

Monoklonale Antikörper in der Kardiologie - Eine systematische Übersicht über Wirksamkeit und Kosten -

Einführung:

1984 erhielten Niels Jerne, César Milstein und Georges Köhler den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin für die erstmalige Herstellung monoklonaler Antikörper. Köhler war von 1985 bis zu seinem Tod 1995 Direktor am Max Planck-Institut für Immunbiologie in Freiburg.

Man versteht unter monoklonalen Antikörpern Antikörper, die durch ein einzelnes Klon der B-Zellen entstehen. Im Gegensatz zu den polyklonalen Antikörpern sind monoklonale Antikörper monospezifisch und homogen und ermöglichen damit die Entwicklung von Substanzen, die gezielt für die Diagnostik und Therapie eingesetzt werden können.

Es hat jedoch 10 Jahre gedauert, bis man mit Hilfe von Tumorzellen einer immunisierten Maus spezifische Antikörper produzieren konnte (Zellhybride aus B-Zellen und Myelomzellen der Maus, sog. Hybridom-Zellen). Die murinen Antikörperanteile ließen sich weitgehend „humanisieren“, so dass von der Maus nur noch die Anteile übrig blieben, die für die Antigenerkennung wichtig sind.

1985 wurde dann von der FDA (Food and Drug Administration) der erste monoklonale Antikörper Muronomab (OKT3) zur Behandlung der Abstoßungsreaktion bei Patienten nach einer Nierentransplantation zugelassen. Weitere monoklonale Antikörper bei derselben Indikation folgten (Basiliximab, Daclizumab), zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis und des Morbus Crohn (Infliximab), zur Behandlung von Lymphomen (Rituzimab) und metastasierender Mammakarzinome (Trastuzumab), sowie als antivirale Substanzen (Palivizumab) und als Plättchenaggregationshemmer (Abciximab).

Plättchenaggregationshemmer stehen uns bereits mit der Acetylsalicylsäure (Hemmung der Cyclooxygenase) und als ADP-Rezeptoren-Antagonisten (Ticlopidin, Clopidogrel) zur Verfügung. Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten stellen nun eine weitere Gruppe von Thrombozyten-Aggregationshemmern dar, die im Bereich der Endstrecke die Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptoren besetzen und so die Anheftung von Fibrinogen und damit die Plättchenaggregation verhindern.

Die Bedeutung der Glykoprotein IIB/IIIa-Rezeptoren erkannte man am Fehlen dieser Rezeptoren bei Patienten mit der schon 1918 entdeckten, dominant vererblichen, Glanzmann'schen Thrombasthenie, bei der es schon im Kindesalter vermehrt zu Blutungen kommt. Viele solcher Glykoprotein(GP)IIB/IIIa-Rezeptor-Antagonisten wurden entwickelt (Eptifibatide, Lamifiban, Frifafiban, Tirofiban, Orbofiban, Sibrafiban, Xemilofiban, Roxifiban, Lotrafiban, Lefradifiban, SR 121 787) und große klinische Bedeutung erlangte der monoklonale Antikörper Abciximab.

Abciximab ist das Fab (Fragment antigen binding) Fragment des monoklonalen Antikörpers zu $\alpha_{IIIb}\beta_3$. Das Molekül wurde so weitgehend humanisiert, dass nur wenige murine Anteile bestehen und eine geringe Immunogenität vorliegt. In 6,5% kommt es nur noch zur Entwicklung von humanen Antimaus-Antikörpern (HAMA), die jedoch sehr selten zu klinisch relevanten Reaktionen führen.

Abciximab ist zusammen mit Heparin und Acetylsalicylsäure zur Behandlung bei der perkutanen Koronarintervention und der instabilen Angina pectoris zugelassen.

Ziel dieser Übersicht ist 1., die Wirksamkeit des monoklonalen Antikörpers Abciximab bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung zu untersuchen und 2., einzuschätzen, wie sich die Therapie auf die Gesamtkosten einer Behandlung auswirkt.

Methodik:

Selektionskriterien: In die Analyse einbezogen wurden randomisierte und kontrollierte Versuche, in denen Patienten mit koronarer Herzkrankheit mit dem monoklonalen Antikörper Abciximab behandelt wurden. Als primäre Endpunkte kamen in Frage: Myokardinfarkt, Reinfarkt, Revaskularisation, perkutane koronare Intervention, Tod.

Suchstrategie: Die Quellensuche erfolgte unter Verwendung einer komplexen Suchstrategie in den elektronischen Datenbanken Medline und Embase (Suchzeitraum: 01. 01. 1990 bis 01. 04. 2002), ergänzt durch die händische Suche in relevanten Fachzeitschriften und Referenzlisten.

Datenanalyse: In den Versuchs- bzw. Vergleichsgruppen wurden die Inzidenzen für die kombinierten Endpunkte ermittelt und die relative und absolute Risikoreduktion sowie „Number needed to treat“ der Abciximab-Gruppen berechnet. Um eine Gesamtschätzung des Therapieeffektes zu erhalten, wurden die Ergebnisse der Primärstudien miteinander kombiniert.

Zusätzlich wurden die Primärstudien auch nach homogenen Merkmalen wie Studientyp, Studiendesign, Begleittherapie u.a. analysiert.

Ergebnisse:

Von den identifizierten Quellen erfüllten 16 Studienberichte die Einschlusskriterien und wurden analysiert. Diese repräsentieren nahezu 50 000 Patienten. Die Charakteristika und Ergebnisse der in die Analyse inkludierten Studien sind in Tabelle 1 und 2 zusammengefasst.

