

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Juni 2004 (03.06.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/046722 A3

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **G01N 33/68**, C07K 14/705
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/012531
- (22) Internationales Anmeldedatum:
10. November 2003 (10.11.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
102 53 525.6 16. November 2002 (16.11.2002) DE
103 16 059.0 8. April 2003 (08.04.2003) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **JOHANN WOLFGANG GOETHE-UNIVERSITÄT FRANKFURT AM MAIN** [DE/DE]; Senckenberganlage 31, 60325 Frankfurt am Main (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ZEIHER, Andreas, M.** [DE/DE]; Deutschherrnufer 47, 60594 Frankfurt am Main (DE). **HEESCHEN, Christopher** [DE/DE]; Woogstrasse 5, 60431 Frankfurt am Main (DE). **DIMMELER, Stefanie** [DE/DE]; Deutschherrnufer 47, 60594 Frankfurt am Main (DE).
- (74) Anwalt: **KRAUSS, Jan, B.**; Boehmert & Boehmert, Pettenkoferstrasse 20-22, 80336 München (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:**
— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen
- (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 26. August 2004
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SCD40L, PAPP-A AND PLACENTAL GROWTH FACTOR (PLGF) USED AS A BIOCHEMICAL MARKER COMBINATION IN CARDIOVASCULAR DISEASES

(54) Bezeichnung: SCD40L, PAPP-A UND PLAZENTALER-WACHSTUMSFAKTOR (PIGF) ALS BIOCHEMISCHE MARKERKOMBINATIONEN BEI KARDIOVASKULÄREN ERKRANKUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to novel markers of vascular inflammation and to combinations thereof that are used as diagnosis and prognosis tools in patients suffering from cardiovascular diseases. The markers also act as tools to facilitate the selection of active ingredients for treating diseases of this type and constitute the starting point for the treatment of cardiovascular diseases. The invention also relates to the creation of an individual risk profile of negative events, which are associated with the progression of arteriosclerosis.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Marker der vaskulären Entzündung und Kombinationen davon als Werkzeuge zur Diagnose und deren Prognose in Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen. Die Marker dienen weiterhin als Werkzeuge, die die Auswahl von Wirkstoffen zur Behandlung solcher Erkrankungen erleichtern und schliesslich als Ansatzpunkt für die Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen. Weiterhin betrifft die Erfindung die Erstellung eines individuellen Risikoprofils von negativen Vorgängen, die mit dem Fortschreiten der Arteriosklerose zusammenhängen.

WO 2004/046722 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/12531

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 G01N33/68 C07K14/705

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 G01N C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SCHONBECK UWE ET AL: "Soluble CD40L and cardiovascular risk in women" CIRCULATION, vol. 104, no. 19, 6 November 2001 (2001-11-06), pages 2266-2268, XP002273044 ISSN: 0009-7322 cited in the application abstract <div style="text-align: center; margin-top: 20px;">----- -/--</div>	1-21

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 June 2004

Date of mailing of the international search report

22. 06. 2004

Name and mailing address of the ISA
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

van der Kooij, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/12531

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>PENG DAO-QUAN ET AL: "Elevated soluble CD40 ligand is related to the endothelial adhesion molecules in patients with acute coronary syndrome" CLINICA CHIMICA ACTA, vol. 319, no. 1, 7 May 2002 (2002-05-07), pages 19-26, XP002273045 ISSN: 0009-8981 cited in the application the whole document</p>	1-21
X	<p>YAN JINCHUAN ET AL: "Clinical implications of increased expression of CD40L in patients with acute coronary syndromes" CHINESE MEDICAL JOURNAL (ENGLISH EDITION), vol. 115, no. 4, April 2002 (2002-04), pages 491-493, XP008028508 ISSN: 0366-6999 abstract</p>	1-21
X	<p>AUKRUST PAL ET AL: "Enhanced levels of soluble and membrane-bound CD40 ligand in patients with unstable angina: Possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes" CIRCULATION, vol. 100, no. 6, 10 August 1999 (1999-08-10), pages 614-620, XP002273046 ISSN: 0009-7322 cited in the application the whole document</p>	1-21
X	<p>HEESCHEN CHRISTOPHER ET AL: "CD40 ligand serum levels independently predicts outcome and effect of anti-platelet therapy in patients with unstable angina." CIRCULATION, vol. 106, no. 19 Supplement, 5 November 2002 (2002-11-05), page II.402, XP008028499 Abstracts from Scientific Sessions;Chicago, IL, USA; November 17-20, 2002 ISSN: 0009-7322 (ISSN print) abstract</p>	1-21

