

Frieder Sixtus Keck

Dr. med.

Effekte einer Vorbehandlung mit Tirofiban und Clopidogrel bei der früh-invasiven Therapiestrategie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebungen

Geboren am 19.05.1981 in Ulm

Staatsexamen am 04.12.2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Evangelos Giannitsis

Thrombozytenaggregationshemmer spielen eine entscheidende Rolle in der Vorbehandlung von Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom, welche einer frühen invasiven Therapie zugeführt werden. Substanzen aus der Gruppe der Thienopyridine oder GPIIb/IIIa-Antagonisten dienen zusätzlich zu ASS dazu, eine suffiziente Plättchenhemmung bereits zum Zeitpunkt des Herzkatheters zu erreichen. Dadurch sollen die Auftretensrate periinterventioneller Zwischenfälle genauso wie das spätere Eintreten eines MACE (major adverse cardiac event) reduziert werden.

Kardiales Troponin T ist ein Marker einer Myokardschädigung, welcher circa 3 Stunden nach einem kardialen Ereignis im peripheren Blut messbar ist. Es ist bekannt, dass die Höhe einzeln gemessener cTNT-Werte ebenso wie der cTNT-Verlauf mit einem günstigerem kardialen Resultat korrelieren. Im Speziellen gilt der 96 Stunden nach myokardialen Schädigung gemessene cTNT-Wert als Surrogatmarker für die Größe der Infarktnarbe.

Um nun die Effekte auf den klinischen Verlauf von Patienten und den Verlauf des cTNT unter einer thrombozytenaggregationshemmenden Therapie zu untersuchen, wurde in der Chest Pain Unit des Universitätsklinikums Heidelberg eine klinische Studie durchgeführt. Die Effekte einer Vorbehandlung mit Clopidogrel (600 mg) zusätzlich zu ASS gegenüber einer Dreiertherapie mit Clopidogrel (600 mg), ASS und Tirofiban (Bolus 10 µg/kgKG, anschließend 0,15 µg/kgKG/min) wurden an 100 Patienten mit einem akuten NSTEMI in zwei Studienarmen zu je 50 Patienten untersucht. Die Hemmung der Thrombozytenaggregation wurde bei allen Studienpatienten mittels optischer und Impedanzaggregometrie zu den Zeitpunkten der Aufnahme, des Herzkatheters und am darauf

folgenden Tag festgehalten. Kardiales Troponin T wurde für 4 Tage seriell bestimmt, zur Überwachung eventueller Blutungskomplikationen wurde der Hb-Verlauf registriert. Um das Eintreten eines MACE in der Folge zu erfassen, wurde 319 Tage nach Studieneinschluss ein telefonisches follow-up durchgeführt. Statistische Berechnungen erfolgten mit „MedCalc Software Version 9.3.6.0“ (MedCalc Software, Mariakerke, Belgien), für die beiden Aggregometrieverfahren wurde ein 560-CA Lumi-Aggregometer mit der Software „Aggrolink“ (Chrono-Log Corp., Havertown, Pennsylvania, USA) verwendet.

Es fanden sich keine Abweichungen hinsichtlich der Basischarakteristika Alter, Geschlecht, kardiale Familienanamnese, Nikotinanamnese, Diabetes mellitus oder Infarkttyp zwischen den beiden Studienarmen. Ebenso waren keine signifikanten Unterschiede in den Routinelaborwerten zu sehen.

Unter der zusätzliche Tirofibantherapie zeigten sich in unseren Daten signifikant niedrigere Werte sowohl für das maximal gemessene ($4,01 \pm 6,37$ ng/ml vs. $1,72 \pm 2,33$ ng/ml $p = 0,0189$), als auch das kardiale Troponin T 24 Stunden nach Myokardinfarkt ($3,26 \pm 5,98$ ng/ml vs. $1,30 \pm 2,26$ ng/ml, $p = 0,0407$). Zudem war der postinterventionelle cTNT-Verlauf in der Tirofiban-Gruppe niedriger und der Einfluss der zugeteilten Therapie darauf ist als signifikant anzusehen ($p = 0,0352$, ANOVA). Aus früheren Untersuchungen ist in diesem Zusammenhang bekannt, dass sich sowohl für erniedrigte einmalig gemessene cTNT-Werte, als auch für einen niedrigeren cTNT-Verlauf Korrelationen mit einer größeren Ejektionsfraktion und einer besseren LV-Funktion nachweisen lassen. Für den 96 Stunden cTNT-Wert, welcher als Surrogatmarker für die Größe der Infarktnarbe im Myokard gilt, fanden wir in der Tirofiban-Gruppe eine Tendenz zu einem niedrigeren Wert, allerdings war diese nicht signifikant ($1,75 \pm 2,96$ ng/ml vs. $1,13 \pm 1,35$ ng/ml, $p = 0,2152$).

Untersuchungen zur Thrombozytenaggregation zum Zeitpunkt des Herzkatheters waren in früheren Studien nicht erfolgt. Aus den vorliegenden Daten lässt sich nun die Schlussfolgerung ziehen, dass Patienten, welche nur mit ASS und Clopidogrel vorbehandelt werden, zum Zeitpunkt des Herzkatheters über keine adäquate Thrombozytenaggregationshemmung verfügen (69 % vs. 4 % Clopidogrel non-responder, $p < 0,001$). Diese Resistenz gegenüber Clopidogrel hängt entweder mit einer zu kurzen Zeitspanne zwischen Medikamentenapplikation und Herzkatheter, mit einer zu geringen Initialdosis oder mit einer Kombination beider Aspekte zusammen. In dieser Untersuchung waren zu Beginn der PCI nur die Plättchen der zusätzlich mit Tirofiban vorbehandelten Patienten ausreichend gehemmt. Für diesen Effekt zeigte sich eine signifikante Korrelation mit der Zuteilung zur Tirofiban-

Gruppe ($p < 0,001$, ANOVA). Blutungskomplikationen traten unter Tirofibantherapie nicht signifikant häufiger auf.

Trotz der erniedrigten cTNT-Werte und der adäquaten Plättchenhemmung zum Zeitpunkt der invasiven Therapie fanden sich im Langzeitverlauf keine Vorteile für die Tirofiban-Gruppe. Das Auftreten eines MACE wurde im Rahmen des follow-ups gleich häufig in beiden Studienarmen beobachtet. Der Nachweis eines günstigen Einflusses einer Tirofiban-Vorbehandlung steht folglich noch aus und sollte in weiteren Untersuchungen mit größeren Patientenkollektiven erfolgen.