



Deutsche Gesellschaft für Kardiologie –  
Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Achenbachstr. 43, 40237 Düsseldorf

Geschäftsstelle: Tel: 0211 / 600 692 - 0 Fax: 0211 / 600 692 - 10 E-Mail: info@dgk.org  
Pressestelle: Tel: 0211 / 600 692 - 61 Fax: 0211 / 600 692 - 67 E-Mail: presse@dgk.org

**Pressemitteilung**

*Abdruck frei nur mit Quellenhinweis: Presstext DGK 04/2006*

## **ACUITY-Studie**

### **Statement von Prof. Dr. Harald Darius / Berlin**

In der ACUITY-Studie wird die Wirksamkeit des direkten Thrombininhibitors Bivalirudin bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom untersucht, die entsprechend der gegenwärtigen Leitlinien interventionell diagnostiziert und behandelt werden. Die aktuelle Therapie bei diesen Patienten bedeutet, dass innerhalb einer mittleren Latenzzeit von circa 21 Stunden eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt wird, nach der 55 Prozent aller Patienten mittels perkutaner Koronarintervention behandelt werden, zwölf Prozent werden einer koronaren Bypass-Operation zugeführt, und 33 Prozent werden rein medikamentös behandelt. Die antithrombotische Therapie bei diesen Patienten besteht aus Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel und in den meisten Fällen einem GP-IIb/IIIa-Inhibitor. Zusätzlich wird unfraktioniertes Heparin oder niedermolekulares Heparin appliziert. Im Gegensatz zu den Heparinen hat der direkte Thrombininhibitor Bivalirudin zahlreiche pharmakologische Vorteile und den klinischen Vorteil einer kurzen Halbwertszeit, so dass die Steuerbarkeit der Therapie hervorragend ist.

Insgesamt wurden 13.800 Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit mittlerem bis hohem Risiko randomisiert und entweder mit Bivalirudin alleine, mit Bivalirudin und einem GP-IIb/IIIa-Antagonisten oder mit unfraktioniertem Heparin/Enoxaparin plus GP-IIb/IIIa-Inhibitor behandelt. Da die Frage des Therapiebeginns mit den GP-IIb/IIIa-Inhibitoren noch umstritten ist, wurde in den Gruppen II und III jeweils bei der Hälfte der Patienten eine sehr frühe, so genannte Upstream-Therapie mit dem GP-IIb/IIIa-Inhibitor durchgeführt, die bereits unmittelbar nach Randomisierung der Patienten für die Studie begonnen wurde und bis zur Herzkatheteruntersuchung durchgeführt wurde. Die andere Hälfte der Patienten in den Gruppen II und III erhielt den GP-IIb/IIIa-Antagonisten erst im Herzkatheterlabor, wenn die Notwendigkeit oder die Durchführbarkeit einer PCI nachgewiesen war. Die Einschlusskriterien für diese Untersuchung waren Alter über 18 Jahre, Brustschmerz ischämischer Genese von mehr als zehn Minuten innerhalb der letzten 24 Stunden und EKG-Veränderungen. Der primäre Endpunkt der Untersuchung war der klinische Nettovorteil der Patienten, dies bedeutet, dass die Zahl der ischämischen Endpunkte unter schweren Blutungskomplikationen gemeinsam betrachtet wurde, die innerhalb der ersten 30 Tage nach Randomisierung auftraten.

Neben der Gesamtmortalität und dem Auftreten eines Myokardinfarktes zählten die ungeplanten ischämiebedingten Revaskularisationen als ischämische Endpunkte. Die schweren Blutungen wurden als schwere, nicht Bypassoperationsbedingte Blutungskomplikationen definiert oder Re-Operationen

aufgrund einer Blutungskomplikation. Die demographischen Charakteristika der Patienten in den drei Therapiegruppen waren gleich verteilt, dies gilt insbesondere im Hinblick auf die Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Hypertonie und Hyperlipoproteinämie und die stattgehabten kardialen Ereignisse wie Myokardinfarkte, Koronarinterventionen oder Bypass-Operationen. Circa 58 Prozent aller Patienten in beiden Therapiegruppen hatten positive kardiale Biomarker und 35 Prozent aller Patienten hatten ST-Segmentveränderungen ischämischer Genese im EKG. Anhand des TIMI-Risiko-Scores hatten 54 % der Patienten ein mittleres Risiko und 30 Prozent ein hohes Risiko. Die invasive Therapie bei diesen Patienten bestand zu circa 56 Prozent in einer perkutanen Koronarintervention, circa elf Prozent der Patienten wurden zur Bypass-Operation überwiesen und 35 Prozent medikamentös-konservativ behandelt.

