



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Nachweis des thrombozytenhemmenden Effektes eines HMG-Koenzym A-Reduktase-Inhibitors mittels durchflußzytometrischer Methoden**

Autor: Norman Rüdiger Mayer  
Einrichtung: I. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. J. Harenberg

Die Aktivierung von Thrombozyten wird als kritischer Faktor in der Pathogenese der Atherosklerose und der KHK postuliert. Bei Patienten mit Hypercholesterinämie, welche als eigenständiger Risikofaktor für oben genannte Erkrankungen gilt, wurde ebenfalls eine erhöhte Thrombozytenaktivität festgestellt. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Auswirkungen des HMG-CoA-Reduktase-hemmstoffes Fluvastatin auf die Thrombozytenaktivität, bestimmt durch ADP- und Collagen-induzierte Thrombozytenaggregation und die Thrombozytenoberflächenexpression der Glykoproteine CD62 und CD63 zu untersuchen. Ebenfalls sollten Veränderungen der Lipidspiegel und der Sicherheitsparameter verifiziert werden.

In der I. Medizinischen Klinik des Klinikums Mannheim wurden in den Jahren 1994 und 1995 insgesamt 34 Patienten in einer doppelblinden, prospektiven und placebokontrollierten Studie eingeschlossen. Nach einer vierwöchigen einfachblinden Beobachtungsphase zur Überprüfung von Einschluss- und Ausschlusskriterien, in welcher alle Patienten ein Placebo erhielten, wurden insgesamt 23 Patienten in die zweite, doppelblinde Studienphase aufgenommen. Zwei Patienten der Placebokontrollgruppe brachen die Studie ab, ein Patient wurde nachträglich wegen einer nach Studienende diagnostizierten Hypercalcämie aus der Auswertung ausgeschlossen. Jeweils zehn Patienten in der Fluvastatingruppe und in der Placebokontrollgruppe beendeten die Beobachtung.

Die Behandlung mit Fluvastatin (80mg/d) reduzierte die Werte Gesamtcholesterin um 20% und LDL-Cholesterin um 29% signifikant. Die Thrombozytenaggregation zeigte keine signifikanten Veränderung unter Therapie mit Fluvastatin. Die Thrombozytenaktivitätsmarker, gemessen ex-vivo in Vollblut mittels Durchflußzytometrie, zeigten einen signifikanten Rückgang um 21% (CD62) und 17% (CD63). In der Placebo-Kontrollgruppe konnten weder bezüglich einer Lipidsenkung noch bezüglich der Aktivitätsmarker signifikante Veränderungen nachgewiesen werden.

Die Fluvastatin-Behandlungsgruppe zeigte einen signifikanten Anstieg der Sicherheitslaborparameter GGT, GPT und AP. Die Placebo-Kontrollgruppe zeigte keine signifikanten Veränderungen.

Eine Medikation mit Fluvastatin über acht Wochen zeigte einen signifikanten Rückgang der Thrombozytenaktivität. Eine Korrelation zwischen der Lipidsenkung und der Reduktion der Aktivitätsmarker konnte nicht nachgewiesen werden. Anhand der vorliegenden Daten läßt sich eine direkte Wirkung des Fluvastatins auf die Thrombozytenaktivität postulieren.