



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

**Untersuchungen zur Wirkung verschiedener Thrombininhibitoren
und GP IIb/IIIa Antagonisten in einem experimentellen humanen
Thrombosemodell**

Autor: Kaweh Zokai
Institut / Klinik: IV. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. J. Harenberg

Diese Arbeit stellt im Gegensatz zu bisher durchgeführten Studien ein experimentelles Thrombosemodell mit humanem Vollblut vor, das versucht, in Gegenwart von physiologischen Kalziumkonzentrationen und allen blutgerinnungsrelevanten Faktoren die Wirksamkeit direkter und indirekter Thrombininhibitoren sowie nieder- und hochmolekularer GP IIb/IIIa Antagonisten und die Interaktion zur Klärung der Frage einer möglichen potenzierenden Wirkung beider Substanzgruppen *in vitro* zu quantifizieren.

Das Blut gesunder Probanden – ohne Zusatz antithrombotischer Substanzen und ohne Oberarmstauung entnommen – wird bei 37°C mit unterschiedlichen Antikoagulanzen versetzt. Nach 30 minütiger Inkubation und Abstopfung der Blutgerinnung mit einem Hemmkocktail wird das gewonnene Plasma der Proben mithilfe von ELSIAs auf während der Gerinnung entstandene Parameter untersucht: gemessenen Thrombin-Antithrombin III (TAT) Komplexe spiegeln eine abgelaufene Thrombinbildung wieder, der Plättchenfaktor 4 (PF4) eine stattgehabte Plättchenaktivierung. Es läuft eine Positiv-Kontrolle mit 0,9%iger NaCl-Lösung und eine Negativ-Kontrolle mit einem gerinnungshemmenden Kocktail mit. Zudem stehen zur Beurteilung der antithrombotischen Wirksamkeit Daten einer makroskopisch sichtbaren Blutkoagelbildung zur Verfügung, die nach 20 minütiger Inkubation anhand einer subjektiven Einteilungsskala erstellt wurden: Hier zeigte sich, dass es unter sehr niedrigen Konzentrationen der GP IIb/IIIa Antagonisten (0,001 µg/ml) zu keiner Blutkuchenbildung mit anschließender Retraktion von der Plastikgefäßwand kam. Bei Thrombininhibitoren in vergleichbaren Konzentrationen war durchaus eine Blutkuchenbildung mit Retraktion von der Plastikgefäßwand zu beobachten. Dies bestätigt die zentrale Rolle der GP IIb/IIIa Rezeptoren bezüglich der fibrin(ogen)induzierten und durch kontraktile Strukturen der Thrombozyten verstärkten thrombusorganisatorischen und thrombus-stabilisierenden Vorgänge vermittelt über thrombusinterne Zugkräfte. Alle Antikoagulanzen zeigten in dem vorliegenden Thrombosemodell eine reproduzierbare Hemmung der PF4 und TAT-Konzentrationen, wobei sich innerhalb der indirekten Thrombininhibitoren eine hohe Anti-Xa/Anti-IIa Ratio als äußerst günstig erwies. Unter den direkten Thrombininhibitoren zeigte sich allein Me- lagatran in klinisch relevanten Dosen (0.03 bis 0.3 µg/ml) bezüglich der Senkung der TAT- und PF4-Levels effektiver als unfraktioniertes Heparin. Die GP IIb/IIIa Antagonisten ließen nicht nur eine effektive Plättchenfunktionshemmung erkennen, sondern wiesen auch v.a. in äußerst hohen Konzentrationen eine Hemmung der Thrombingeneration auf: Zwischen Molekulargewicht und Thrombinbildungshemmung herrscht eine umgekehrt proportionale Beziehung: Abciximab < Eptifibatid < Tirofiban. Von klinischer Relevanz sind die Ergebnisse der Kombinationstestungen von direkten bzw. indirekten Thrombininhibitoren mit hoch- bzw. niedermolekularen GP IIb/IIIa Inhibitoren: In Hinblick auf die Reduzierung der TAT- bzw. PF4-Werte zeigte sich keine synergistische Wirkung beider Substanzgruppen. Jedoch kam es hierbei v.a. bei niedrigen Konzentrationen der Thrombininhibitoren zu einer deutlichen Plättchenaktivierung zu sehen an einer paradoxen PF4-Freisetzung, die unter GP IIb/IIIa Inhibitoren alleine nicht auftrat. Dies deckt sich mit Beschreibungen, dass niedrige Heparin/Hirudin Konzentrationen in Kombination mit therapeutischen Dosen von GP IIb/IIIa Antagonisten zu einer paradoxen Gerinnungsaktivierung führen können. Als Schlußfolgerung läßt sich konstatieren, dass dieses Phänomen für aufgetretene Gefäßverschlüsse unter einer Kombinationstherapie mit diesen Substanzen z.B. bei instabiler Angina eine plausible Erklärung wäre, dass eine Kombination aus Thrombininhibitoren und GP IIb/IIIa Antagonisten keinen synergistischen Effekt auf die Blutgerinnungshemmung hat, auch wenn dies theoretisch erklärbar wäre und dass eine hohe Anti-Xa/Anti-IIa Ratio für eine effiziente Thrombinbildungshemmung von Vorteil ist.