Beim Vergleich der Wirksamkeit des Bivalirudins plus GP-IIb/IIIa-Inhibitor zu Heparin plus GP-IIb/IIIa-Inhibitor zeigten sich keinerlei signifikante Unterschiede bezüglich der ischämischen Endpunkte oder der schweren Blutungskomplikationen, so dass das klinische Nettoergebnis identisch war mit 11,7 beziehungsweise 11,8 Prozent klinischer Endpunkte innerhalb der ersten 30 Tage. Wenn die Gruppe mit Heparin plus GP-IIb/IIIa-Inhibitor mit der alleinigen Therapie mit Bivalirudin verglichen wird, so zeigt sich eine signifikant geringere Anzahl an klinischen Endpunkten mit 11,7 Prozent im Vergleich zu 10,1 Prozent, wobei vor allen Dingen die signifikante Abnahme der schweren Blutungskomplikationen von 5,7 Prozent in der Heparin plus GP-IIb/IIIa-Inhibitor-Gruppe auf 3,0 Prozent in der Bivalirudin-Gruppe zu diesem positiven Ergebnis beitrug ( $p < 0,0001$ ). Beim Vergleich aller drei Therapiegruppen zeigt sich vor allem im Hinblick auf die Abnahme der Blutungskomplikationen der Vorteil des Bivalirudins, wenn kein GP-IIb/IIIa-Inhibitor in der Therapie enthalten ist, so traten 5,7 Prozent schwere Blutungen in der Heparin plus GP-IIb/IIIa-Inhibitor-Gruppe auf im Vergleich zu 5,3 Prozent in der Bivalirudin plus GP-IIb/IIIa-Inhibitor-Gruppe im Vergleich zu 3,0 Prozent in der Bivalirudin-alleine-Gruppe. Die Anzahl der ischämischen Endpunkte in den drei Therapiegruppen war nicht signifikant voneinander verschieden. Zu der Abnahme der schweren Blutungskomplikation trug vor allen Dingen eine verminderte Rate an retroperitonealen und punktionsstellenassoziierten Blutungen bei. Dieses positive Ergebnis hinsichtlich einer verminderten Rate an Blutungskomplikationen in der Bivalirudin-alleine-Gruppe bleibt auch bestehen wenn andere Skalen zur Beurteilung der Blutungskomplikationen zugrunde liegen wie zum Beispiel die TIMI-Kriterien, die ebenfalls signifikante geringere Blutungskomplikationen in der Bivalirudin-alleine-Gruppe zeigen.

Innerhalb der beiden Gruppen mit GP-IIb/IIIa-Inhibitoren wurden jeweils die frühzeitige Behandlung mit einem synthetischen Inhibitor (Upstream-Therapie) mit der Therapie im Katheterlabor verglichen. Dabei zeigte sich, dass kein klinischer Nettovorteil für die Upstream-Therapie mit GP-IIb/IIIa-Inhibitoren nachgewiesen werden konnte. Die Zahl der ischämischen Endpunkte war mit 7,1 in der Upstream-Therapiegruppe nur tendenziell niedriger als die 7,9 Prozent ischämischer Ereignisse in der Gruppe mit verzögerter GP-IIb/IIIa-Inhibitoren-Therapie bei Durchführung einer PCI. Die Rate der schweren Blutungskomplikationen war mit 6,1 Prozent jedoch signifikant höher in der Upstream-Therapiegruppe als in der Gruppe mit verzögerter Substanzapplikation (4,9 %;  $p = 0,009$ ). Bei der genauen Analyse der Latenzzeiten zwischen Beginn der GP-IIb/IIIa-Inhibitoren-Therapie bis zur Intervention zeigt sich, dass in der Tertile der Patienten mit der längsten Verzögerung ( $> 18,1$  Stunden) die Rate an

ischämischen Endpunkten um circa vier Prozent ansteigt, wohingegen die Rate der Blutungskomplikationen nicht signifikant zunimmt. Dies bedeutet, dass durch die Upstream-Therapie keine signifikante Verminderung der Blutungskomplikationen erreicht werden kann, insgesamt jedoch mehr Blutungen im Vergleich zur verzögerten GP-IIb/IIIa-Inhibitoren-Therapie bei PCI auftreten.

Die Autoren der Studie schlussfolgern, dass die Therapie mit Bivalirudin gegenüber einer Therapie mit Heparin plus GP-IIb/IIIa-Inhibitor oder Bivalirudin plus GP-IIb/IIIa-Inhibitor hinsichtlich der ischämischen Endpunkte vergleichbar effektiv ist, die Therapie mit Bivalirudin alleine jedoch mit signifikant weniger Blutungskomplikationen assoziiert ist. In der Studie ergeben sich keine Hinweise für die klinische Wirksamkeit einer längerfristigen Vorbehandlung aller Patienten mit einem GP-IIb/IIIa-Inhibitor vor Durchführung einer perkutanen Koronarintervention, so dass die Patienten mit einer Upstream-GP-IIb/IIIa-Inhibitoren-Therapie einen klinischen Nachteil in Kauf nehmen mussten. Die Upstream-Therapie mit GP-IIb/IIIa-Inhibitoren muss angesichts dieser Ergebnisse hinsichtlich ihrer Wirksamkeit für Patienten mit akutem Koronarsyndrom kritisch beurteilt werden.