Faßt man alle Studien zusammen, ergibt sich eine Inzidenz für Abciximab und die Vergleichssubstanz von 7,25% und 9,23%. Dies entspricht einer Reduktion des meist kombinierten primären Endpunktes von Tod, Myokardinfarkt und Intervention relativ von etwa 20% und absolut von 2%. Etwa 50 Patienten müssten in der Regel behandelt werden, um einen kombinierten Endpunkt zu verhindern.

Für den primären kombinierten Endpunkt (Tod aller Ursachen, Myokardinfarkt, Reinfarkt, Notfall-Revaskularisation, Myokardischämie) besteht signifikante Heterogenität (RR und $ARR_{\text{gewichtet}} = 0,71$ (95% Konfidenzintervall 0,60/0,83) bzw. $ARR = -0,04$ (-0,05/-0,2) nach dem Random-effects-Modell).

Eine nicht unterschiedliche signifikante Heterogenität liegt in der Subgruppe des akuten Koronarsyndroms (RR und $ARR_{\text{gewichtet}} = 0,68$ (0,52/0,89) bzw. $-0,03$ (-0,06/-0,01) und akuten Myokardinfarkt (RR und $ARR_{\text{gewichtet}} = 0,76$ (0,63/0,92) bzw. $-0,03$ (-0,06/-0,01) vor. Abciximab im Zusammenhang mit primär invasivem Vorgehen zeigte eine signifikante Heterogenität mit einer signifikanten relativen und absoluten Risikoreduktion von 37% bzw. 3,8% nach Random-fixed-Modell bei Inzidenzen von 8,1% bzw. 11,9% in der Abciximab- bzw. Kontrollgruppe (Abb.1 und 2). Beim primär konservativen Vorgehen bestand bei Inzidenzen von 7,13% und 7,89% in der Abciximab- bzw. Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied. Die Mortalität betrug bei den Studien mit primär invasivem Vorgehen 0,97% bzw. 1,45%. Der Unterschied von 0,48% ist signifikant (95% Konfidenzintervall $-0,01/+0,01$). Beim primär konservativen Vorgehen ist die Mortalität nicht signifikant unterschiedlich (5,4% bzw. 5,52% in der Abciximab- bzw. Kontrollgruppe).

In 11 Studien (1-6, 9-11, 14, 15) war, ausgehend in der Regel vom primären Endpunkt, Abciximab wirksamer als Plazebo, Tirofiban oder keine Anwendung von Abciximab im Zusammenhang mit der perkutanen koronaren Intervention oder Thrombolyse.

In 4 Studien (7, 8, 12, 13) zeigte sich keine Überlegenheit von Abciximab gegenüber der Vergleichsgruppe mit Plazebo oder ohne Abciximab.

In einer Studie (16) bestand teilweise eine Überlegenheit bzw. keine Überlegenheit von Abciximab in Zusammenhang mit der perkutanen koronaren Intervention.

„Positive“ Studien stehen somit „negativen“ Studien gegenüber, und es ist zu prüfen, welche Faktoren das inkonsistente Ergebnis bedingen.

Solche Faktoren können in unterschiedlichen Studientypen, im Studiendesign, in den Begleittherapien bestehen, durch die unterschiedlichen Fallzahlen, durch das Kollektiv, die Indikationen, die Schweregrade, die Interventionen, aber auch durch signifikant unterschiedliche Einzelendpunkte oder Co-Variable bedingt sein.

Studientyp

11 der Studien (2-6, 9-13, 16) waren konfirmatorisch, d.h. sie gingen von einem vorher festgelegten Therapieeffekt des primären Endpunktes und einer entsprechenden Fallzahlbestimmung aus. Nur fünf Studien (1, 7, 8, 14, 15) waren explorativ angelegt, d.h. Therapieeffekt und Fallzahl wurden nicht vorher festgelegt. „Positive“ und „negative“ Studien verteilten sich nicht sehr deutlich bei den konfirmatorischen und explorativen Studien, wenn auch in der konfirmatorischen Studien häufiger „positive“ Studien als „negative“ Studien vorlagen.

Studiendesign

Die meisten Studien waren randomisiert, doppelblind, plazebokontrolliert, multizentrisch (2-6, 8, 9), weniger häufig randomisiert, offen, plazebokontrolliert, mono- oder multizentrisch (1, 12, 14), randomisiert, offen, ohne Vergleichssubstanz und multizentrisch (7, 13, 16), randomisiert, doppelblind, referenzkontrolliert und multizentrisch (10) oder randomisiert, offen, referenzkontrolliert, mono- oder multizentrisch (11, 15) durchgeführt worden. Sowohl bei doppelblinden als auch offenen randomisierten und plazebokontrollierten Studien oder ohne Vergleichssubstanz (1-6, 8,9,12, 14) kamen „positive“ und „negative“ Studien vor. Bei den wenigen randomisierten doppelblinden oder offenen, referenzkontrollierten Studien (10, 11, 15) bestanden nur „positive“ Studien.

Begleittherapie

Eine Begleittherapie mit Plättchenaggregationshemmern oder Heparinen war bei allen Studien (1-16) durchgeführt worden, so dass keine Beziehungen zu den Ergebnissen der Studien bestehen.

Kollektiv:

Alle Studien (1-4, 6, 10, 15), in denen Patienten mit stabiler und instabiler Angina pectoris aufgenommen worden waren, waren „positiv“.

Die eine Studie (12) mit akutem Koronarsyndrom war „negativ“.

Bei den Studien mit akutem Myokardinfarkt waren fünf „positiv“ (5, 9, 11, 14, 16) und drei Studien „negativ“ (7, 13, 16).