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/12531

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GARLICHES C D ET AL: "Patients with acute coronary syndromes express enhanced CD40 ligand/CD154 on platelets" HEART (LONDON), vol. 86, no. 6, December 2001 (2001-12), pages 649-655, XP008028515 ISSN: 1355-6037 abstract	1-21
Y	BAYES-GENIS ANTONIO ET AL: "Identification of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) as a new marker of acute coronary syndromes" JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, vol. 37, no. 2 Supplement A, February 2001 (2001-02), page 301A, XP008028486 50th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology;Orlando, Florida, USA; March 18-21, 2001 ISSN: 0735-1097 abstract	1-21
P,X	WO 03/040691 A (BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL) 15 May 2003 (2003-05-15) claims 1-29	1-21
P,X	VARO NEREA ET AL: "Soluble CD40L: risk prediction after acute coronary syndromes." CIRCULATION. UNITED STATES 2 SEP 2003, vol. 108, no. 9, 2 September 2003 (2003-09-02), pages 1049-1052, XP002273047 ISSN: 1524-4539 the whole document	1-21
A	WO 98/20155 A (NEW YORK SOCIETY FOR THE RUPTU) 14 May 1998 (1998-05-14) the whole document	1-21
X	WO 02/056015 A (BAYES-GENIS ANTONIO ; SCHWARTZ ROBERT S (US); HOLMES DAVID R (US); MAY) 18 July 2002 (2002-07-18) page 2, line 4 - line 10 page 5, line 7 - line 12 page 6, line 5 - line 9 page 10, line 25 - page 11, line 14 page 12, line 21 - page 13, line 19 claims 1-4,7-16	1-21

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/12531

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>BAYES-GENIS ANTONI ET AL: "Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes" NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 345, no. 14, 4 October 2001 (2001-10-04), pages 1022-1029, XP002909589 ISSN: 0028-4793 abstract page 1023, column 1, paragraph 6</p> <p>-----</p>	1-21
X	<p>KHOSRAVI JAVAD ET AL: "Pregnancy associated plasma protein-A: Ultrasensitive immunoassay and determination in coronary heart disease." CLINICAL BIOCHEMISTRY, vol. 35, no. 7, October 2002 (2002-10), pages 531-538, XP001188913 ISSN: 0009-9120 abstract page 532, column 1, paragraph 3 - column 2, paragraph 1 page 533, column 1, paragraph 3 - paragraph 5</p> <p>-----</p>	1-21
X	<p>DENKTAS A E ET AL: "PREGNANCY ASSOCIATED PLASMA PROTEIN-A LEVELS ARE ELEVATED IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA" EUROPEAN HEART JOURNAL, THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, XX, vol. 23, no. ABSTR SUPPL, 31 August 2002 (2002-08-31), page 466, XP008028493 ISSN: 0195-668X abstract</p> <p>-----</p>	1-21
X	<p>HAJEK P ET AL: "Pregnancy-associated plasma protein a (PAPP-A) in determination of unstable coronary plaque." EUROPEAN HEART JOURNAL, vol. 23, no. Abstract Supplement, 2002, page 293, XP008028492 & CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY; BERLIN, GERMANY; AUGUST 31-SEPTEMBER 04, 2002 ISSN: 0195-668X abstract</p> <p>-----</p>	1-21

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/12531

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>FUTTERMAN LAURIE G ET AL: "Novel markers in the acute coronary syndrome: BNP, IL-6, PAPP-A." AMERICAN JOURNAL OF CRITICAL CARE : AN OFFICIAL PUBLICATION, AMERICAN ASSOCIATION OF CRITICAL-CARE NURSES. MAR 2002, vol. 11, no. 2, March 2002 (2002-03), pages 168-172, XP008031012 ISSN: 1062-3264 page 170, column 1, paragraph 1 - paragraph 2</p>	1-21
A	<p>WO 01/56593 A (FLANDERS INTERUNIVERSITY INST ; CARMELIET PETER (BE); LEUVEN RES AND D) 9 August 2001 (2001-08-09) claims 1,4,5</p>	1-21
A	<p>MAGLIONE D ET AL: "RECOMBINANT PRODUCTION OF PIGF-1 AND ITS ACTIVITY IN ANIMAL MODELS" FARMACO, SOCIETA CHIMICA ITALIANA, PAVIA, IT, vol. 55, 2000, pages 165-167, XP001000056 ISSN: 0014-827X page 166, column 2, paragraph 3 - page 167, column 2, paragraph 2</p>	1-21
A	<p>LUTTUN A ET AL: "Revascularization of ischemic tissues by PIGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-Flt1" NATURE MEDICINE, NATURE PUBLISHING, CO, US, vol. 8, no. 8, August 2002 (2002-08), pages 831-840, XP002258708 ISSN: 1078-8956 the whole document</p>	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/12531

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

- 3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See the Supplemental Sheet

As a result of the prior review under PCT Rule 40.2(e), no additional fees are to be refunded.

