



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

Niedermolekulares Heparin Certoparin und Marcumar zur initialen Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern - Ergebnisse gerinnungsphysiologischer Untersuchung

Autor: Jolanta Wierdak
Institut / Klinik: Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Doktorvater: Prof. Dr. J. Harenberg

Im Rahmen der Kardioversion benötigen Patienten mit Vorhofflimmern einen effektiven Embolieschutz. Standard ist bisher die Gabe von aPTT-adjustiertem (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) unfraktioniertem Heparin und Phenprocoumon. Schneller und einfacher gestaltet sich die Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin (NMH), das subkutan und in der Regel ohne die Gerinnungskontrollen gegeben werden kann.

Die Wirksamkeit und Sicherheit einer initialen Antikoagulation mit 2×8000 IE NMH Certoparin subkutan (im Mittel 7 Tage) wurde im Rahmen der TEE-gesteuerten Kardioversion bei 200 Patienten mit Vorhofflimmern in der offenen multizentrischen Studie untersucht. Nach erfolgreicher Rhythmisierung erfolgte überlappend eine orale Antikoagulation mit Phenprocoumon für mindestens vier Wochen (Ziel-INR von 2,0-3,0).

In der vorliegenden Arbeit wurden Prothrombinzeit, aPTT, Prothrombinase-induced clotting time (PiCT), Heptest, Anti-Fxa-Aktivität (aXa), Tissue Faktor Pathway Inhibitor (TFPI), D-Dimer, Prothrombinfragment F 1+2 sowie Endogenes Thrombin-Potential (ETP) vor (Visite 1), unter der Therapie mit NMH Certoparin (Visite 4) und während der Kombinationstherapie von NMH Certoparin und Phenprocoumon (Visite 5) bestimmt. Ziel dieser Untersuchungen war es, Veränderungen der Laborwerte an allen drei Visiten zu erfassen.

Bei den Gerinnungsparametern fand sich unter der Kombinationstherapie von Certoparin und Marcumar eine signifikante Verlängerung der aPTT. Bezüglich der oralen Antikoagulation mit Marcumar fand sich an der Visite 5 eine signifikante Verdopplung der INR (V1: 1.0 ± 0.2 , V4: 1.0 ± 0.2 , V5: 2.1 ± 0.9). Alle drei Parameter die PiCT, der Heptest und aXa zur Bestimmung der Hemmung von Faktor Xa waren unter der Certoparintherapie und unter der überlappenden Therapie mit Marcumar signifikant erhöht. Die PiCT lag entsprechend bei V1: 38 ± 17 s, V4: 58 ± 17 s, V5: 59 ± 24 s, der Heptest bei V1: $0,1 \pm 0,1$ IU/ml, V4: $0,3 \pm 0,3$ IU/ml, V5: $0,3 \pm 0,3$ IU/ml und die aXa bei V1: $0,1 \pm 0,2$ IU/ml, V4: $0,4 \pm 0,3$ IU/ml, V5: $0,4 \pm 0,3$ IU/ml. Der TFPI zeigte einen kleinen Anstieg von V1: $1,3 \pm 0,4$ IU/ml nach V4: $1,4 \pm 0,5$ IU/ml. Unter der Behandlung mit Certoparin stellte sich als Ausdruck einer effektiven Hemmung der Thrombinbildung ein signifikanter Konzentrationsabfall der in den Ausgangswerten erhöhten Gerinnungsmarker D-Dimer und Prothrombinfragment F 1+2 ein. Zu einer signifikanten Erniedrigung der beiden Parameter kam es unter der Kombinationstherapie von NMH und Marcumar. D-Dimer (V1: 576 ± 619 ng/ml, V4: 463 ± 516 ng/ml, V5: 343 ± 507 ng/ml), Prothrombinfragment F 1+2 (V1: 275 ± 236 pmol/l, V4: 175 ± 130 pmol/l, V5: 138 ± 135 pmol/l). Mit dem ETP konnte der hemmende Effekt auf die Blutgerinnung von NMH Certoparin und der kombinierte Effekt von NMH Certoparin und Vitamin-K-Antagonisten gemessen werden. Mit NMH Certoparin waren ETP-AUC und ETP-Peak signifikant gehemmt. Bei der Kombinationstherapie von NMH Certoparin und Marcumar waren beide Parameter signifikant stärker gehemmt.

Ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen Heptest, aXa, ETP- und Peak-Werten. Gering signifikante Korrelationen fanden sich zwischen Peak- und Quick-Wert.

Mit der Certoparin-Gabe wurden signifikante Verlängerungen (PiCT 73 s, Heptest 0.56 IU/ml, TFPI 1.95 IU/ml, ETP-AUC 0.62 IU/ml, ETP-Peak 0.55 IU/ml) bei Patienten mit Blutungskomplikationen im Vergleich zu Patienten ohne Blutungskomplikationen (PiCT 57 s, Heptest 0.32 IU/ml, TFPI 1.39 IU/ml, ETP-AUC 0.25 IU/ml, ETP-Peak 0.33 IU/ml) beobachtet.

Diese Ergebnisse belegen eine effektive antikoagulatorische Wirkung des NMH Certoparin in fixer Dosierung im Rahmen der Kardioversion bei Patienten mit Vorhofflimmern. ETP erfasst als einziger Gerinnungstest den kombinierten Effekt von Certoparin und Marcumar.