Interventionen

Primäre kutane Interventionen waren bei „positiven“ Studien häufiger durchgeführt worden (1, 3-6, 9, 10, 15, 16) als bei „negativen“ Studien (8, 16).

Signifikante Einzelendpunkte

Bei den „positiven“ Studien (1-6, 9-11, 14-16) kam es nur bei Notfall- und auch elektiven Interventionen, Myokardinfarkten, insbesondere Nicht Q-Zackeninfarkten und rezidivierenden Myokardischämien, zu signifikanten Einzelendpunkten.

Unter allen „negativen“ Studien (7, 8, 12, 13, 16) war in einer Studie (12) die Mortalität in einer Abciximab-Gruppe signifikant höher, jedoch in einer Studie (13) auch tödliche und nicht tödliche Myokardinfarkte, eine PTCA innerhalb von 6 Stunden, ein Reinfarkt innerhalb von 7 Tagen und rezidivierende Ischämien signifikant weniger häufig.

Kosten:

Die Abciximab-Therapie besteht in einer intravenösen Bolus-Gabe von 0,25mg/kg Körpergewicht und einer anschließenden intravenösen Infusion von 0,125 µg/kg Gewicht/Minute über 12 oder 24 Stunden.

Da 5ml à 10mg 561 EUR kosten, beläuft sich eine Therapie mit Abciximab bei einem 70 bzw. 80kg schweren Patienten auf 1335,18 EUR bzw. 1525,91 EUR, wenn die Behandlung über 12 Stunden durchgeführt wird und auf 1688,61 bzw. 1929,84 EUR bei einer 24 stündigen Behandlungsdauer.

In der EPIC-Studie (17) wurde eine ausführliche Kostenberechnung durchgeführt. Da signifikant weniger Notfall-Interventionen durch die Abciximab-Therapie durchgeführt werden mussten, kam es zu einer Kostenersparnis über 6 Monate von ca. 1 114 \$ pro Patient. Werden davon die Kosten von 1 407\$ der Abciximab-Therapie abgezogen, verteuerten sich in der EPIC-Studie durch Abciximab die Kosten um ca. 300 \$.

Die Verteuerung durch Abciximab kommt trotz der Einsparung von Notfall-Interventionen durch die vermehrte Behandlung von Blutungskomplikationen zustande, deren Häufigkeit bei größeren Blutungen etwa bei 14% lag.

In den Folgestudien (EPILOG, EPISTENT) konnte die Rate der größeren Blutungskomplikationen auf 1,5 bis 2,0% reduziert werden und es kam zu einer Ersparnis von ca. 600\$, die in erster Linie durch Verminderung der Notfalleingriffe und Blutungskomplikationen zustande kam (18).

Diskussion

Die Behandlung der koronaren Herzerkrankung hat in den letzten 15 Jahren eindrucksvolle Fortschritte durch die perkutane koronare Intervention erzielt, die nicht nur bei der stabilen Angina pectoris, sondern zunehmend bei der instabilen Angina pectoris, dem akuten Koronarsyndrom und dem akuten Myokardinfarkt angewandt wird.

Nachteile der invasiven Behandlung sind jedoch Gefäßkomplikationen, die sich in Verschlüssen und Restenosierungen, Reinfarkten und rezidivierenden Ischämien äußern. Durch die Verbesserung der antithrombotischen Therapie konnte dieses Risiko nur wenig gesenkt werden. Erst durch die Entwicklung weiterer antiaggregatorischer Substanzen konnten Erfolge erzielt werden. So ließ sich das Risiko von Gefäßkomplikationen nach invasiver Behandlung durch die Weiterentwicklung des Aspirins (Cyclooxygenasehemmer) zu den ADP-Rezeptor-Antagonisten (Ticlopidin, Clopidogrel) und den Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten vermindern.

Abciximab, ein monoklonaler Antikörper kann nahezu gezielt die GlykoproteinIIb/IIIa-Rezeptoren hemmen und damit die Plättchenaggregation in hohem Grade über eine Nichtanheftung von Fibrinogen verhindern.

Obwohl nahezu 50 000 Patienten in 16 Stunden untersucht wurden, in denen Abciximab eine Testsubstanz war, sind die Ergebnisse nicht einheitlich. Es erhebt sich deshalb die Frage, welche Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung von einer Abciximab-Therapie profitieren.

Abciximab wurde von der Qualität der Studien gesehen, ausreichend untersucht. So handelt es sich bei den meisten Studien um konfirmatorische Studien mit einem optimalen randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Design, wobei im Add-on-Verfahren zur Standardtherapie Abciximab geprüft wurde.

Auch die Begleittherapie entsprach dem Standard und wurde in allen Studien einheitlich verwandt. Es zeigte sich, dass besonders Patienten mit stabiler und instabiler Angina pectoris und weniger Patienten mit akutem Koronarsyndrom und Myokardinfarkt von der Therapie mit Abciximab profitieren.

Abciximab scheint besonders wirksam zu sein, wenn primär eine perkutane koronare Intervention durchgeführt wird.

Aufgrund der unterschiedlichen Art und Anzahl der kombinierten Endpunkte, sowie auch der unterschiedlichen Interventionen und Patientencharakteristika war zu erwarten, dass für den primären kombinierten Endpunkt signifikante Heterogenität besteht. Es liegen hier somit Ergebnisse aus Zufallsstichproben vor. Daher kommt für den Vergleich der Ergebnisse der verschiedenen Studien nur das Modell mit zufälligen und nicht festen Effekten in Betracht (Random- gegenüber Fixed-effects-Modell), das die Heterogenität rechnerisch berücksichtigt. Bei der beträchtlichen Heterogenität, die etwa das 4fache der Freiheitsgrade beträgt, war es jedoch sinnvoller, durch Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen die Ursachen der Heterogenität zu untersuchen und daraus Einflüsse von Abciximab zu ermitteln.

