



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

**Pharmakokinetische und pharmakodynamische Untersuchungen zu  
rekombinantem und pegyliertem Hirudin**

Autor: Christian Danneil  
Institut / Klinik: IV. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. J. Harenberg

In dieser Arbeit wurden die direkten Thrombininhibitoren rHirudin und PEG-Hirudin in ihren pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften im Tiermodell miteinander verglichen. Hierzu wurden von beiden Substanzen jeweils 3 verschiedene Dosierungen intravenös und subkutan in Gruppen von jeweils 8 Ratten injiziert, anschließend erfolgten zu festgelegten Zeiten Blutentnahmen. Das durch Zentrifugieren gewonnene Blutplasma wurde anschließend auf seine Gerinnungsfähigkeit untersucht. Hierzu wurden 3 Testverfahren angewendet, nämlich die Ecarinzeitbestimmung, die Bestimmung der Thrombinaktivität sowie ein ELISA-Test. Aus den erhaltenen Daten wurden die Fläche unter der Kurve (AUC), die Halbwertszeiten, die totale Plasmaclearance (tPC) sowie die Bioverfügbarkeit berechnet. Die hierbei gewonnenen Ergebnisse wurden in Bezug auf die beiden Substanzen, die Dosierungen, die Applikationsarten und die Testverfahren miteinander verglichen.

Hierbei zeigt sich, dass sich die beiden Substanzen nach intravenöser Injektion in ihren Halbwertszeiten nur gering unterscheiden. Der Hauptunterschied bei dieser Applikationsform ist, dass die Fläche unter der Kurve bei PEG-Hirudin bei jeweils gleicher Dosierung bis zu 6-mal größer ist als bei Hirudin.

Nach subkutaner Injektion unterscheiden sich die beiden Substanzen in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften erheblich. Bei Hirudin wird 30 bis 60 min post injectionem die maximale Plasmakonzentration gemessen, danach fällt die Plasmakonzentration rasch wieder ab, 6 bis 8 Stunden post injectionem liegen die gemessenen Werte unterhalb der Nachweisgrenze. Bei PEG-Hirudin wird die maximale Plasmakonzentration erst 8 Stunden post injectionem gemessen, danach erfolgt ein langsamer Rückgang, 24 Stunden post injectionem werden immer noch Werte im therapeutisch wirksamen Bereich gemessen. Die Fläche unter der Kurve ist bei dieser Applikationsform bei jeweils gleicher Dosierung bei PEG-Hirudin bis zu 10-mal größer als bei Hirudin. Hieraus kann geschlossen werden, dass PEG-Hirudin (z.B. bei der Therapie einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie) nur einmal alle 24 Stunden subkutan injiziert werden muss um eine wirkungsvolle Antikoagulation zu erreichen. Dieses ist ein Vorteil gegenüber den bereits klinisch eingeführten rHirudinen welche im Abstand von 8 bis 12 Stunden subkutan injiziert werden müssen.