



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

**Interaktion von unfractioniertem Heparin und PEG-Hirudin bei
gesunden Probanden**

Autor: Mathias Keßler
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. J. Harenberg

Heparin zeigt im klinischen Einsatz verschiedene Nachteile und Risiken, insbesondere das Auftreten der heparininduzierten Thrombozytopenie HIT. Das Auftreten einer HIT in der Klinik erfordern den sofortigen Wechsel von Heparin auf einen direkten Thrombininhibitor wie PEG-Hirudin ohne Unterbrechung der Antikoagulation. Um bei diesem Wechsel die Antikoagulation sicher steuern zu können, ist es notwendig, die Interaktionen der beiden Medikamente zu kennen.

Die vorliegende Arbeit untersucht einer klinischen Situation entsprechend, die überlappende Umstellung von UFH (35 I.E./kg Bolus gefolgt von 7 IE/kg/h über 2 Stunden) zu PEG-Hirudin (0,02mg/kg/h über 2 Stunden) durch einen direkten Wechsel von einem Medikament zum anderen. Dazu wurden in dieser Studie in three-period-cross-over-Design die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik der beiden Medikamente an 12 gesunden männlichen Probanden untersucht.

Die überlappende Medikation mit UFH und PEG-Hirudin erwies sich als sicher. Die Studienmedikation wurde sehr gut vertragen und es traten keine ernstesten unerwünschten Nebenwirkungen und keine Blutungen auf. Auch hatte die Medikation keinen Einfluß auf kardiovaskuläre Parameter und die Körpertemperatur.

Nach der Unterbrechung der UFH-Gabe konnte eine angemessene gerinnungshemmende Wirkung, durch die PEG-Hirudininfusion ohne Bolusgabe aufrechterhalten werden. Hierbei zeigten die beiden Medikamente nur eine Summation ihrer pharmakodynamischen Effekte auf aPTT und Thrombinzeit. Die aPTT verlängerte sich dabei im Verhältnis zu den Ausgangswerten auf das 5,4-fache nach dem UFH-Bolus bzw. das 1,6-fache am Ende der PEG-Hirudininfusion.

Die Messung des UFH durch S-2222 und HEPTTEST blieben durch PEG-Hirudin unbeeinflusst. Die UFH-Konzentrationen stiegen auf maximal 0,5 IE/ml nach dem UFH-Bolus, entsprechend einer 6,3-fachen Verlängerung der Ausgangswerte des HEPTTEST.

PEG-Hirudin ließ sich von UFH unbeeinflusst durch den modifizierten S-2238 und die Ecarinzeit (ECT) spezifisch messen. Dabei stieg die PEG-Hirudinkonzentration auf maximal 535 ng/ml, entsprechend einer Verdoppelung der ECT. Insbesondere erwies sich die ECT auch in Anwesenheit von UFH als eine einfache, spezifische und zuverlässige Meßmethode für PEG-Hirudin im Blut.

UFH und PEG-Hirudin beeinflussten sich nicht gegenseitig in ihrer Pharmakokinetik. UFH wurde zu etwa 12% in aktiver Form über den Urin ausgeschieden, PEG-Hirudin zu etwa 2%.