Bei der Stratifizierung nach differentialdiagnostischen Kriterien ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen „akutes Koronarsyndrom“ und „akuter Myokardinfarkt“.

Hingegen zeigte sich, dass bei der Anwendung von Abciximab im Zusammenhang mit einem primär invasiven Vorgehen sich eine signifikante Verbesserung und eine Überlegenheit gegenüber dem primär konservativen Vorgehen ermitteln ließ.

Für die Mortalität ergab sich zwar für die Therapie mit Abciximab zusammen mit primär invasivem Vorgehen ein signifikanter relativer Überlebensvorteil, jedoch ist die absolute Risikoreduktion mit 0,48% wohl nicht klinisch relevant.

Die Therapie mit Abciximab vermindert insbesondere Notfall- aber auch elektive Interventionen, reduziert die Häufigkeit von Myokardinfarkten, wobei hierbei besonders die eher nichttransmurale Nicht Q-Zackeninfarkte verhindert werden. Aber auch rezidivierende Myokardischämien kann Abciximab vermindern.

Somit erscheint Abciximab besonders dann hilfreich, wenn der Prozess in den Koronarien noch nicht weit fortgeschritten ist. Besteht bereits ein transmuraler Infarkt mit ST-Hebungen und ist eine Thrombolyse indiziert, sind die Ergebnisse mit Abciximab uneinheitlicher. Es sind also sicher noch weitere Studien notwendig, die klären, ob beim akuten Koronarsyndrom mit oder ST-Senkungen und Hebungen, sowie beim akuten Myokardinfarkt mit und ohne ST-Hebungen (AMIMST, AMIOST) Abciximab besonders wirksam ist.

Die Studien zeigten jedoch bisher nicht, dass die Mortalität durch den Einsatz von Abciximab gesenkt werden kann. In der GUSTO IV-ACS-Studie (12) kam es sogar zu einer signifikanten Erhöhung der Todesrate bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom in der Abciximab- gegenüber der Plazebo-Gruppe in den ersten 48 Stunden nach der Randomisierung.

Weitere Studien sollten mit der Intention-to-treat-Analyse ausgewertet werden, wenn es sich um den Nachweis der Überlegenheit von Abciximab gegenüber der Vergleichssubstanz handelt, da sonst systematische Einflüsse das Ergebnis verzerren können.

Entscheidend ist auch die Beobachtungsdauer. So scheint der Therapieeffekt nach 6 Monaten weniger deutlich vorzuliegen als 30 Tage nach Randomisierung. Es ergibt sich daraus, dass die weitere Behandlung zur Erhaltung des initial günstigen Effektes noch nicht optimiert ist. Hier lassen die oral anwendbaren Glykoprotein IIb/IIIa-Hemmer hoffen.

Schlussfolgerungen (Wirksamkeit):

- 1.) Abciximab weist eine gesicherte Wirksamkeit auf als unterstützende zusätzliche medikamentöse Therapie zu Aspirin und Heparin bei der perkutanen koronaren Intervention bei Patienten mit stabiler und instabiler therapierefraktärer Angina pectoris insbesondere höheren Schweregrades und in der akuten Phase.**
- 2.) Eindeutig verringert werden durch die Therapie mit Abciximab Notfall-Intervention, Myokardinfarkte (insbesondere Nicht Q-Zacken-Infarkte) und rezidivierende Myokardischämien.**
- 3.) Die Mortalität konnte durch die zusätzliche Therapie mit Abciximab nicht gesenkt werden.**
- 4.) Beim akuten Koronarsyndrom und akuten Myokardinfarkt sind weitere Studien notwendig (AMIOST, AMIMST, Thrombolyse, PCI)**

Schlussfolgerungen (Kosten):

- 1.) Die Kosten einer Abciximab-Behandlung bei einem 70 bzw. 80kg schweren Patienten belaufen sich auf 1 335,18 bzw. 1 525,92 EUR (12 Stunden) und 1 688,61 bzw. 1 929,84 EUR (24 Stunden).**
- 2.) Während bei der EPIC-Studie wegen der häufigen Blutungskomplikationen (nahezu 20%) die Kosten von Abciximab / Patient noch nicht bilanziert wurden (- 200 \$), kommt es bei den Folgestudien (EPILOG, EPISTENT) zu einer Ersparnis der Gesamtkosten von ca. 600 \$ / Patient.**
- 3.) Die Ersparnis kommt in erster Linie durch die Verminderung der Notfall-Interventionen und Blutungskomplikationen zustande.**

Zusammenfassung:

- Als monoklonaler Antikörper wird Abciximab in der Kardiologie zur Behandlung der koronaren Herzerkrankung eingesetzt.
- 16 randomisierte und kontrollierte Studien zur Wirksamkeit von Abciximab bei der Behandlung koronarer Herzkrankheiten konnten identifiziert werden. Dabei ergab sich bei der Zusammenfassung aller Studien eine Reduktion des Risikos des meist kombinierten primären Endpunktes Tod, Myokardinfarkt und Intervention von relativ ca. 20% und absolut

von ca. 2%, so dass ca. 50 Patienten zusätzlich mit Abciximab behandelt werden müssen, um einen kombinierten Endpunkt zu verhindern.

