigten in ihrer Meta-

Analyse, dass bei den Patienten die Abciximab i.v. vor Koronarintervention bekamen im Anschluss die TIMI 3 Flussrate deutlich höher war als die derjenigen, die das Medikament periinterventionell verabreicht bekamen (OR 1,69; 95%-KI 1,28-2,22;  $p=0,001$  versus OR 1,85, 95%-KI 1,26-2,71;  $p=0,001$ ). Weiterhin konnte ein Zusammenhang zwischen der frühen Gabe und einer Senkung der Mortalitätsrate um 28% beobachtet werden (Montalescot G et al. 2004).

Hinsichtlich des dosisabhängigen Effektes konnten Marcianiak et al. zeigen, dass sowohl die Rate als auch das Ausmaß der Deaggregation von Thrombozyten von der Abciximab-Konzentration abhängt. Sie untersuchten die Deaggregation von Thrombozyten in einem in-vitro Modell durch die Hinzugabe von ADP zu einer Thrombozyten-suspension. Abciximab wurde nach 1 Minute in verschiedenen Konzentrationen hinzugegeben und die Thrombozytenaggregation mittels Lichttransmission evaluiert. Niedrigere Abciximab-Konzentrationen (1,5 bis 3  $\mu\text{g/ml}$ ), welche üblicherweise den Konzentrationen nach intravenöser Bolusgabe in der Koronarie entsprechen, verhinderten im Vergleich zu Placebo eine weitere Thrombozytenaggregation, führten jedoch zu keiner relevanten Deaggregation. Eine raschere und vor allem fast komplette Auflösung der Thrombozyten-aggregate konnten mit hohen Abciximab Konzentrationen im Bereich  $\geq 10 \mu\text{g/ml}$  erreicht werden (siehe Abbildung 5) (Stanley J et al. 2002).



**Abbildung 5:** Darstellung des Aggregationsverlaufs von plättchenreichem Plasma nach Zugabe verschiedener Abciximab-Konzentrationen, eine Minute nach Stimulation mit ADP (2,5 Mikromol ( $\mu\text{M}$ )) (Stanley J 2002).

ADP = Adenosindiphosphat, Min = Minuten,  $\mu\text{g/ml}$  = Mikrogramm pro Milliliter.

In vivo unterstützt Abciximab die myokardiale Perfusion durch zwei Wirkungsweisen: zum einen wird der Vorgang der weiteren Plättchenaggregation aufgehalten, zum anderen verringert Abciximab die Masse des gefäßverschließenden Thrombus (Stanley J et al. 2002). Desweiteren bewirkt eine Verabreichung von Abciximab in steigender Konzentration bis 50  $\mu\text{g/ml}$  eine sich proportional dazu verringerende Plättchenaggregation in-vitro. Die intrakoronare Gabe des Abciximab Bolus ermöglicht Bolus-Konzentrationen bis zu 2000  $\mu\text{g/ml}$ . Solch hohe Konzentrationen führen möglicherweise zu einer besseren Auflösung von Thromben im Bereich der Zielläsion als auch thrombotischer Mikroembolien im myokardialen Perfusionsbett. Diese Hypothese wird durch eine randomisierte Studie unterstützt (Thiele H et al. 2007). Patienten mit STEMI und primärer Koronarintervention innerhalb von 12 Stunden wurden zur intrakoronaren ( $n=70$ ) oder intravenösen ( $n=70$ ) Bolusgabe randomisiert. Mittels Magnetresonanztomographie (MRT) konnte gezeigt werden, dass die Infarktgröße in der intrakoronaren Gruppe mit  $18\pm 12\%$  der

linksventrikulären Muskelmasse signifikant kleiner war im Vergleich zur intravenösen Gruppe mit  $24 \pm 13\%$  ( $p=0,01$ ).