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims 1-21 (in part)

Method for analysing samples in connection with acute cardiovascular diseases, comprising the following steps: (a) obtaining a sample; (b) determining the concentration of at least soluble CD40 ligand; (c) optionally determining the concentration of at least one other marker chosen from troponin T, MPO, NT-proBNP, VEGF, BNP and other inflammatory markers; and (d) comparing the results with reference values. Diagnostic kit comprising means for carrying out the said method.

2. Claims 1-21 (in part)

Method for analysing samples in connection with acute cardiovascular diseases, comprising the following steps: (a) obtaining a sample; (b) determining the concentration of at least PAPP-A; (c) optionally determining the concentration of at least one other marker chosen from troponin T, MPO, NT-proBNP, VEGF, BNP and other inflammatory markers; and (d) comparing the results with reference values. Diagnostic kit comprising means for carrying out the said method.

3. Claims 1-21 (in part)

Method for analysing samples in connection with acute cardiovascular diseases, comprising the following steps: (a) obtaining a sample; (b) determining the concentration of at least PIGF; (c) optionally determining the concentration of at least one other marker chosen from troponin T, MPO, NT-proBNP, VEGF, BNP and other inflammatory markers; and (d) comparing the results with reference values. Diagnostic kit comprising means for carrying out the said method.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/12531

Patent document cited in search report	A	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03040691	A	15-05-2003	WO 03040691 A2 US 2003152566 A1	15-05-2003 14-08-2003
WO 9820155	A	14-05-1998	CA 2271243 A1 WO 9820155 A1 US 6117642 A	14-05-1998 14-05-1998 12-09-2000
WO 02056015	A	18-07-2002	US 2002132278 A1 CA 2434512 A1 EP 1350109 A1 WO 02056015 A1 US 2003003521 A1	19-09-2002 18-07-2002 08-10-2003 18-07-2002 02-01-2003
WO 0156593	A	09-08-2001	AU 3024301 A AU 4643501 A WO 0156593 A2 WO 0157181 A2 EP 1253935 A2 JP 2003521522 T US 2003054995 A1	14-08-2001 14-08-2001 09-08-2001 09-08-2001 06-11-2002 15-07-2003 20-03-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/12531

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 G01N33/68 C07K14/705

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 G01N C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, PAJ, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	SCHONBECK UWE ET AL: "Soluble CD40L and cardiovascular risk in women" CIRCULATION, Bd. 104, Nr. 19, 6. November 2001 (2001-11-06), Seiten 2266-2268, XP002273044 ISSN: 0009-7322 in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung ----- -/--	1-21

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

I älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

I Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgelührt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benützung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

4. Juni 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

22.06.2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

van der Kooij, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/12531

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>PENG DAO-QUAN ET AL: "Elevated soluble CD40 ligand is related to the endothelial adhesion molecules in patients with acute coronary syndrome" CLINICA CHIMICA ACTA, Bd. 319, Nr. 1, 7. Mai 2002 (2002-05-07), Seiten 19-26, XP002273045 ISSN: 0009-8981 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument</p>	1-21
X	<p>YAN JINCHUAN ET AL: "Clinical implications of increased expression of CD40L in patients with acute coronary syndromes" CHINESE MEDICAL JOURNAL (ENGLISH EDITION), Bd. 115, Nr. 4, April 2002 (2002-04), Seiten 491-493, XP008028508 ISSN: 0366-6999 Zusammenfassung</p>	1-21
X	<p>AUKRUST PAL ET AL: "Enhanced levels of soluble and membrane-bound CD40 ligand in patients with unstable angina: Possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes" CIRCULATION, Bd. 100, Nr. 6, 10. August 1999 (1999-08-10), Seiten 614-620, XP002273046 ISSN: 0009-7322 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument</p>	1-21
X	<p>HEESCHEN CHRISTOPHER ET AL: "CD40 ligand serum levels independently predicts outcome and effect of anti-platelet therapy in patients with unstable angina." CIRCULATION, Bd. 106, Nr. 19 Supplement, 5. November 2002 (2002-11-05), Seite II.402, XP008028499 Abstracts from Scientific Sessions; Chicago, IL, USA; November 17-20, 2002 ISSN: 0009-7322 (ISSN print) Zusammenfassung</p>	1-21

