

Zwischenbericht CiCAD

Sehr geehrte Damen und Herren!

Wien am 3.5.2013

Kurzbeschreibung des Projektes “Circadian Variation of Platelet Activation Besides Dual Antiplatelet Therapy in Patients with CAD (CiCAD).” Bei der CiCAD Studie handelt es sich um eine prospektive, unizentrische Studie zur Erfassung der Plättchenfunktion über 24 Stunden bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung unter dualer Antiplättchentherapie.

Rechtfertigung: Speziell in den Morgenstunden besteht eine erhöhte Plättchenaktivität mit einer erhöhten Rate an Herzinfarkten, Schlaganfällen und plötzlichem Herztod. Für Aspirin konnte kürzlich gezeigt werden, dass es im Tagesverlauf zu einer starken Zunahme der Plättchenaktivierbarkeit kommt. Bezüglich der zirkadianen Variation der ADP-abhängigen Plättchenaggregation unter dualer Antiplättchentherapie gibt es kaum Informationen. Aufgrund vorliegender Daten kann man nur mutmaßen, dass 24 Stunden nach letzter Einnahme eine schlechtere Wirkung vorliegt als etwa 2-6 Stunden nach Einnahme einer Clopidogrel Erhaltungsdosis. Ob diese vermuteten Unterschiede tatsächlich nachweisbar sind und ob diese klinisch relevant sein könnten werden wir anhand der vorliegenden Studie zu beantworten versuchen. Sollte tatsächlich eine zirkadiane Variabilität der ADP Blockade bestehen hätte dies mehrere sehr wichtige Konsequenzen: Man sollte die Plättchenfunktionstestung zu einem genauem Zeitpunkt durchführen und/oder sollte die Dosierungsintervalle von Clopidogrel verändern um so die größtmögliche Wirkung dann zu erzielen wenn diese auch benötigt wird.

Zielsetzung: Wir vermuten, dass auf Grund der kurzen Plasmahalbwertszeit des aktiven Clopidogrelmetaboliten und durch den Knochenmarksumsatz mit Bildung neuer Plättchen (oder auf Grund von Thrombin aktivierten P2Y₁₂ Rezeptoren) es zu einer zirkadianen Änderung der P2Y₁₂ Blockade kommt. Das primäre Ziel der Studie ist die Beurteilung der zirkadianen Variation der Plättchenaggregation/funktionstests bei Patienten mit KHK unter dualer Antiplättchentherapie. Weiters untersuchen wir die Frage ob typische Plättchenaktivierungsmarker (die auf der Plättchenoberfläche lokalisiert und/oder löslich sind) und ihre möglichen zirkadianen Veränderungen die Plättchenfunktions Untersuchungen beeinflussen. Betreffend der Plättchenaktivierungsmarker untersuchen wir ebenfalls, ob eine zirkadiane Veränderung unter dualer Antiplättchentherapie, nachweisbar ist. Zusätzlich werden wir überprüfen ob das Verhältnis zugunsten der jüngeren, aktiveren Plättchen (Retikulozyten) in den Morgenstunden erhöht ist und sich daher mit unter die Plättchenhyperreaktivität in dieser Zeit erklären lässt.

Wir werden weiters die entsprechenden Kortisol und Glucose Konzentrationen, welche eventuell die Neubildung an Retikulozyten erklären, auswerten. Die Studienpopulation besteht aus Patienten mit ST Hebungsinfarkt (STEMI) und Nicht ST- Hebungsinfarkt welche an der 3.Medizinischen Abteilung des Wilhelminenspitals aufgenommen werden und keine Kontraindikationen für duale Antiplättchentherapie aufweisen.

Erreichte Ziele: Aufgrund unvorhergesehener personeller Veränderung sowie einer einmaligen Beanstandung seitens der Ethikkommission der Stadt Wien kam es zu einer kurzfristigen Verzögerung des Projektes und dessen Initiierung. Im Sommer/Herbst 2011 konnte schließlich ein positives Votum erlangt werden und im Anschluss daran wurde mit den letzten Vorbereitungen begonnen.

Dennoch haben wir bereits wie geplant mit der Anmietung nicht verfügbarer Geräte begonnen. Bei technischen Geräten die an unserem Zentrum neu zur Anwendung gelangen wurden bereits Vorversuchsserien zur Standardisierung und Anwendbarkeit der Methodik begonnen. Somit können wir berichten, dass für das VASP-Phosphorylierungs-Assay sowie für das Multiplate Testgerät nun ausreichend viele Testreihen durchgeführt wurden. Wiederholbarkeits und Variabilitätskoeffizienten wurden bestimmt. Es waren weiters zahlreiche Testprobanden notwendig um insbesondere die Durchflußzytometrie-Messungen zu etablieren, dies hat mehrere Monate in Anspruch genommen. Notwendig wurden diese Maßnahmen dadurch, da in dem für uns benötigten Umfang und mit dieser Fragestellung, kein etabliertes Protokoll vorhanden war.

Die weiteren zur Anwendung gelangenden Systeme sind entweder bereits seitens des Herstellers (Accumetrics) ausreichend standardisiert, oder sind innerhalb des Routinebetriebes im Bereich des Zentrallabors bereits standardisiert.

Seit dem Abschluss der Voruntersuchungen im April 2013 wurden drei Patienten eingeschlossen und mit den nächsten Patienten ist kontinuierlich zu rechnen.

Sobald erste Ergebnisse vorliegen werden diese als Abstracts bei nationalen und internationalen Meetings unter Nennung des Österreichischen Herzfonds als unabhängigen Sponsor publiziert werden. Die ersten Ergebnisse werden frühestens Ende 2013 zu erwarten sein, da eine Zwischenauswertung aus statistischen Gründen nicht sinnvoll ist.

Wir bedanken uns für die freundliche Unterstützung des Projektes und verbleiben,

Hochachtungsvoll,

Ass. Dr. Matthias Freynhofer

Dr. Susanne Gruber