Auch war das Ausmaß der mikrovaskulären Obstruktion als Parameter des nicht-perfundierten Myokards mit  $2,2 \pm 4,0\%$  versus  $4,4 \pm 5,0\%$  ( $p=0,002$ ) signifikant kleiner in der intrakoronaren als in der intravenösen Gruppe. In Kombination mit einem signifikant besseren Rückgang der ST-Hebungen wird durch diese prospektiv, randomisierte Studie die Eingangs aufgestellte Hypothese untermauert.

Im Vergleich zu anderen Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten bindet Abciximab mit einer gleich hohen Affinität an den Glykoprotein-Rezeptor wie an den Vitronectin-Rezeptor auf Endothelzellen, glatten Muskel- und Entzündungszellen, als auch an die aktivierte Konformation des  $\alpha\text{MB2}$  Integrin-Rezeptors auf Leukozyten (Romagnoli E et al. 2007). Eine höhere lokale Konzentration von Abciximab im ischämischen Gebiet, wie es durch eine intrakoronare Bolus-Applikation gewährleistet wird, kann somit auch die nicht Glykoprotein IIb/IIIa-spezifischen Eigenschaften verstärken, wie zum Beispiel die antiinflammatorischen Effekte resultierend aus der Kreuzreaktion mit dem Leukozytenintegrin Mac-1 ( $\alpha\text{M}\beta\text{2}$ ) und der Hemmung des Vitronectin-Rezeptors ( $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ ) auf den Endothelzellen der Zielläsion (Simon DI et al. 1997). Durch Modulation der Antwort der inflammatorischen Zellen und deren Interaktionen mit Plättchen und Endothel wäre es möglich dass Abciximab die Reaktionen des mikrovaskulären Endothels günstig beeinflusst und es somit zu einer Reduktion der Reperfusionsschäden kommt (Prati F et al. 2005; Bellandi F et al. 2004).

Verglichen mit der bisherigen intravenösen Standardapplikationsform von Abciximab kann die Reduktion der MACE auch den antiinflammatorischen Wirkungen und die einer Plättchenaggregation entgegenwirkenden Effekte an der Zielläsion bzw. am Zielgefäß, die durch intrakoronare Verabreichung von Abciximab hervorgerufen werden können, zugeschrieben werden.

Die geringe 3,6% Rate unerwünschter, schwerwiegender kardialer Ereignisse innerhalb von 30 Tagen bei STEMI-Patienten mit primärer Koronarintervention in der hier vorliegenden prospektiven Studie (in Gruppe I) bestätigen die retrospektive Analyse von Wöhrle et al. (Wöhrle J et al. 2003), welche eine MACE-Rate von 2,8% bei Patienten ohne kardiogenem Schock aufzeigte. Interessant ist, dass in beiden Studien nach intrakoronarer

Gabe des Abciximab-Bolus niedrigere MACE-Raten als in den früheren randomisierten Studien mit intravenöser Bolusapplikation gezeigt werden konnte (siehe Abbildung 3).

Die perinterventionelle, intrakoronare Bolusgabe von Abciximab stellt damit möglicherweise eine optimierte Behandlungsstrategie für Patienten mit akutem Koronarsyndrom und einer Koronarintervention dar. Die Daten der randomisierten, prospektiven Studie mit den für die intrakoronare Bolusgabe besserem MRT Outcome unterstützen diesen Ansatz (Thiele H et al. 2007). Allerdings ist diese Vorgehensweise den Herzkatheterzentren vorbehalten, welche über exzellente Logistik verfügen. Als exzellente Logistik wird in den Leitlinien des ACC und der AHA das Vorhandensein eines erfahrenen Arztes sowie eines erfahrenen Katheter-Teams, das 24 Stunden am Tag, 7 Tage die Woche abrufbereit ist, sowie ein gut ausgestattetes Katheterlabor mit dem nötigen Equipment, ein großes Spektrum an Material, das zur Intervention benötigt wird und die Ausstattung um eine Intraaortale Ballonpumpe einzusetzen definiert. Desweiteren sollte ein Plan zum Transport von Patienten, die zügig in eine nahegelegene Herzchirurgie verlegt werden müssen ausgearbeitet sein (Smith SC Jr et al. 2005). Die Behandlung des akuten ST-Streckenhebungsinfarktes mittels PTCA wird als die erfolgversprechendste Revaskularisationsmethode angesehen, wenn sie binnen 90 Minuten ab Diagnosestellung („first medical contact to balloon-time“) durchgeführt werden kann (Huber K et al. 2006) und ist hier dann der Thrombolyse eindeutig überlegen. Um dies zu gewährleisten ist eine umgehende Einweisung des STEMI-Patienten ins nächstgelegene Katheterlabor durch den Rettungsdienst erforderlich. Ein vom Notarzt prästationär abgeleitetes 12-Kanal-EKG, verbunden mit umgehender telefonischer Benachrichtigung des Herzkatheter-Teams tragen als weitere obligate Maßnahmen zu einer erfolgreichen Revaskularisation bei (Smith SC Jr et al. 2005).