-/--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/12531

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	GARLICHS C D ET AL: "Patients with acute coronary syndromes express enhanced CD40 ligand/CD154 on platelets" HEART (LONDON), Bd. 86, Nr. 6, Dezember 2001 (2001-12), Seiten 649-655, XP008028515 ISSN: 1355-6037 Zusammenfassung	1-21
Y	BAYES-GENIS ANTONIO ET AL: "Identification of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) as a new marker of acute coronary syndromes" JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, Bd. 37, Nr. 2 Supplement A, Februar 2001 (2001-02), Seite 301A, XP008028486 50th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology;Orlando, Florida, USA; March 18-21, 2001 ISSN: 0735-1097 Zusammenfassung	1-21
P,X	WO 03/040691 A (BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL) 15. Mai 2003 (2003-05-15) Ansprüche 1-29	1-21
P,X	VARO NEREA ET AL: "Soluble CD40L: risk prediction after acute coronary syndromes." CIRCULATION. UNITED STATES 2 SEP 2003, Bd. 108, Nr. 9, 2. September 2003 (2003-09-02), Seiten 1049-1052, XP002273047 ISSN: 1524-4539 das ganze Dokument	1-21
A	WO 98/20155 A (NEW YORK SOCIETY FOR THE RUPTU) 14. Mai 1998 (1998-05-14) das ganze Dokument	1-21
X	WO 02/056015 A (BAYES-GENIS ANTONIO ; SCHWARTZ ROBERT S (US); HOLMES DAVID R (US); MAY) 18. Juli 2002 (2002-07-18) Seite 2, Zeile 4 - Zeile 10 Seite 5, Zeile 7 - Zeile 12 Seite 6, Zeile 5 - Zeile 9 Seite 10, Zeile 25 - Seite 11, Zeile 14 Seite 12, Zeile 21 - Seite 13, Zeile 19 Ansprüche 1-4,7-16	1-21
	----- -/--	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/12531

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>BAYES-GENIS ANTONI ET AL: "Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes" NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, Bd. 345, Nr. 14, 4. Oktober 2001 (2001-10-04), Seiten 1022-1029, XP002909589 ISSN: 0028-4793 Zusammenfassung Seite 1023, Spalte 1, Absatz 6 -----</p>	1-21
X	<p>KHOSRAVI JAVAD ET AL: "Pregnancy associated plasma protein-A: Ultrasensitive immunoassay and determination in coronary heart disease." CLINICAL BIOCHEMISTRY, Bd. 35, Nr. 7, Oktober 2002 (2002-10), Seiten 531-538, XP001188913 ISSN: 0009-9120 Zusammenfassung Seite 532, Spalte 1, Absatz 3 - Spalte 2, Absatz 1 Seite 533, Spalte 1, Absatz 3 - Absatz 5 -----</p>	1-21
X	<p>DENKTAS A E ET AL: "PREGNANCY ASSOCIATED PLASMA PROTEIN-A LEVELS ARE ELEVATED IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA" EUROPEAN HEART JOURNAL, THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, XX, Bd. 23, Nr. ABSTR SUPPL, 31. August 2002 (2002-08-31), Seite 466, XP008028493 ISSN: 0195-668X Zusammenfassung -----</p>	1-21
X	<p>HAJEK P ET AL: "Pregnancy-associated plasma protein a (PAPP-A) in determination of unstable coronary plaque." EUROPEAN HEART JOURNAL, Bd. 23, Nr. Abstract Supplement, 2002, Seite 293, XP008028492 & CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY; BERLIN, GERMANY; AUGUST 31-SEPTEMBER 04, 2002 ISSN: 0195-668X Zusammenfassung -----</p>	1-21

