

Marc Dominik Schmittner
Dr. med.

„Untersuchungen von Thrombozytenfunktion und plasmatischen Gerinnungskorrelaten bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt unter der thrombolytischen Therapie von Reteplase und Alteplase zur Früherkennung von Reokklusionen“

Geboren am 27.02.1973 in Karlsruhe
Reifeprüfung am 20.05.1992 in Stutensee
Studienfach der Fachrichtung Medizin vom WS 1992 bis SS 1999
Physikum am 29.03.1995
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Schwetzingen und Glarus (Schweiz)
Staatsexamen am 19.10.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Ch. Bode

Im Rahmen der internationalen, randomisierten Multi-Center- Studie GUSTO III (The Global Use Of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries Project) wurden in der Zeit vom 13. Oktober 1995 bis zum 13. Januar 1997 insgesamt 15.059 Patienten mit akutem Myokardinfarkt in 807 Krankenhäusern in 20 Ländern in diese Studie eingeschlossen. Ziel der Studie war es, die beiden Plasminogenaktivatoren Reteplase (r-PA) und Alteplase (rt-PA) hinsichtlich der Mortalität miteinander zu vergleichen. Hierzu wurden die Patienten bei Einschluß in die Studie einem der beiden Therapieregimen im Verhältnis 2:1 randomisiert. 10.138 Patienten erhielten Reteplase in einer Dosierung von 10 + 10 U als intravenöse Doppelbolusinjektion mit einem halbstündigen Abstand. Die andere Gruppe von 4.921 Patienten erhielt Alteplase in einer Dosierung von 15 mg als intravenöse Bolusinjektion, gefolgt von einer Infusion 0,75 mg/kg über 30 min und weiteren 0,50 mg/kg über 60 min als Infusion. Die Menge an Alteplase war insgesamt auf 100 mg pro Patient beschränkt.

Im Rahmen dieser Studie wurden an der Medizinischen Klinik der Universität Heidelberg 26 Patienten mit akutem Myokardinfarkt behandelt und hinsichtlich verschiedener Parameter beobachtet. Vor Applikation des Thrombolytikums sowie eine, zwei und zwölf Stunden nach Beginn der Thrombolyse wurde Blut über eine periphere Armvene entnommen und analysiert. Neben den klassischen Verlaufsparemtern eines akuten Myokardinfarktes richtete sich unser Augenmerk auf zwei Vorgänge unter thrombolytischer Therapie:

1. Veränderungen an dem Aktivierungsgrad von Thrombozyten wurden über eine Thrombozytenaggregationsmessung bestimmt. Ergänzt wurde diese Methode durch flußzytometrische Untersuchungen (FACS) des aktivierten GP IIb/IIIa und von P-Selektin auf der Thrombozytenoberfläche. Als plasmatische Indikatoren einer Plättchenaktivierung diente die Messung von β -Thromboglobulin (β -TG), Plättchenfaktor 4 (PF4) sowie von löslichem P-Selektin mittels ELISA.
2. Die unterschiedlichen molekularen Eigenschaften der beiden Plasminogenaktivatoren spiegelten sich im Verbrauch von plasmatischen Fibrinogen wieder. ELISA-Bestimmungen von Thrombin-Antithrombin-III-Komplex (TAT) und der Prothrombinfragmente (F 1+2), als Parameter der Thrombingenerierung, vervollständigten die Untersuchungen.

Die Patienten wurden bezüglich zweier Kriterien unterteilt. Einmal wurden sie hinsichtlich des verwendeten Plasminogenaktivators und das andere Mal nach dem klinischen Verlauf in den ersten 48 Stunden nach Lysebeginn betrachtet.

In der Plättchenaggregation und beim Nachweis der aktivierten GP IIb/IIIa – Rezeptoren auf Thrombozyten kam es nach einem Abfall der Werte in den ersten beiden Stunden zu einem Wiederanstieg auf Ausgangsniveau nach 12 Stunden.

Unter der Therapie mit Reteplase kam es im Gegensatz zu Alteplase zu einem vermehrten Fibrinogenverbrauch. Die Ursache hierfür liegt in der geringeren Fibrinaffinität dieses Moleküls. Gleichzeitig waren die Parameter einer erhöhten Thrombingenerierung (Prothrombinfragmente F1+2 und TAT) unter diesem Thrombolytikum erhöht. In der Aggregationsmessung und beim Nachweis aktivierter GP IIb/IIIa – Rezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche lagen die Werte unter der Therapie mit Reteplase niedriger als unter Alteplase. Als Ursache hierfür wird die größere Menge an anfallenden aggregationshemmenden Fibrin(ogen)spaltprodukten bei der Therapie mit Reteplase angesehen. Ein Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen bezüglich vermehrter thromboembolischer Komplikationen konnte nicht festgestellt werden. Aufgrund der erhöhten Thrombinspiegel erscheint eine adjuvante antithrombotische Begleittherapie sinnvoll.

Bei Patienten mit Reokklusion oder wiederkehrender Infarktsymptomatik in den ersten 48 Stunden waren bereits zu Beginn der Lysetherapie die Werte in der Thrombozytenaggregation bezüglich der Vergleichsgruppe mit bledem Verlauf signifikant erhöht. Diese Erhöhung blieb auch während der Abnahme der Meßwerte unter thrombolytischer Therapie in den ersten beiden Stunden signifikant. Mit einer Sensitivität von 88% und einer Spezifität von 83% zeigte die Thrombozytenaggregation nach zwei Stunden einen Wiederverschluß oder eine unvollständige Eröffnung des Infarktgefäßes an.

Patienten mit überdurchschnittlich erhöhten Werten in der Thrombozytenaggregation haben ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiale Komplikationen und sollten daher einer intensiveren Therapie zugeführt werden.

Die Thrombozytenaggregation kann somit eine wichtige Entscheidungshilfe hinsichtlich eines frühen Reverschlusses darstellen und sollten mit in die Überlegungen für eine Ausweitung der Therapiemaßnahmen einbezogen werden.