Für Zentren, die nicht über eine derartige logistische Kapazität verfügen ist es vernünftiger und ratsam die Behandlung des STEMI-Patienten so früh wie möglich vor Koronarintervention mit einer intravenösen Bolusgabe Abciximab zu beginnen.

#### 4.4. LIMITATIONEN

In der vorliegenden Studie gibt es keine randomisierte Kontrollgruppe, so dass ein historisches Vergleichskollektiv herangezogen wurde. Dennoch präsentiert die Analyse ein umfangreiches Patientenkollektiv, das vielschichtiger und komplexer ist als in den randomisierten klinischen Studien zuvor. Zudem spiegelt diese prospektive Studie die bislang ausgiebigsten Erfahrungen der intrakoronaren Abciximab-Bolusapplikation bei Patienten mit STEMI wider.

#### 4.5. SCHLUSSFOLGERUNG

In der vorliegenden prospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit ST-Streckenhebungsinfarkt und intrakoronarer Bolusgabe des Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab im Rahmen der primären Koronarintervention die Rate schwerwiegender, unerwünschter kardialer Ereignisse innerhalb von 30 Tagen niedriger ist als in vergleichbaren historischen Kollektiven mit intravenöser Bolusgabe.

Für PTCA-Zentren, in denen Patienten mit ST-Hebungsinfarkt direkt im Herzkatheterlabor aufgenommen werden, stellt die peri-interventionelle, intrakoronare Bolusgabe des Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten Abciximab eine optimierte Behandlungsstrategie dar.



## **5. ZUSAMMENFASSUNG**

Der Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonist Abciximab (ReoPro<sup>®</sup>) führte in mehreren randomisierten, placebokontrollierten Studien bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt zu einer Reduktion der Häufigkeit von schwerwiegenden, unerwünschten kardialen Ereignissen. Die Applikation erfolgte hierbei mit einer gewichtsadaptierten, intravenösen Bolusgabe vor der Koronarintervention.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Häufigkeit schwerwiegender, unerwünschter, kardialer Ereignisse bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt und intrakoronarer Bolusgabe des Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab zu evaluieren und mit historischen Kollektiven mit intravenöser Bolusgabe zu vergleichen.

In diese prospektive Studie wurden 633 Patienten, 164 Frauen und 469 Männer mit ST-Hebungsinfarkt und einer Koronarintervention einer de-novo Läsion eingeschlossen. Die Patienten erhielten den gewichtsadaptierten Abciximab-Bolus (0,25 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht) intrakoronar, gefolgt von einer 12stündigen, intravenösen Infusion mit 0,125 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht. Zum Vergleich mit Daten früherer randomisierter Studien mit intravenöser Bolusgabe von Abciximab wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen unterteilt: Patienten mit Zustand nach erfolgloser Thrombolyse oder kardiopulmonaler Reanimation, Patienten im kardiogenen Schock, über 80 Jahre oder mit Niereninsuffizienz wurden Gruppe II (n=182), die Anderen der Gruppe I (n=451) zugeteilt. Kombiniertes Endpunkt waren schwerwiegende, unerwünschte kardiale Ereignisse definiert als erneutes Auftreten eines akuten Myokardinfarkts, die Notwendigkeit zur dringenden Revaskularisation oder der Tod eines Patienten innerhalb von 30 Tagen. Darüber hinaus wurden Blutungsereignisse nach den thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) Kriterien evaluiert.