- Die Mehrheit der Studien zeigt zwar eine Wirksamkeit, jedoch bei knapp einem Drittel der Studien besteht keine überlegene Wirksamkeit gegenüber Placebo oder einer Therapie ohne Abciximab.
- Untersucht wurde, ob unterschiedliche Eigenschaften der Studien oder Co-Variablen bestehen, die die unterschiedliche Wirksamkeit von Abciximab bei koronaren Herzerkrankungen erklären können:
 - Die meisten Studien waren als confirmatorische Studien angelegt worden, bei denen von einem vorher bestimmten Therapieeffekt und einer entsprechenden Fallzahl ausgegangen wurde.
 - Die meisten Studien waren randomisiert, doppelblind, plazebokontrolliert und entsprachen somit der höchsten Aussagekraft. Die randomisierten, offenen, plazebokontrollierten oder doppelblinden oder offenen referenzkontrollierten Studien zeigten dieselben Ergebnisse.
 - Die nahezu einheitliche Begleittherapie scheint keinen Einfluß auf die Ergebnisse aufzuweisen.
 - Bei Patienten mit stabiler und instabiler Angina pectoris bestanden ausschließlich „positive“ Studien gegenüber der thrombolytischen Therapie oder STENT-Implantation ohne Abciximab, während die Ergebnisse beim akuten Koronarsyndrom und Myokardinfarkt noch nicht als gesichert angesehen werden.
 - Bei primärer perkutaner koronarer Intervention (PCI) ist Abciximab gegenüber dem primär konservativen Vorgehen überlegen.
 - Signifikante primäre kombinierte Endpunkte entstehen nahezu ausschließlich durch die Einzelendpunkte wie Notfall-Interventionen, nicht tödliche meist Nicht-Q-Zackeninfarkte und Re-Ischämie, hingegen wurde die Gesamt-Mortalität in keiner Studie signifikant reduziert.
- Die Kosten für eine Therapie mit Abciximab führen bei Patienten mit stabiler und instabiler Angina pectoris, bei denen perkutane koronare Interventionen durchgeführt werden, zu einer Ersparnis von ca. 600 \$ pro Patient.

Summary

- Monoclonal antibodies will be used for the treatment of coronary disease in cardiology
 - 16 randomized and controlled studies could be identified for judgement for efficacy of abciximab. The summary of all studies showed a reduction of the most combined primary endpoint (mortality, myocardial infarction and intervention) of relatively about 20% and absolutely 2%. 50 patients must be treated additional with abciximab to prevent one of this combined endpoint.
- Most of the studies showed efficacy, but in nearly one third of the studies there was no superiority against placebo or a therapy without abciximab.
- It was examined, if different properties of the studies or co-variables consist, which could explain the different efficacy of abciximab in the treatment of coronary heart disease:
 - - Most of the studies were confirmatory with an a priori defined therapy effect and an estimation of the sample size
 - - Most of the studies were randomized, double blind, placebo controlled and had a high power. The randomized, open, placebo controlled double blind or open reference controlled studies showed equivalent results.
 - - The accompany therapy was identical and seemed to have no influence on the results.
 - - In patients with primary invasive treatment there were a significant improvement of the primary combined endpoint compared with secondary invasive treatment
 - - A significant improvement of the primary combined endpoint arose exclusively from the endpoint urgency interventions, non fatal or mostly non-Q-wave infarction and re-ischemia, whereas the total mortality was no reduced in any study
 - - The charges of the therapy with abciximab lead in patients with primary invasive treatment to a saving of about 600 \$ per patient.

Schlüsselworte: Abciximab
Koronare Herzkrankheit
Wirksamkeit
Kosten

Keywords: Abciximab
Coronary heart disease
Efficacy
costs

Tab. 1: Studien mit Abciximab bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (RR=relatives Risiko, AAR= absolute Risikoreduktion, *=Signifikanz der Abciximab- gegenüber der Vergleichsgruppe, 95% KI = 95% Konfidenzintervall)

Studie (Jahr)	n	Kollektiv	Primärer Endpunkt	Abcixi- mab	Vergl. Subst.	RR (95%KI)	AAR (95%KI)
Simoons et al. (1994)	60	Instabile therapieresistente Angina pectoris	(Alle Ereignisse)	3%*	23%	0,13 (0,045/0,215)	20% (10/30%)
EPIC (1994)	2 099	Schwere instabile Angina pectoris	Tod / Myokardinfarkt / Perkutane koronare Intervention	8,3%*	12,8%	0,65 (0,64/0,66)	4,5% (3,6/5,4%)
CAPTURE (1997)	1 265	Instabile therapieresistente Angina pectoris	Tod / Myokardinfarkt / Perkutane koronare Intervention	11,3%*	15,9%	0,71 (0,70/0,72)	4,6% (4,0/5,0%)
EPILOG (1997)	2 792	Stabile u. instabile Angina pectoris	Tod / Myokardinfarkt / Perkutane koronare Intervention	5,3%*	11,7%	0,45 (0,44/0,46)	6,4% (5,9/6,9%)

Forts. Tab. 1: Studien mit Abciximab bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (RR=relatives Risiko, AAR= absolute Risikoreduktion, *=Signifikanz der Abciximab- gegenüber der Vergleichsgruppe, 95% KI = 95% Konfidenzintervall)

