



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

**Humanpharmakologische Untersuchung an gesunden Probanden
hinsichtlich Sicherheit, Verträglichkeit und Biokompatibilität eines
neuentwickelten Endotoxinadsorbers**

Autor: Wolfgang Maslak
Einrichtung: Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Doktorvater: Prof. Dr. R. Rüfer

Die aus der Literatur bekannte Fähigkeit von Serumalbumin, Endotoxin zu binden, bildete den Anlaß für die Entwicklung eines neuartigen Endotoxinadsorbers. Dieser besteht im Prinzip aus Albumin, welches auf Polymethacrylat immobilisiert wurde.

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, diesen Adsorber in einer Phase I- Studie am Menschen auf seine Sicherheit, seine Verträglichkeit und seine Biokompatibilität zu überprüfen. Hierzu wurde unter standardisierten Studienbedingungen ein nicht randomisiertes Kollektiv von 12 gesunden freiwilligen Probanden untersucht, wobei analog zur Behandlung von Patienten mit septischem Schock jeweils das gesamte Blutvolumen eines jeden Probanden einmal mit Hilfe einer extrakorporalen Blutzirkulation über den Adsorber geleitet wurde. Während der Behandlungsphase wurden hierzu zunächst je eine Cubitalvene am rechten bzw. linken Arm punktiert. Die rechte und linke Armvene wurden durch ein Schlauchsystem verbunden. In den so erhaltenen veno-venösen Shunt wurde der Endotoxinadsorber interponiert. Diesem System wurde als Antikoagulans Citratlösung zugesetzt. Noch vor Beginn der Haemoperfusion erhielt jeder Proband einmalig 1000 mg Calcium oral und 5000 I.U. Heparin-Natrium intravenös zugeführt. Während der dann folgenden Haemoperfusion befanden sich die Versuchspersonen in sitzender Position. Die extrakorporale Blutzirkulation wurde mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen Haemoadsorptionsgerätes (Fresenius ADS 4008) durchgeführt.

Als Zielkriterien für den Nachweis der Sicherheit und Verträglichkeit dienten primär die Vitalparameter, subjektive Befindlichkeit, Elektrokardiogramm, Haematologie und Klinische Chemie. Dabei wurden unerwünschte Ereignisse und Vitalzeichen protokolliert. Als Parameter für die Biokompatibilität dienten die Laborwerte Schilddrüsenhormone T₃, T₄, Elektrolyte, Blutbild, Thrombozyten, Blut-pH, Gerinnungsparameter (Quicktest, PTT, AT III, Fibrinogen und Fibrinmonomere), Calcium (ionisiert und total), Testosteron, Cholesterin, Elektrophorese (Albumin, α_1 , α_2 , β und γ -Globuline), Insulin, Kortisol, Calcitonin, Aldosteron und Tryptophan, da diese möglicherweise durch Adsorption oder sonstige Interferenz mit dem Haemoperfusionssystem hätten verändert werden können. Die erhobenen Daten wurden individuell gelistet und durch deskriptive Statistik beschrieben.

Während der Studie traten keine unerwünschten Ereignisse auf, die im Zusammenhang mit der Haemoperfusion oder dem Adsorbermaterial standen. Alle Versuchspersonen tolerierten die Haemoperfusion gut, es wurden keine klinisch relevanten Veränderungen der Vitalparameter beobachtet. Die Untersuchung der Labor-Biokompatibilitätsparameter zeigte keine klinisch relevanten Abweichungen vom jeweiligen Referenzbereich.

Die Ergebnisse lassen die Schlußfolgerung zu, daß der Adsorber mit auf Polymethacrylat immobilisiertem Albumin in der Anwendung als sicher und verträglich eingestuft werden kann und eine gute Biokompatibilität aufweist.

Die Fähigkeit, Endotoxin effektiv zu binden, war jedoch nicht Gegenstand dieser Studie. Dieses muß in weiterführenden Studien an Patienten untersucht werden