Schwerwiegende, unerwünschte kardiale Ereignisse traten mit 3,6% versus 31,9% signifikant seltener in Gruppe I als in Gruppe II auf ( $p < 0,0001$ ), basierend auf einer signifikant unterschiedlichen Häufigkeit von Tod mit 2,4% versus 30,8% ( $p < 0,0001$ ). Für Patienten, welche zwei oder mehr Kriterien für Gruppe II erfüllten, lag die Rate schwerwiegender, unerwünschter kardialer Ereignisse bei 50,5% (n=47/93). Sowohl minor als auch major TIMI-Blutungsereignisse waren mit 7,7% versus 3,1% ( $p = 0,011$ ) und 8,2% versus 2,0% signifikant häufiger in Gruppe II verglichen mit Gruppe I ( $p = 0,0002$ ). Es

zeigten sich geschlechterspezifische Unterschiede im Auftreten von Blutungsereignissen als auch von schwerwiegenden, unerwünschten kardialen Ereignissen. Mit 18,9% versus 9,2% waren bei den Frauen signifikant häufiger schwerwiegende, unerwünschte kardiale Ereignisse zu verzeichnen als bei den Männern ( $p=0,0008$ ). Blutungsereignisse waren mit 12,2% versus 6,8% ( $p=0,031$ ) ebenfalls signifikant häufiger bei Frauen als bei Männern. In der multivariaten Analyse konnten als signifikante Prädiktoren für ein schwerwiegend, unerwünschtes kardiales Ereignis das weibliche Geschlecht (Odds Ratio (OR) 2,05, 95%-Konfidenzintervall (KI) 1,15-3,65;  $p=0,014$ ), ein TIMI-Fluss von 0-2 (OR 11,69, 95%-KI 6,26-21,83;  $p<0,0001$ ) und die Zugehörigkeit zu Gruppe II (OR 3,87, 95%-KI 2,02-7,44;  $p<0,0001$ ) evaluiert werden.

Die Rate schwerwiegender, unerwünschter kardialer Ereignisse betrug in früheren randomisierten Studien mit intravenöser Bolusgabe 4,4% bis 6,0%. In der vorliegenden Arbeit mit intrakoronarer Abciximab Bolusgabe war bei einem vergleichbaren Patientenkollektiv die Häufigkeit schwerwiegender, unerwünschter kardialer Ereignisse mit 3,6% innerhalb von 30 Tagen niedriger. Die Resultate unterstützen die früheren retrospektiv erhobenen Daten der Arbeitsgruppe an 252 Patienten mit einer Ereignishäufigkeit von 2,8% bei Patienten mit einer Koronarintervention im akuten Koronarsyndrom.

Für Zentren mit primären Koronarinterventionen, in welchen Patienten mit ST-Hebungsinfarkt direkt im Herzkatheterlabor aufgenommen werden, stellt die periinterventionelle, intrakoronare Bolusgabe des Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab möglicherweise eine optimierte Behandlungsstrategie dar.