Studie (Jahr)	n	Kollektiv	Primärer Endpunkt	Abciximab	Vergleichs-Substanz	RR (95% KI)	AAR (95% KI)
RAPPORT (1998)	483	Akuter Myokardinfarkt	Tod / Reinfarkt / Revaskularisation	11,6%(*)	17,8%	0,65 (0,63/0,67)	6,2% (5,1/7,3%)
EPISTENT (1998)	2 399	Stabile u. instabile Angina pectoris	Tod / Myokardinfarkt / Revaskularisation	5,3%*	10,8%	0,49 (0,48/0,50)	5,5% (5,0/6,0%)
SPEED (2000)	604	Akuter Myokardinfarkt	Tod / Reinfarkt / Revaskularisation	9,5%	11,0%	0,86 (0,85/0,87)	1,5% (1,0/2,0%)
ERASER (2001)	225	Stabile u. instabile Angina pectoris	Tod / Myokardinfarkt / Revaskularisation	9,1% 9,3%	10,0% 11,3%	0,91 (0,89/0,93) 0,82 (0,79/0,85)	0,9% 0,3/1,5%) 2,0% (1,1/2,9%)

Forts. Tab. 1: Studien mit Abciximab bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (RR=relatives Risiko, AAR= absolute Risikoreduktion, *=Signifikanz der Abciximab- gegenüber der Vergleichsgruppe, 95% KI = 95% Konfidenzintervall)

Studie (Jahr)	n	Kollektiv	Primärer Endpunkt	Abcixi- mab	Vergl. Subst.	RR (95%KI)	AAR (95% KI)
ADMIRAL (2001)	300	Akuter Myokardinfarkt	Tod / Reinfarkt / Revaskularisation	6,0%*	14,6%	0,41 (0,38/0,44)	8,6% (7,0/10%)
TARGET (2001)	4 809	Stabile u. instabile Angina pectoris	Tod / Myokardinfarkt / Revaskularisation	6,0%*	7,6%	0,79 (0,78/0,80)	1,6% (1,4/1,8%)
ASSENT-3 (2001)	6 095	Akuter Myokardinfarkt	Tod / Reinfarkt / Rezidiivierende Ischämie	11,1%*	15,4%	0,72 (0,71/0,73)	4,3% (4,0/4,6%)
GUSTO IV- ACS (2001)	7 800	Akutes Koronarsyndrom	Tod / Myokardinfarkt	9,1%	8,0%	1,14 (1,136/1,144)	-1,1% (-0,96/-1,2%)
GUSTO V (2001)	16 588	Akuter Myokardinfarkt	Mortalität (30 Tage)	5,6%	5,9%	0,95 (0,948/0,952)	0,3% (0,27/0,33%)

Forts. Tab. 1: Studien mit Abciximab bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (RR=relatives Risiko, AAR= absolute Risikoreduktion, *=Signifikanz der Abciximab- gegenüber der Vergleichsgruppe, 95% KI = 95% Konfidenzintervall)

Studie (Jahr)	n	Kollektiv	Primärer Endpunkt	Abcixi- mab	Vergl. Subst.	RR (95% KI)	AAR (95% KI)
Petronio et al. (2002)	89	Primärer Myokardinfarkt	(Alle Ereignisse)	11,0%*	38,0%	0,29 (0,24/0,34)	27% (22/32%)
Tamburino et al. (2002)	107	Stabile u. instabile Angina pectoris	Tod / Myokardinfarkt / Revaskularisation	3,7% 14,8%*	11,3% 35,8%	0,33 (0,28/0,38) 0,41 (0,36/0,46)	7,6% (5,0/10,0) 21,0% (17/25%)
CADILLAC (2002)	2 082	Akuter Myokardinfarkt	Tod / Reinfarkt / Revaskularisation	4,4% 4,8%*	5,7% 8,3%	0,77 (0,76/0,78) 0,58 (0,57/0,59)	1,3% (1,0/1,5%) 3,5% (3,1/9,0%)

Tab. 2: Erläuterungen zu den Studienberichten

Simoons et al. (1)

Bei 60 Patienten mit instabiler therapierefraktärer Angina pectoris traten Ereignisse wie Tod, Myokardinfarkt oder Notfall-Interventionen in der Abciximab-Gruppe nur bei einem Patienten und in der Plazebo-Gruppe bei zwölf Patienten auf.

EPIC (Evaluation of platelet IIb/IIIa antibody für Preventing Ischaemic Complications of high-risk Angioplasty)-Studie (2)

2099 Patienten mit schwerer instabiler Angina pectoris und hohem Risiko mit Indikation zur primären perkutanen koronaren Intervention wurden randomisiert drei Therapiegruppen Abciximab-Bolus und Infusion, Abciximab-Bolus und Plazebo zugeordnet.

Der kombinierte primäre Endpunkt Tod aller Ursachen, nicht tödlicher Myokardinfarkt und ungeplante koronare Revaskularisation oder Einsatz der intraaortalen Ballonpumpe trat 30 Tage nach Randomisierung in der Bolus und Infusion-Abciximab-Gruppe mit 8,3% signifikant weniger häufig auf als in der Plazebogruppe (12,8%).

Signifikante Unterschiede lagen zwischen der Abciximab-Bolus- und Plazebogruppe nicht vor (11,4% / 12,8%).

6 Monate später lagen keine signifikanten Unterschiede bei primärem kombinierten Endpunkt vor (27%/32,6%/35,1% in der Abciximab-Bolus und Infusion-, Abciximab-Bolus- und Plazebogruppe).

CAPTURE (c7E3Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina)-Studie (3):

1 265 Patienten mit therapierefraktärer Myokardischämie zur primären perkutanen koronaren Intervention wurden randomisiert für Abciximab und Plazebo. Der primäre kombinierte Endpunkt Tod aller Ursachen, Myokardinfarkte oder dringende koronare Interventionen traten unter Abciximab mit 11,3% signifikant weniger häufig auf als in der Plazebo-Gruppe (15,9%).

