

Natascha Paterna
Dr. med.

Therapie der instabilen Angina pectoris mit verschiedenen Thrombinantagonisten und einem Thrombozytenaggregationshemmer (Experimente in vivo und in vitro)

Geboren am 28.07.1970 in Hamburg
Reifeprüfung am 22.05.1998
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1991/92 bis WS 1997/98
Physikum am 02.09.1993 an der Universität Hamburg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Mannheim
Staatsexamen am 14.05.1998 an der Universität Heidelberg/Mannheim

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

Die vorliegende Arbeit stellt den Verlauf und die Ergebnisse zweier Dosisfindungsstudien mit antithrombotischen Medikamenten bei Patienten mit stabiler bzw. instabiler Angina pectoris dar. Weiterhin wurden anhand zellbiologischer Untersuchungen antithrombotisch wirkende Medikamente überprüft und verglichen.

In der ersten Studie wurden Patienten mit stabiler Angina pectoris mit dem GP IIb/IIIa-Inhibitor Fradafiban gegen eine Placebo-Gruppe behandelt. Untersucht werden sollte die Wirksamkeit des Thrombozytenaggregationshemmers in Hinblick auf die Restenoserate nach PTCA bei Berücksichtigung klinischer Beschwerden sowie möglicher Blutungs-komplikationen. Mittels der Aggregometrie konnte die stark aggregationshemmende Wirkung des Fradafibans auf die Thrombozyten (um die 90%) bereits nach vier Therapiestunden gezeigt werden. Nennenswerte Blutungskomplikationen traten nicht auf. Die klinischen Ergebnisse der Fradafiban-Studie bezüglich der Restenoserate liegen noch nicht vor.

In der zweiten hier dargestellten Multicenterstudie wurden Männer mit instabiler Angina pectoris eingeschlossen. Es fand eine dreitägige Stabilisierungsphase PEG-Hirudin versus Heparin statt. Es schloß sich eine Koronarangiographie und, falls indiziert, eine Intervention an.

Es konnte kein signifikanter Unterschied in Hinblick auf Stabilisierbarkeit, Komplikationsrate und Nebenwirkungen zwischen PEG-Hirudin und Heparin festgestellt werden. Der Einsatz von PEG-Hirudin als antithrombotisches Medikament bietet der Therapie mit Heparin gegenüber jedoch einige -zumindest theoretische- Vorteile. Hirudin, als direkter Thrombinantagonist, ist im Gegensatz zu Heparin auch bei bestehendem AT III-Mangel wirksam. Eine gesicherte Indikation wird heute bei Patienten mit heparininduzierter Thrombozytopenie gesehen.

Der experimentelle Teil der vorliegenden Arbeit mit Hep G2-Zellen zeigte die eindeutig hemmende Wirkung der Thrombinantagonisten wie Hirudin und Heparin auf die thrombininduzierte PAI-1-Sekretion als potentiellen zusätzlichen antikoagulatorischen Mechanismus. Eine komplette Hemmung wurde bei achtfach molarem Überschuß von PEG-Hirudin bzw. r-Hirudin bezogen auf das verwendete Thrombin beobachtet. Äquimolare Mengen unfraktionierten Heparins und AT III konnten ebenfalls die vollständige Hemmung erbringen. Damit zeigt sich auch experimentell eine Äquivalenz beider Substanzen.