



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

**Einfluss rekombinanter GP IIb/IIIa-Antagonisten auf die
Thrombozytenaktivierung und Thrombinbildung**

Autor: Angelika Charlotte Maria Hüniger
Institut / Klinik: IV. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. J. Harenberg

Glykoprotein (GP) IIb/IIIa-Antagonisten werden seit Jahren mit Erfolg vor allem zur Behandlung des akuten Koronarsyndroms und zur Hemmung der Thrombozytenaggregation bei perkutanen transluminalen Koronarangioplastien eingesetzt. Sie führen bei diesen Indikationen zu einer Senkung der Mortalität und der myokardialen Infarkte und zu einem verminderten Bedarf an notfallmäßigen Revaskularisationen. Doch der Einsatz der GP IIb/IIIa-Antagonisten führt gelegentlich zu einer akuten Thrombozytopenie mit Blutungen oder thromboembolischen Komplikationen. Daraus ergibt sich der Bedarf an neuen, rekombinanten GP IIb/IIIa-Rezeptor-Blockern.

In dieser Arbeit wurden 14 rekombinante GP IIb/IIIa-Antagonisten auf ihre Wirkung bezüglich der Thrombozytenaktivierung anhand der Freisetzung von Plättchenfaktor 4 (PF 4) und der Thrombinbildung mit der Generierung von Thrombin-Antithrombin-Komplexen (TAT) im gerinnenden Vollblut untersucht. Gearbeitet wurde mit dem humanen Thrombosemodell, bei dem die Antikoagulanzen zu frisch entnommenem Blut gesunder Probanden hinzu gegeben werden. Die Konzentration des freigesetzten PF 4 und der gebildeten TATs wurde mithilfe Enzyme linked immunosorbent assays (ELISA) bestimmt.

Anhand der Ergebnisse ließen sich die GP IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten in zwei Gruppen einteilen: Sieben Rezeptor-Blocker zeigten eine Dosisabhängigkeit auf Freisetzung von PF 4 und Generierung von TAT. Bei ihnen wären bei klinischer Anwendung weder verstärkte Blutungen noch thromboembolische Komplikationen zu erwarten. Die zweite Gruppe besteht aus fünf GP IIb/IIIa-Antagonisten. Hier kam es in den höheren Plasmakonzentrationen zu einer Steigerung sowohl der Thrombozytenaktivierung ($p=0,0062$) als auch der Thrombinbildung ($p=0,0012$). Damit wäre bei diesen GP IIb/IIIa-Antagonisten in der Klinik mit Nebenwirkungen wie Thrombozytopenien und thromboembolischen Komplikationen zu rechnen. Die Kontrolle des Plazenta-Antikörpers und unspezifischer Immunglobuline zeigte, dass Antikörper nicht nur mit ihrem variablen Fab-Fragment sondern auch mit dem konstanten Fc-Teil an Rezeptoren binden können.

In der Kombination der rekombinanten GP IIb/IIIa-Antagonisten mit den Antikoagulanzen Heparin, Hirudin, Melagatran, Argatroban, Dalteparin, Fondaparinux und Idraparinux kam es mit den meisten GP IIb/IIIa-Blocker zu additiven Effekten auf die Hemmung der Thrombozytenaktivierung ($p=0,0008$) und Thrombinbildung ($p=0,0061$). Dabei zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der verschiedenen Antikoagulanzen. Die additiven Effekte der beiden Substanzgruppen auf die Thrombozytenaktivierung und Thrombinbildung könnten in der Klinik zu überschießenden antikoagulatorischen Effekten mit Blutungen führen. Dies könnte für das Screenen auf Wirkung und Nebenwirkung von Bedeutung sein.