EPILOG (Evaluation in PTCA to Improve Long-Term Outcome with Abciximab GPIIb/IIIa Blockade)-Studie (4):

2 792 Patienten, die mit stabiler und instabiler Angina pectoris zur elektiven oder Notfall-PTCA anstanden, wurden randomisiert in die drei Behandlungsgruppen:

Abciximab und niedrig dosiert Heparin, Abciximab und Standarddosis Heparin und Plazebo mit Standarddosis Heparin. Der primäre kombinierte Endpunkt Tod aller Ursachen, akuter Myokardinfarkt, auch Reinfakte und schwere Ischämien, die Notfall-Revaskularisationen erfordern, trat 30 Tage nach Randomisierung in den Abciximab-Gruppen mit 5,2% und 5,4% signifikant weniger häufig als in der Plazebo-Gruppe mit 11,7% auf. 6 Monate später bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (22,8% / 22,3% / 25,8%), wenn alle Revaskularisationen in den kombinierten Endpunkt einbezogen wurden.

RAPPORT (RePro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial)-Studie (5):

483 Patienten mit akutem Myokardinfarkt wurden innerhalb von zwölf Studien bei der primären perkutanen Intervention randomisiert mit Abciximab oder Plazebo behandelt. Der primäre kombinierte Endpunkt Tod, Reinfarkt oder Notfall-Revaskularisation des Zielgefäßes innerhalb von 6 Monaten trat in der Abciximab-Gruppe mit 10,6% nur bei der per-Protokoll-Analyse signifikant weniger häufig als in der Plazebo-Gruppe (19,9%) auf. Bei der Intention-to-treat-Analyse bestand nur ein Trend (11,6% / 17,8%).

EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting) – Studie (6):

2 399 Patienten mit stabiler und instabiler Angina pectoris zur primären perkutanen koronaren Intervention wurden randomisiert mit STENT und Abciximab, PTCA und Abciximab oder STENT und Plazebo behandelt. Der primäre kombinierte Endpunkt Tod aller Ursachen, Myokardinfarkt oder Reinfarkt oder schwere Ischämie, die Notfall-Revaskularisation erforderten, traten 30 Tage nach Randomisierung in der STENT- und in der PTCA-Gruppe mit Abciximab signifikant weniger häufig auf als in der Plazebo-Gruppe (5,3%/ 6,9% / 10,8%), wobei Unterschiede auch 6 Monate später noch bestanden (6,4% / 9,2% / 12,1%).

SPEED (Strategy for Patency Enhancement in the Emergency Department)-Studie (7):

604 Patienten mit akutem Myokardinfarkt innerhalb von 12 Stunden nach Beginn der Symptomatik wurden randomisiert zugeordnet mit Abciximab oder Reteplase oder kombiniert mit Abciximab und verschiedenen Dosen Reteplase behandelt.

Zwischen den Gruppen ergab sich bei der Kombination der sekundären Endpunkte Tod, Reinfarkt oder Notfall-Revaskularisationen keine signifikanten Unterschiede.

ERASER (Evaluation of ReoPro® And Stenting to Eliminate Restenosis)-Studie (8):

225 Patienten mit der Indikation zur STENT-Implantation wurden nach randomisierter Zuordnung mit Plazebo, Abciximab Bolus und Infusion über 12 Stunden oder über 24 Stunden behandelt. Der kombinierte sekundäre Endpunkt, bestehend aus Tod, Myokardinfarkt und Zielgefäß-Revaskularisation war noch nach 6 Monaten nicht signifikant unterschiedlich.

ADMIRAL (Abciximab before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-Term-Follow-Up)-Studie (9):

300 Patienten mit akutem Myokardinfarkt, bei denen ein STENT implantiert wurde, wurden randomisiert zugeordnet entweder mit Abciximab oder Plazebo behandelt. Der primäre kombinierte Endpunkt Tod, Reinfarkt oder Notfall-Revaskularisation des Zielgefäßes 30 Tage nach Randomisierung war in der Abciximab-Gruppe mit 6% signifikant niedriger als in der Plazebo-Gruppe (14,6%), wobei der signifikante Unterschied auch noch 6 Monate nach Randomisierung bestand (7,4% / 15,9%).

TARGET (Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Trial)-Studie (10):

In der Vergleichsstudie von Tirofiban und Abciximab an 4 809 Patienten mit Indikation zur STENT-Implantation war der primäre kombinierte Endpunkt Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder Notfall-Revaskularisation des Zielgefäßes nach 30 Tagen unter Abciximab mit 6% signifikant niedriger als unter Tirofiban (7,6%).

ASSENT-3 (Assessment of the Safety and Efficacy of a new Thrombolytic Regimen)-
Studie (11):

6 095 Patienten mit akutem Myokardinfarkt (mit ST-Hebungen) innerhalb von 6 Stunden wurden nach randomisierter Zuordnung mit Tenecteplase und Enoxaparin, Tenecteplase in halber Dosis und Abciximab oder Tenecteplase und unfraktioniertem Heparin behandelt. Der primäre kombinierte Endpunkt, bestehend aus der 30Tages-Mortalität, dem Reinfarkt oder rezidivierenden Ischämien war in den Enoxaparin- und Abciximab-Gruppen mit 11,4% und 11,1% signifikant weniger häufig als in der Gruppe, die mit unfraktioniertem Heparin behandelt wurde (15,4%).

GUSTO IV-ACS (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries)- Studie (12):

7 800 Patienten mit akutem Koronarsyndrom wurden randomisiert zugeordnet mit Abciximab über 48 oder 24 Stunden oder Plazebo behandelt. Der primäre kombinierte Endpunkt Tod aller Ursachen oder Myokardinfarkt innerhalb von 30 Tagen trat mit 9,1%, 8,2% und 8,0% nicht signifikant unterschiedlich häufig auf.

