



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

Zur Antagonisierung von Antikoagulantien

Autor: Nathalie Bretthauer
Institut / Klinik: Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie
Doktorvater: Prof. Dr. J. Harenberg

Ziel dieser Arbeit ist es, Antidote zu finden, die verschiedene neue Antikoagulantien adäquat antagonisieren können und auch erste Dosiseinschätzungen für die jeweilige Substanz zu liefern. Die verwendeten Antikoagulantien sind Heparin, Dalteparin-Natrium, Melagatran, Argatroban, Lepirudin, Idraparinux, Fondaparinux und Rivaroxaban. Die getesteten Antidote sind Protaminchlorid, Polybren und FEIBA –S TIM 4. Die verwendeten Testverfahren sind die aPTT, Heptest, Quick, PiCT und Ecarinzeit. Die Bestimmung der Gerinnungszeit erfolgte im KC 10, einem Kugelkoagulometer mit semi-automatischer Mikrovolumentechnik.

In der Bestimmung mit aPTT, Heptest und PiCT sind die Antagonisierungen von 1,25 U/ml - 10 U/ml Heparin mit 0,1mg/ml bzw. 10 I.E./ml Protaminchlorid und mit 0,1 mg/ml Polybren statistisch signifikant. Dabei verlängert Protaminchlorid in der Bestimmung mit der aPTT die Gerinnungszeit auch ohne Zugabe von Antikoagulantien, Heptest und PiCT aber nicht. Damit ist die aPTT zur Bestimmung der Neutralisation von Heparin und auch Dalteparin-Natrium nicht geeignet.

Wird Dalteparin- Natrium mit Heptest und PiCT getestet, so sind die Antagonisierungen von 0,156 U/ml - 10 U/ml mit 0,1mg/ml bzw. 10 I.E./ml Protaminchlorid und mit 0,1 mg/ml Polybren statistisch signifikant. Dabei verhalten sich Heptest und PiCT ähnlich, allerdings ist der Heptest für die Bestimmung von Dalteparin-Natrium empfindlicher als PiCT.

In der Bestimmung von Lepirudin mit der aPTT sind die Antagonisierungen der Konzentrationen 1µg/ml - 30µg/ml durch 100I.E./ml FEIBA S-TIM 4 statistisch signifikant, in der Bestimmung mit der ECT und der PiCT sind die Antagonisierungen der Konzentrationen 3µg/ml bzw. 5µg/ml - 30µg/ml statistisch signifikant. Die Zugabe von 10IE/ml FEIBA S-TIM 4 führt teilweise bei verschiedenen Konzentrationen in den genannten Testverfahren zu statistisch signifikanten Ergebnissen.

Argatroban wird durch 100IE/ml FEIBA antagonisiert, in den Bestimmungen mit aPTT, ECT und PiCT sind die Gerinnungszeitveränderungen für die Konzentrationen 1µg/ml - 20µg/ml statistisch signifikant. Die Zugabe von 10IE/ml FEIBA S-TIM 4 führt teilweise bei verschiedenen Konzentrationen in den genannten Testverfahren zu statistisch signifikanten Ergebnissen.

Melagatran wird durch FEIBA 10IE/ml und 100IE/ml antagonisiert, in der Gerinnungszeitbestimmung mit aPTT ist dies für alle Konzentrationen signifikant. In der Bestimmung mit der ECT und der PiCT werden keine statistisch signifikanten Veränderungen der Gerinnungszeit erreicht.

Idraparinux - In den Bestimmungen mit aPTT, Heptest und PiCT sind die Veränderungen der Gerinnungszeit durch 10IE/ml FEIBA für die Konzentrationen 0,3123mg/ml - 5ng/ml statistisch signifikant. Die Zugabe von 100IE/ml FEIBA S-TIM 4 führt teilweise bei verschiedenen Konzentrationen in den genannten Testverfahren zu statistisch signifikanten Ergebnissen.

In den Bestimmungen mit Heptest und PiCT sind die Gerinnungszeitveränderungen von 0,625µg/ml - 5µg/ml Fondaparinux in den Antagonisierungen mit 100I.E./ml FEIBA S-TIM 4 statistisch signifikant. In den Bestimmungen mit Protaminchlorid und Polybren sowie mit 10IE/ml FEIBA S-TIM 4 werden für verschiedene Konzentrationen ebenfalls teilweise statistisch signifikante Ergebnisse erzielt.

Rivaroxaban kann durch keines der verwendeten Antidote nennenswert antagonisiert werden, in der Austestung kommt es sogar zu einer Verlängerung der Gerinnungszeit.