



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

**Auswirkungen der subcutanen Ancrodtherapie auf das Hämostase-
und Fibrinolyse-System in vivo - Einfach blinde, placebo-
kontrollierte, randomisierte Studie**

Autor: Rosa Sonja Alesci
Institut / Klinik: 1. Medizinische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. Carl-Erik Dempfle

Ancrod ist ein proteolytisches Enzym aus dem Giftdrüsensekret der malaiischen Grubenotter *Calloselasma rhodostoma*. Durch Hydrolyse spaltet diese hochspezifische Serinproteinase Fibrinopeptide A von der $A\alpha$ -Kette des Fibrinogens ab. Im Gegensatz zu Thrombin hat Ancrod keinen Einfluss auf Fibrinopeptid B des Fibrinogens und aktiviert nicht Faktor XIII.

In der vorliegenden Studie wurden 31 gesunde Probanden eingeschlossen. Diese wurden in 4 Gruppen eingeteilt und bekamen nach ihrer schriftlichen Einwilligungserklärung subcutane Einzeldosen von 1.0 IU/kg, 1.5 IU/kg und 2.0 IU/kg Körpergewicht Ancrod oder Placebo verabreicht. Blutproben wurden zum Zeitpunkt 0, also vor Ancroddosis, und zu verschiedenen Zeitpunkten bis einschließlich 96 Stunden nach Ancroddosis, entnommen.

Es konnte gezeigt werden, dass die subcutane Ancroddosis zur Bildung von desAA-Fibrin führt. Der Anstieg und auch die Menge von nachweisbarem desAA-Fibrin ist abhängig von der gewählten Ancroddosis. Den höchsten Effekt zeigt hierbei die Dosis von 2.0 IU/kg KG Ancrod.

Die Ancroddosis führte zu einem dosisabhängigen Abfall des Plasminogenspiegels (Minimum nach 24 Stunden). Der Plasminspiegel des Plasmin-plasmin-Inhibitor-Komplexes (PAP) stieg dosisabhängig nach Ancroddosis (Maximum nach 12 Stunden).

Die Plasminspiegel von tPA, PAI-1 und des PAI-Antigens zeigten eine zirkadiane Rhythmik. Eine Abhängigkeit des Plasminspiegels von der Ancroddosis konnte nicht nachgewiesen werden. Daher wird die Plasminogenaktivierung nicht durch eine Stimulation der tPA-Freisetzung oder eine Abweichung von PAI-1-Spiegeln verursacht.

DesAA-Fibrin wirkt nach früheren Untersuchungen als Kofaktor bei der tPA-induzierten Plasminogenaktivierung.

Die subcutane Gabe von Ancrod bewirkt eine generalisierte fibrinolytische Reaktion, die offensichtlich durch die Bereitstellung DesAA-Fibrin als Cofaktor von tPA bei der Plasminogenaktivierung verursacht wird. Die maximale Plasminkonzentration im Plasma wird dabei 12 Stunden nach der Subcutaninjektion von Ancrod erreicht.

Die Plasminspiegel von Prothrombinfragment F1.2 und des Thrombin-Antithrombin-Komplexes (TAT) blieben nach Ancroddosis konstant. Dies macht deutlich, dass die Fibrinbildung unabhängig von Thrombin stattfindet.

Im Rahmen dieser Dissertation konnte gezeigt werden, dass die profibrinolytische Aktivität von Ancrod primär auf der Kofaktor-Wirkung des Fibrins bei der tPA-induzierten Plasminogenaktivierung beruht. Als Indikatoren der therapeutischen Wirksamkeit werden neben dem Fibrinogenspiegel Parameter für die Plasminaktivität vorgeschlagen.