



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

**Vergleich der Verträglichkeit von unfraktioniertem Heparin und
niedermolekularem Heparin zur Thromboseprophylaxe bei
internistischen Patienten - Auswertung aus der Heparin Study
Internal Medicine (HESIM)**

Autor: Annette Renate Krüger
Einrichtung: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. J. Harenberg

In der vorliegenden Arbeit wurde die Verträglichkeit von unfraktioniertem Heparin(Calciparin) und niedermolekularem Heparin (Fraxiparin CY 216) an einer Gesamtzahl von 1590 Patienten im internistischen Bereich im Rahmen der HESIM-Studie verglichen. Da für jeden operierten oder auch länger immobilisierten Patienten ein erhöhtes Thromboserisiko besteht, hat sich eine routinemäßige Thromboembolieprophylaxe für diese gefährdeten Patienten in der inneren Medizin etabliert. Trotz der unbestrittenen klinischen Wirksamkeit bestehen eine Anzahl von Nebenwirkungen auf konventionelles Heparin. Diese haben zur Entwicklung niedermolekularer Heparine geführt.

Im Rahmen der multizentrischen Studie fanden sich in der Calciparingruppe, die 780 Patienten einschloß, 7 kleinere Blutungen (0,89%) an Haut oder Schleimhaut und 4 größere Blutungen (0,51%) als Hämaturie. In der Fraxiparingruppe mit 810 Patienten kam es zu 3 kleineren Blutungen (0,37%) und in 5 Fällen (0,62%) zu einer Makrohämaturie. Die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen waren nicht wesentlich und sie decken sich mit den in der Literatur angegebenen Werten.

Allergische Reaktionen, insbesondere lokale Erytheme und lokale Rötungen, zeigten sich in der Calciparingruppe bei 16 Patienten (2,05%) und in der Fraxiparingruppe bei 8 Patienten (0,99%). Von den Patienten in der Calciparingruppe entwickelten 344 keine Hämatome > 2,5 cm an der Injektionsstelle. 35 Patienten zeigten ein Hämatom, 71 Patienten 2 Hämatome, 107 Patienten 3 Hämatome und 223 Patienten 4 oder mehr Hämatome mit einem Durchmesser > 2,5 cm. In der Fraxiparingruppe fanden sich deutlich weniger subkutane Hämatome und 428 Patienten entwickelten überhaupt keine größeren subkutanen Blutungen. 43 Patienten zeigten ein subkutanes Hämatom, 69 Patienten 2 subkutane Hämatome, 102 Patienten 3 subkutane Hämatome und 168 Patienten 4 subkutane Hämatome oder mehr. Diese Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind statistisch mit $p < 0,001$ signifikant.

Bezüglich der erhobenen Laborwerte fand sich eine große Anzahl von Unterschieden zugunsten der Behandlung unter Fraxiparin. Cholesterin stieg in der Behandlungsgruppe mit Calciparin von 215,6 +/- 59,0 mg% auf 219,1 +/- 57,9 mg% an. Unter der Therapie mit Fraxiparin sank Cholesterin von 215,5 +/- 60,5 mg% auf 213,2 +/- 51,5 mg% ab. Die Unterschiede an Tag 10 sind statistisch mit $p = 0,002$ signifikant. Auch die Triglyceride stiegen unter der Behandlung mit Calciparin an, während sie unter Fraxiparin unverändert blieben. Bezüglich Harnstoff und Kreatinin fanden sich keine Unterschiede.

Bei den Leberenzymen ist ein Anstieg unter unfraktioniertem Heparin aus der Literatur bekannt. Dies bestätigte sich auch im Rahmen der HESIM-Studie. Die SGPT stieg von 16,8 +/- 25,7 U/l am Tag 1 auf 24,2 +/- 29,2 U/l am Tag 10 unter Calciparin an, während sie in der Fraxiparingruppe mit 17,8 +/- 49,6 U/l an Tag 1 und 18,3 +/- 17,8 U/l an Tag 10 unverändert blieb. Der Anstieg unter Calciparin war statistisch mit $p = 0,0001$ signifikant. Die SGPT und die GGT verhielten sich ebenso. Die Alkalische Phosphatase und LDH unterschieden sich in beiden Behandlungsgruppen nicht.

Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit und mittlere Thrombozytenzahl waren ebenfalls in beiden Behandlungsgruppen nicht unterschiedlich. Unter der Thromboembolieprophylaxe mit Calciparin entwickelten sich jedoch 4 Thrombozytopenien mit Werten zwischen 40.000 bis 80.000 ($p = 0,053$). Auch diese Daten decken sich mit der in der Literatur beschriebenen heparininduzierten Thrombozytopenie.

Bei den Gerinnungswerten ist ein geringerer Anstieg der aPTT unter niedermolekularem Heparin im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin bekannt. Dies bestätigte sich auch im Rahmen der HESIM-Studie. Die aPTT war zu Beginn in beiden Behandlungsgruppen gleich (32,7 +/- 1,8 sec. unter Calciparin und 32,0 +/- 7,8 sec. Unter Fraxiparin). An Tag 10 betrug die aPTT 35,2 +/- 10,4 sec. unter Calciparin und 32,5 +/- 7,9 sec. in der Fraxiparingruppe ($p = 0,001$). Die Prothrombinzeit nach Quick sowie die Fibrinogenkonzentration zeigten keine bedeutsamen Unterschiede unter der Prophylaxe mit beiden Substanzen. Von Antithrombin III ist ein Abfall unter unfraktioniertem Heparin bekannt. Zu niedermolekularem Heparin liegen bisher keine Daten vor. Unter der Thromboembolieprophylaxe mit Calciparin sank Antithrombin III mit 90,1 +/- 15,5% am Tag 1 auf 86,6 +/- 14,5% am Tag 10 ab, während es unter Fraxiparin mit 92,4 +/- 15,2% an Tag 1 und 93,0 +/- 15,2% an Tag 10 unverändert blieb. Der Abfall von Antithrombin III unter Calciparin war signifikant ($p = 0,0001$).

Zusammenfassend belegen die vorgelegten Daten, daß eine Thromboembolieprophylaxe mit Fraxiparin in der inneren Medizin zu zum Teil hochsignifikanten, geringeren Nebenwirkungen führt als Calciparin. Die Wirksamkeit von beiden Substanzen ist, wie in der Originalpublikation beschrieben, für beide Prophylaxeformen gleich.