-/--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/12531

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>FUTTERMAN LAURIE G ET AL: "Novel markers in the acute coronary syndrome: BNP, IL-6, PAPP-A." AMERICAN JOURNAL OF CRITICAL CARE : AN OFFICIAL PUBLICATION, AMERICAN ASSOCIATION OF CRITICAL-CARE NURSES. MAR 2002, Bd. 11, Nr. 2, März 2002 (2002-03), Seiten 168-172, XP008031012 ISSN: 1062-3264 Seite 170, Spalte 1, Absatz 1 - Absatz 2</p>	1-21
A	<p>WO 01/56593 A (FLANDERS INTERUNIVERSITY INST ; CARMELIET PETER (BE); LEUVEN RES AND D) 9. August 2001 (2001-08-09) Ansprüche 1,4,5</p>	1-21
A	<p>MAGLIONE D ET AL: "RECOMBINANT PRODUCTION OF PIGF-1 AND ITS ACTIVITY IN ANIMAL MODELS" FARMACO, SOCIETA CHIMICA ITALIANA, PAVIA, IT, Bd. 55, 2000, Seiten 165-167, XP001000056 ISSN: 0014-827X Seite 166, Spalte 2, Absatz 3 - Seite 167, Spalte 2, Absatz 2</p>	1-21
A	<p>LUTTUN A ET AL: "Revascularization of ischemic tissues by PIGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-Flt1" NATURE MEDICINE, NATURE PUBLISHING, CO, US, Bd. 8, Nr. 8, August 2002 (2002-08), Seiten 831-840, XP002258708 ISSN: 1078-8956 das ganze Dokument</p>	1-21

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

As a result of the prior review under R. 40.2(e) PCT,
no additional fees are to be refunded.

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-21 (teilweise)

Verfahren zur Analyse von Proben in Zusammenhang mit akuten Kardiovaskulären Erkrankungen, umfassend die folgenden Schritte: (a) die Gewinnung einer Probe; (b) die Bestimmung der Konzentration von mindestens lösliches CD40-Ligand; (c) gegebenenfalls die Bestimmung der Konzentration mindestens eines weiteren Markers ausgewählt aus Troponin T, MPO, NT-proBNP, VEGF, BNP und weiteren entzündlichen Markern, und (d) das Vergleich dieser Ergebnisse mit Referenzwerten. Diagnostischer Kit, umfassend Mittel zur Durchführung dieses Verfahrens.

2. Ansprüche: 1-21 (teilweise)

Verfahren zur Analyse von Proben in Zusammenhang mit akuten Kardiovaskulären Erkrankungen, umfassend die folgenden Schritte: (a) die Gewinnung einer Probe; (b) die Bestimmung der Konzentration von mindestens PAPP-A; (c) gegebenenfalls die Bestimmung der Konzentration mindestens eines weiteren Markers ausgewählt aus Troponin T, MPO, NT-proBNP, VEGF, BNP und weiteren entzündlichen Markern, und (d) das Vergleich dieser Ergebnisse mit Referenzwerten. Diagnostischer Kit, umfassend Mittel zur Durchführung dieses Verfahrens.

3. Ansprüche: 1-21 (teilweise)

Verfahren zur Analyse von Proben in Zusammenhang mit akuten Kardiovaskulären Erkrankungen, umfassend die folgenden Schritte: (a) die Gewinnung einer Probe; (b) die Bestimmung der Konzentration von mindestens PIGF; (c) gegebenenfalls die Bestimmung der Konzentration mindestens eines weiteren Markers ausgewählt aus Troponin T, MPO, NT-proBNP, VEGF, BNP und weiteren entzündlichen Markern, und (d) das Vergleich dieser Ergebnisse mit Referenzwerten. Diagnostischer Kit, umfassend Mittel zur Durchführung dieses Verfahrens.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/12531

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03040691	A	15-05-2003	WO 03040691 A2	15-05-2003
			US 2003152566 A1	14-08-2003
WO 9820155	A	14-05-1998	CA 2271243 A1	14-05-1998
			WO 9820155 A1	14-05-1998
			US 6117642 A	12-09-2000
WO 02056015	A	18-07-2002	US 2002132278 A1	19-09-2002
			CA 2434512 A1	18-07-2002
			EP 1350109 A1	08-10-2003
			WO 02056015 A1	18-07-2002
			US 2003003521 A1	02-01-2003
WO 0156593	A	09-08-2001	AU 3024301 A	14-08-2001
			AU 4643501 A	14-08-2001
			WO 0156593 A2	09-08-2001
			WO 0157181 A2	09-08-2001
			EP 1253935 A2	06-11-2002
			JP 2003521522 T	15-07-2003
			US 2003054995 A1	20-03-2003