## **6. LITERATURVERZEICHNIS**

- Antmann EM, Giugliano RP, Gibson CM, McCabe CH, Coussement P, Kleinmann NS, Vahanian A, Adgey AAJ, Menown I, Rupprecht HF, Van der Wieken R, Ducas J, Scherer J, Anderson K, Van de Werf F, Braunwald E, for the TIMI 14 Investigators. Abciximab Facilitates the Rate and Extent of Thrombolysis. Results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 14 Trial. *Circulation*: 2720-2732 (1999)
- Antoniucci D, Rodriguez A, Hempel A, Valenti R, Migliorini A, Vigo F, Parodi G, Fernandez-Pereira C, Moschi G, Bartorelli A, Santoro GM, Bolognese L, Colombo A. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *Journal of American College of Cardiology*: 1879-1885 (2003)
- Batchelor WB, Anstrom KJ, Muhlbaier LH, Grosswald R, Weintraub WS, O'Neill WW, Peterson ED. Contemporary outcome trends in the elderly undergoing percutaneous coronary interventions: results in 7,472 octogenarians. *Journal of American College of Cardiology*: 723-730 (2000)
- Bellandi F, Maioli M, Gallopin M, Toso A, Dabizzi RP. Increase of myocardial salvage and left ventricular function recovery with intracoronary abciximab downstream of the coronary occlusion in patients with acute myocardial infarction treated with primary coronary intervention. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*: 186-192 (2004)
- Bendeck MP, Nakada MT. The beta3 integrin antagonist m7E3 reduces matrix metalloproteinase activity and smooth muscle cell migration. *Journal of Vascular Research*: 590-599 (2001)
- Brener SJ, Barr LA, Burchenal JEB, Katz S, George BS, Jones AA, Cohen ED, Gainey PC, White HJ, Cheek HB, Moses JW, Moliterno DJ, Effron MB, Topol EJ. on

- behalf of the ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation*: 734-741 (1998)
- Byzova TV, Plow EF. Activation of alphaVbeta3 on vascular cells controls recognition of prothrombin. *Journal of Cell Biology*: 2081-2092 (1998)
- Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P, Markis JE, Mueller H, Passamani ER, Powers ER, Rao AK, Robertson T, Ross A, Ryan TJ, Sobel BE, Willerson J, Williams DO, Zaret BL, Braunwald E. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation*: 142-154 (1987)
- Gawaz M. Das Blutplättchen. Physiologie, Pathophysiologie, Membranrezeptoren, antithrombozytäre Wirkstoffe und Therapie bei koronarer Herzerkrankung: 64 (1999)
- Gold HK, Garabedian HD, Dinsmore RE, Guerrero LJ, Cigarroa JE, Palacios IF, Leinbach RC. Restoration of Coronary Flow in Myocardial Infarction by Intravenous Chimeric 7E3 Antibody Without Exogenous Plasminogen Activators. *Circulation*: 1755-1759 (1997)
- Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, LeJemtel TH for the SHOCK Investigators. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *The New England Journal of Medicine*: 625-634 (1999)
- Huber K, Farhan S, Geppert A, Kalla K, Nürnberg M, Unger G. Reperusionsstrategien beim Myokardinfarkt: Stellenwert der interventionellen Kardiologie. *Journal für Kardiologie*: 95-102 (2006)

Huber K, Wenzel C, Jarai R, Jordanova N, Hief C, Haoula D, Unger G, Geppert A, Wojta J. Der Einsatz von Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten bei akuten Koronarsyndromen Teil 2: ST-Hebungs-Infarkt (STEMI). *Journal für Kardiologie*: 11 (1-2), 16-20 (2004)

Kakkar AK, Moustapha A, Hanley HG, Weiss M, Caldito G, Misra P, Reddy PC, Tandon N. Comparison of intracoronary vs. intravenous administration of abciximab in coronary stenting. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*: 31-34 (2004)

Larson RS, Springer TA. Structure and function of leukocyte integrins. *Immunological Reviews*: 181-217 (1990)

Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade in coronary artery disease. *Journal of American College of Cardiology*: 1103-1115 (2000)

Marciniak SJ Jr, Mascelli MA, Furman MI, Michelson AD, Jakubowski JA, Jordan RE, Marchese PJ, Frelinger AL. An Additional Mechanism of Action of Abciximab: Dispersal of Newly Formed Platelet Aggregates. *Thromb Haemost*: 1020-1025 (2002)

Montalescot G, Antoniucci D, Kastrati A, Neumann FJ, Borentain M, Migliorini A, Boutron C, Collet JP, Vicaut E. Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation myocardial infarction: a European meta-analysis on individual patients' data with long-term follow-up. *European Heart Journal*: 1-7 (2006)

Montalescot G, Borentain M, Payot L, Collet JP, Thomas D. Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction. A meta-analysis. *JAMA*: 362-366 (2004)

Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, Boulenc JM, Morice MC, Maillard L, Pansieri M, Choussat R, Pinton P for the ADMIRAL Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*: 1895-1903 (2001)

- Mousa SA.  $\alpha$  V Itronectin Receptors in Vascular-Mediated Disorders. *Medicinal Research Reviews*: 190-199 (2003)
- Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C, Blasini R, Hadamitzky M, Mehilli J, Gawaz M, Schleef M, Seyfarth M, Dirschinger J, Schömig A. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *Journal of American College of Cardiology*: 915-921 (2000)
- Organisation SPEED Trial. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. *Circulation*: 2788-2794 (2000)
- Prati F, Kwiatkowski P, Caroselli C, Imola F, Manzoli A, Fouad T, Corvo P, Ramazzotti V. Use of abciximab prevents microcirculatory impairment in patients treated with coronary angioplasty for unstable angina: results of a prospective randomized study. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*: 165-169 (2005)
- Romagnoli E, Burzotta F, Trani C, Biondi-Zoccai GGL, Giannico F, Crea F. Rationale for intracoronary administration of abciximab. *J Thromb Thrombolysis*: 57-63 (2007)
- Ryan TJ, Bauman WB, Kennedy JW, Kereiakes DJ, King SB, McCallister BD, Smith SC J, Ulliyot DJ. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American Heart Association/American College of Cardiology. Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation*: 2987-3007 (1993)
- Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*: 804-847 (2005)

Simon DI, Xu H, Ortlepp S, Rogers C, Rao NK. 7E3 monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa cross-reacts with the leukocyte integrin Mac1 and blocks adhesion to fibrinogen and ICAM-1. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*: 528-535 (1997)

Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB III, Morrison DA, O'Neill WW, Schaff HV, Whitlow PL, Williams DO. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task force on practice guidelines (ACC/AHA/SCAI writing committee to update the 2001 guidelines for percutaneous coronary intervention)  
<http://www.scai.org/pdf/PCIguidelinetrackchanges.pdf>: (2005)

Stanley J, Mascelli MA, Furman MI, Michelson AD, Jakubowski JA, Jordan RE, Marchese PJ, Frelinger AL. An additional mechanism of action of abciximab: dispersal of newly formed platelet aggregates. *Thromb Haemost*: 1020-1025 (2002)

Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Carroll JD, Rutherford BD, Lansky AJ, For The Controlled Abciximab And Device Investigation To Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without Abciximab, in acute myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*: 957-966 (2002)

Tam SH, Sassoli PM, Jordan RE, Nakada MT. Abciximab (ReoPro, chimeric 7E3 Fab) demonstrates equivalent affinity and functional blockade of glycoprotein IIb/IIIa and  $\alpha v\beta 3$  integrins. *Circulation*: 1085-1091 (1998)

The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *The New England Journal of Medicine*: 956-961 (1994)

Thiele H, Schindler K, Friedenberger J, Eitel I, Föhn G, Grebe E, Peschel T, Erbs S, Kivelitz D, Schuler GC. Intrakoronare Bolusgabe von Abciximab versus

intravenöse Gabe bei primärer PCI bei akutem Myokardinfarkt - Einfluss auf Infarktgröße, mikrovaskuläre Obstruktion und Perfusion. Clin Res Cardiol (2007)

Urban P, Stauffer JC, Bleed D, Khatchatrian N, Amann W, Bertel O, van den Brand M, Danchin N, Kaufmann U, Meier B, Machecourt J, Pfister M for the (S)MASH investigators. A randomized evaluation of early revascularization to treat shock complicating acute myocardial infarction. European Heart Journal: 1030-1038 (1999)

van den Merkhof LFM, Zijlstra F, Olsson H, Grip L, Veen G, Bär FWHM, van den Brand MJBM, Simoons ML, Verheugt FWA. Abciximab in the treatment of acute myocardial infarction eligible for primary percutaneous transluminal coronary angioplasty. Results of the glycoprotein receptor antagonist patency evaluation (GRAPE) pilot study. Journal of the American College of Cardiology: 1528-1532 (1999)

