



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

**Biologische Relevanz von gegen rekombinantes Hirudin
gerichteten Antikörpern**

Autor: Volker Liebe
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. G. Huhle

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zum Verständnis der Bedeutung von Antikörpern gegen rekombinantes Hirudin (Hir-Ak) beizutragen. Das Protein Hirudin ist der stärkste natürlich vorkommende Thrombininhibitor und wird in der rekombinanten Form (r-Hirudin) als Antikoagulans verwendet. In verschiedenen Veröffentlichungen wurde das Vorkommen von Hir-Ak bei bis zu 74% der Patienten, die länger als fünf Tage mit rekombinatem Hirudin behandelt wurden, beschrieben.

Antikörper können die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Pharmaka verändern. Mit Plasma Hir-Ak-positiver Patienten wurde *in vitro* der Einfluß von Hir-Ak auf die Pharmakodynamik von r-Hirudin untersucht. Bei drei von fünf untersuchten Hir-Ak fand sich ein r-Hirudin-neutralisierender Effekt der Antikörper. Diese Hir-Ak inaktivierten r-Hirudin funktionell, indem sie die Bindung von Thrombin an r-Hirudin blockierten. Die anderen zwei Hir-Ak ließen die Pharmakodynamik von r-Hirudin unbeeinflusst, Thrombin war in seiner Bindung an r-Hirudin nicht gehindert. Die entsprechenden Dissoziationskonstanten (K_D) der Hir-Ak wurden mit einer ELISA-Methode bestimmt. Dabei zeigte sich, daß sich die Dissoziationskonstanten der r-Hirudin-neutralisierenden Hir-Ak in einem niedrigeren Bereich (um 10^{-9} M) bewegen als die entsprechenden K_D (um 10^{-7} M) der Hir-Ak, welche die Pharmakodynamik von r-Hirudin unbeeinflusst ließen.

Auch *in vivo* konnte in pharmakokinetischen Experimenten an Ratten nachgewiesen werden, daß r-Hirudin nach Injektion von bestimmten monoklonalen Maus-Hir-Ak funktionell inaktiviert wird. Diese Beobachtung stellt möglicherweise einen ersten Schritt in Richtung auf die Entwicklung eines Therapeutikums zur Neutralisation der r-Hirudin-Wirkung dar.

r-Hirudin wird aus dem Körper durch Filtration in der Niere eliminiert. In der Literatur wird von einer Akkumulation von Hirudin in Gegenwart von bestimmten Hir-Ak berichtet. Zum Beleg der These, daß Hir-Ak für diese Akkumulation verantwortlich sind, wurde *in vivo* in Ratten der Einfluß von bestimmten monoklonalen Maus-Hir-Ak auf die Pharmakokinetik von r-Hirudin untersucht. Tatsächlich waren in den Tierversuchen die untersuchten pharmakokinetischen Parameter gegenüber einer Kontrollgruppe signifikant verändert. So war die Eliminationshalbwertszeit von r-Hirudin in Gegenwart von Hir-Ak um mehr als das Doppelte verlängert, das Verteilungsvolumen mehr als sechsfach verringert. Diese zwei Effekte lassen sich für die Erklärung der Akkumulation von r-Hirudin in Anwesenheit bestimmter Hir-Ak heranziehen: Erstens verlängert sich in Gegenwart von Hir-Ak möglicherweise durch veränderte renale Elimination die Halbwertszeit von r-Hirudin, zweitens verringert sich das Verteilungsvolumen von r-Hirudin, da r-Hirudin durch Hir-Ak im intravasalen Kompartiment zurückgehalten wird.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, daß Antikörper gegen r-Hirudin Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von r-Hirudin beeinflussen können. Wegen der Gefahr der Akkumulation von r-Hirudin in Anwesenheit von Hir-Ak und der damit verbundenen Blutungsgefahr sollte bei Hir-Ak-positiven Patienten, die mit r-Hirudin behandelt werden, ein engmaschiges Monitoring der r-Hirudin-Aktivität erfolgen.