GUSTO V (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries)- Studie (13):

16 588 Patienten mit akutem Myokardinfarkt (mit ST-Hebung) innerhalb von 6 Stunden wurden mit Abciximab und halber Dosis Reteplase bzw. voller Dosis von Reteplase nach randomisierter Zuordnung behandelt. Der primäre Endpunkt 30Tages-Mortalität war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (5,6% bzw. 5,9%).

Petronio et al. (14)

In dieser Studie an 89 Patienten nach erfolgloser Thrombolyse eines akuten Myokardinfarktes wurde zusätzlich zu PTCA entweder mit Abciximab oder Plazebo behandelt. Endpunkte wie Tod, Reinfarkt, Herzinsuffizienz, rezidivierende Ischämie, erneute Revaskularisation des Zielgefäßes oder sonstige Revaskularisationen traten in der Abciximab-Gruppe signifikant weniger auf als in der Plazebogruppe (11% / 38%).

Tamburino et al. (15):

107 Patienten, bei denen multiple oder lange STENT implantiert werden mußten, wurden entweder mit der vollen Dosis von Heparin oder mit Abciximab und einer reduzierten Dosis von Heparin behandelt (randomisierte Zuordnung). Kardiale Ereignisse traten unter Abciximab signifikant weniger häufig auf als unter Heparin (14,8% / 35,8%).

CADILLAC (Controlled Abciximab Device Investigation To Lower Late Angioplasty Complications)-Studie (16):

2 082 Patienten mit akutem Myokardinfarkt (Symptome > 30 Minuten und < 12 Stunden) wurden nach randomisierter Zuordnung entweder mit STENT und Abciximab, STENT, PTCA und Abciximab oder PTCA behandelt. Der primäre Endpunkt Tod aller Ursachen, Reinfarkt, wiederholte Interventionen oder Revaskularisationen der Zielgefäße, Apoplexien mit Behinderung trat nach 30 Tagen nur in der PTCA mit und ohne Abciximab signifikant unterschiedlich häufig auf (4,8% und 8,3%), während in der STENT-Gruppe mit und ohne Abciximab keine signifikanten Unterschiede bestanden (4,4% / 5,7%).

Literatur:

- 1.) Simoons-Smit AM, de Boer MJ, van den Brand MJ et al. (1994):
Randomized trial of GPIIb/IIIa platelet receptor blocker in refractory unstable angina. European Cooperative Study Group
Circulation 1994; 89: 596-603
- 2.) EPIC (1994):
Use of a Monoclonal Antibody Directed against the Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor in High-Risk Coronary Angioplasty.
N Engl. J. Med. 1994; 330: 956-961
- 3.) CAPTURE (1997):
c7E3Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina
Lancet 1997; 349: 1429-35
- 4.) EPILOG (1997):
Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Blockade and Low-dose Heparin during Percutaneous Coronary Revascularization
N.Engl.J.Med. 1997; 336: 1689-96
- 5.) RAPPORT (1998):
Randomized, Placebo-Controlled Trial of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Blockade With Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction
Circulation 1998; 98: 734 - 741
- 6.) EPISTENT (1998):
Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade
Lancet 1998; 352: 87 - 92
- 7.) SPEED (2000):
Trial of Abciximab With and Without Low-Dose Reteplase for Acute Myocardial Infarction
Circulation 2000; 101: 2788-2794
- 8.) ERASER (2001):
Can Abciximab Prevent Neointimal Proliferation in Palmaz-Schatz -Stents? The Final Eraser Results
ACC, 18.- 21. 3. 2001, Orlando (Presentation)

- 9.) ADMIRAL (2001):
Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition with coronary Stenting for Acute Myocardial Infarction
N.Engl. J.Med.2001; 344: 1895-903
- 10.) TARGET (2001):
Comparison of two Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors Tirofiban and Abciximab, for the Prevention of ischemic Events with Percutaneous Coronary Revascularization
N.Engl.J.Med. 2001; 344: 1888-94
- 11.) ASSENT-3 (2001):
Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the Assent-3 trial in acute myocardial infarction
Lancet 2001; 358: 605 - 13
- 12.) GUSTO IV-ACS (2001):
Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: The GUSTO IV-ACS randomised trial
Lancet 2001; 357: 1915-24
- 13.) GUSTO V (2001):
Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: The GUSTO V randomised trial
Lancet 2001; 357: 1905-14
- 14.) Petronio Anna Sonja, Musumeci G, Limbruno U et al. (2002):
Abciximab Improves 6-Month Clinical Outcome After Rescue Coronary Angioplasty
Amer Heart J.2002; 143(2): 334-341
- 15.) Tamburino C, Russo G, Nicosia A et al. (2002):
Prophylactic Abciximab in Elective Coronary Stenting
J.Invasive Cardiol. 2002; 14 (2): 72 – 79

- 16.) CADILLAC (2002):
Comparison of Angioplasty with Stenting, with or without Abciximab,
in acute myocardial infarction
N.Engl.J.Med.2002; 346 (13): 957-966

- 17.) Mark Daniel B, Talley j David, Topol Eric J et al.:
Economic Assessment of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition for
Prevention of Ischemic Complications of High- Risk Coronary Angioplasty
Circulation 1996; 94: 629 - 35

- 18.) Kereiakes Dean J, Obenchain Robert L, Barber Beth I et al.:
Abciximab provides cost-effective survival advantage in high-volume
interventional practice
Amer Heart J 2000; 140: 603 - 10