Wöhrle J. Persönliche Mitteilung. (2006)

Wöhrle J, Grebe OC, Nusser T, Al-Khayer E, Schaible S, Kochs M, Hombach V, Höher M. Reduction of major adverse cardiac events with intracoronary compared with intravenous bolus application of abciximab in patients with acute myocardial infarction or unstable angina undergoing coronary angioplasty. Circulation: 1840-1843 (2003)



## **7. DANKSAGUNG**

*Eine Dissertation schreibt sich natürlich nicht von allein - viel Einsatz, Zeit, Eifer, Motivation und Interesse sind ganz klar gefragt. Dass dies jedoch funktioniert und die Nerven dennoch nicht komplett blank liegen, das hat man meistens anderen Leuten zu verdanken.*

*An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Jochen Wöhrle für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung bedanken. Das Anspornen hat sehr geholfen und die Arbeit hat sehr viel Spaß gemacht!*

*Als nächstes möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Thorsten Nusser bedanken, der mir den Anstoß und die Motivation zu diesem Thema gegeben hat. Danke, Nussi!*

*Der größte Dank in produktiver Hinsicht geht an Eva, Mareike, Tobias, Kerstin, Uta, Carolin und Stefan, die mir mit tatkräftigster Unterstützung zur Seite standen und immer ein offenes Ohr für meine vielen Anliegen hatten. Dankeschön – und vielen Dank für die schöne Zeit im „Hasenstall“!*

*Von ganzem Herzen möchte ich an dieser Stelle meinen Eltern Doris und Hugo danken, ohne deren Unterstützung und Zuspruch ich wahrscheinlich heute noch überlegen würde ob ich nun nicht schon zu alt für ein Medizinstudium bin oder nicht. Vielen, vielen Dank für alles, ihr seid einfach klasse!*

*Ein lieber Dank geht auch an meine beiden lieben Brüder Stefan und Alexander. Es ist einfach schön zu wissen, dass die Leute, die einem wichtig sind voll hinter einem stehen und einen auf andere Gedanken bringen können!*

*Ohne gute Freunde, die für einen da sind wenn man sie braucht geht einfach nichts: Vielen lieben Dank für alles: Anna&Ralf, Silvi&Martin, Jasmin&Kay, Martin, Margit und natürlich Melli!!!*

*Mein spezieller Dank geht an einen ganz besonderen Menschen, der es die letzten Monate bestimmt nicht immer leicht mit mir hatte und doch alles wie selbstverständlich akzeptierte, und mich wieder zum Lachen bringen konnte. Vielen Dank, lieber Warren!*

## **8. LEBENSLAUF**

### DATEN ZUR PERSON

Name:	Mayer
Vorname:	Christine
Geburtsdatum:	12. November 1976
Geburtsort:	Immenstadt im Allgäu
Eltern:	Hugo Mayer Viktoria Mayer, geb. Reffler
Geschwister:	Stefan Mayer Alexander Hugo Mayer

### SCHULBILDUNG

September 1983 – Juli 1987	Grundschule Oberstaufen
September 1987 – Juli 1997	Neusprachliches Gymnasium Immenstadt
Juni 1997	Allgemeine Hochschulreife

### HOCHSCHULAUSSCHULUNG

Oktober 2003	Immatrikulation an der Universität Ulm im Fach Humanmedizin
März 2006	Ärztliche Vorprüfung

### SONSTIGES

August 1997 – September 1998	Berufstätigkeit als Serviererin in der Gaststätte „Zum Schafwirt am Hündle“
Oktober 1998 – September 2001	Ausbildung zur Krankenschwester an der Krankenpflegeschule Kempten
August 2001	Staatsexamen mit Erlangung der Berufsbezeichnung

Examierte Krankenschwester

Oktober 2001 – September 2003

Tätigkeit als Krankenschwester auf der  
Interdisziplinären Intensivstation,  
Krankenhaus Immenstadt

Christine Mayer