



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Effekte von CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator)
auf die Thrombozytenaggregation, Thrombozytenadhäsion und
Thrombozytenfunktion in Vollblut bei Gesunden und Patienten mit
chronischer Nierenerkrankung unter Dialysetherapie**

Autor: Gitta Dorothea Schollmeyer
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. C.-E. Dempfle

Rekombinantes Erythropoetin wird häufig zur Stimulation der Erythropoese bei renaler Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung verabreicht. Einige Studien haben gezeigt, dass rekombinantes Erythropoetin auch die Thrombopoese beeinflusst und zu einer verstärkten Thrombozytenreaktivität sowie Aggregation führen kann. CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator) ist ein chemisch synthetisiertes Erythropoetin, welches sich durch seine Aktivität auf Rezeptorebene sowie eine verlängerte Plasmahalbwertszeit von natürlichem Erythropoetin sowie den gängigen rekombinanten Erythropoetinen unterscheidet, so dass eine Verabreichung von CERA in längeren Intervallen als bisher möglich ist.

Ziel der vorliegenden in vitro Studie war es zu untersuchen, inwieweit CERA in klinisch relevanten Konzentrationen eine Veränderung der Thrombozytenaggregation, -adhäsion sowie der -funktion in Vollblut induziert.

Das Studienkollektiv bestand aus insgesamt 25 Studienteilnehmern. Es wurden 13 gesunde Probanden sowie 12 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung in mindestens 4-wöchiger Dialysetherapie eingeschlossen. Für beide Patientenkollektive galten identische Versuchsbedingungen. Als Testsubstanzen diente CERA in den klinisch relevanten Serumkonzentrationen 50 ng/ml und 100 ng/ml. Epoetin beta in der Konzentration 4 IU/ml diente als Referenzsubstanz, Acetylsalicylsäure als Positivkontrolle und Puffer als Negativkontrolle. Die Messungen der Thrombozytenaggregation in Vollblut wurden mittels Multiplate® - System auf der Grundlage der elektrischen Impedanzänderung durchgeführt. Nach Inkubation der Testsubstanzen wurde durch Zugabe der Aktivatoren Adenosindiphosphat (ADP), Kollagen, Ristocetin und Thrombin Receptor Activating Peptide (TRAP) die maximale Aggregation aufgezeichnet. Die Messungen der Adhäsion erfolgten am CPA® (Cone and Plate Analyzer) unter annähernd physiologischen arteriellen Blutflussbedingungen. Die Thrombozytenfunktion wurde durch Messung der Verschlusszeit (Verschluss einer Membran durch die Thrombozyten nach Stimulation mit ADP oder Epinephrin) am PFA® (Platelet Function Analyzer) ermittelt.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass CERA in den Konzentrationen 50 ng/ml und 100 ng/ml nach 30 Minuten sowie 3 Stunden Inkubation bei den gesunden Probanden wie auch den Dialysepatienten keinen relevanten Effekt auf die Aggregation, Adhäsion sowie Funktion der Thrombozyten in Vollblut erzielt hat.

Die hier ermittelten Ergebnisse belegen, dass CERA keinen unmittelbaren thrombogenen Effekt bei Gesunden und bei Dialysepatienten verursacht. In der klinischen Praxis bedeutet dies, dass CERA im Vergleich zu den älteren EPO-Präparaten den Vorteil einer vereinfachten Verabreichung in längeren Intervallen als bisher bietet und damit auch die Compliance der Patienten verbessert. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die Ergebnisse der vorliegenden in vitro Studie nicht auf in vivo Verhältnisse übertragen werden können und die Thrombozytenproduktion nicht miterfasst wurde. Die Ergebnisse sind jedoch trotzdem exemplarisch für die direkten Effekte von CERA auf die Thrombozyten.

Die hier gewonnenen Ergebnisse könnten in Zukunft ein wichtiger Ansatzpunkt für weitere Studien sein, wobei vor allem die Wirkung von CERA in vivo auf die Thrombozyten einen wichtigen Gegenstand zukünftiger wissenschaftlicher Forschung darstellt.