

Benedikt Kohler
Dr. med.

Untersuchungen zur Thrombozytenfunktion und Thrombinaktivität als prädiktive Marker der Reokklusion unter thrombolytischer Therapie des akuten Myokardinfarkts mit Reteplase oder Alteplase

Geboren am 20.10.1966 in Heidelberg
Reifeprüfung am 10.06.1986 in Sandhausen
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1988/89 bis WS 1994/95
Physikum am 25.08.1990 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 10.04.1995 an der Universität Heidelberg

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

In einer internationalen, randomisierten, multizentrischen Studie (RAPID I) zur Dosisfindung des Plasminogenaktivators Reteplase wurden insgesamt 606 Patienten mit akutem Myokardinfarkt eingeschlossen, davon 59 in der Abteilung Innere Medizin III (Kardiologie) der Universität Heidelberg. Vor Beginn der Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission vor.

Die untersuchten Dosisgruppen waren:

- 1.: Alteplase 100 mg i.v. über 3h; 10 mg Bolus, gefolgt von 50 mg in der ersten Stunde und je 20 mg in der zweiten und dritten Stunde (15 Patienten)
- 2.: 10+10 MU Reteplase Doppelbolus, 10 MU im Abstand von 30min. (14 Patienten)
- 3.: 10+5 MU Reteplase Doppelbolus, beginnend mit 10 MU und gefolgt von 5 MU nach 30min. (15 Patienten)
- 4.: 15 MU Reteplase Einfachbolus (15 Patienten).

Gemäß Studienprotokoll wurde 90 Minuten nach Therapiebeginn eine Koronarangiographie zur Bestimmung der Offenheitsrate durchgeführt. Eine zweite Koronarangiographie (follow-up) wurde 10- 14 Tage nach der Therapie durchgeführt. Im Zentrum Heidelberg wurde zusätzlich die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation und die Plasmamarker Thrombin-Antithrombin III-Komplex (TAT) sowie das Prothrombinfragment F1+2 zu den Zeitpunkten 0h, 1h, 2h und 12h bestimmt. Ein Nebenkriterium der Untersuchung war die Blutungshäufigkeit und das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen.

Bezüglich der Offenheitsrate war die Gabe von 10+10 MU Reteplase den anderen geprüften Dosierungen in Bezug auf Geschwindigkeit und Vollständigkeit der Perfusion signifikant überlegen. Dies zeigte sich in der Gesamtstudiengruppe und im Zentrum Heidelberg. Während des Klinikaufenthaltes kam es in der 10+10 MU Reteplase-Gruppe, verglichen mit der Alteplasetherapie, zu weniger schwerwiegenden Blutungen. Aufgrund der geringeren Fibrinspezifität der Reteplase zeigte sich ein gegenüber der Alteplase signifikant höherer Fibrinogenabfall, der jedoch keinen Einfluß auf die Sicherheit der Anwendung oder die Blutungshäufigkeit hatte.

Auffällig waren zwei lebensbedrohliche Blutungen in der Alteplasegruppe, die beide operativ saniert werden mußten. Eine intrakranielle Blutung blieb ohne dauerhafte Schädigung des betroffenen Patienten.

Bezüglich der Reokklusionsrate bestand kein Unterschied zwischen den Dosierungsgruppen. Patienten mit dem Ereignis Reokklusion/ Reinfarkt hatten nach 10-14 Tagen eine signifikant schlechtere LV-Funktion als Patienten mit permanent offenem Koronargefäß. Patienten mit Reokklusion/ Reinfarkt zeigten darüberhinaus gegenüber Patienten mit einem permanent offenem infarktbezogenen Koronargefäß eine im Trend gesteigerte Thrombozytenaggregabilität unter der Therapie und eine erhöhte Thrombinkonzentration- und Generierung nach Therapieende. Die Thrombinmarker TAT und F1+2-Fragment sowie die Thrombozytenaggregation scheinen als prädiktive Marker weiterer ischämischer Ereignisse vielversprechend zu sein. Die Dosierungen 100mg Alteplase und 10+10 MU Reteplase zeigen eine gegenüber den beiden anderen Reteplaseregimen geringere Thrombozytenhyperaggregabilität nach Ende der thrombolytischen Therapie. Damit scheint die paradoxe prokoagulatorische Eigenschaft der Thrombolytika bei den Regimen Alteplase und 10+10 MU Reteplase weniger ausgeprägt zu sein. Der 10+10 MU Reteplase-Doppelbolus zeigt sich in Bezug Sicherheit der Alteplasetherapie überlegen. Die Wirksamkeit hinsichtlich einer stärkeren Mortalitätssenkung gegenüber dem Alteplaseregime konnte durch die vorliegende Untersuchung aufgrund des Studiendesigns nicht gezeigt werden und bedarf größerer Studien.

Der Versuch eines Nachweises von myokardspezifischer mRNA oder mRNA-Fragmenten blieb bei Patienten mit einer erfolgreichen thrombolytischen Therapie erfolglos. Die grundsätzliche Nachweisbarkeit konnte anhand des Nachweises der cTNI-mRNA aus einer Myokardbiopsie gezeigt werden. Der Nachweis eines mRNA-Fragmentes in einem experimentellen Modell war nach einer Minute Inkubation in Vollblut ohne RNAsen-Hemmung noch möglich. Die Durchführbarkeit einer solchen Methode ist abhängig von der Leistungsfähigkeit der Reinigungssysteme, die mRNA aus Vollblut isolieren, und von der Entnahmestelle des Blutes sowie der Möglichkeit RNase-Inhibitoren zu applizieren. Findet eine Abnahme nahe am Herzen statt, ist die ungeschützte Expositionszeit der mRNA kurz und es erhöht sich die Wahrscheinlichkeit mRNA-Fragmente nachzuweisen. In weiteren Untersuchungen sollte diese Möglichkeit dieser äußerst sensitiven und spezifischen Methode eines Ischämienachweises überprüft werden.