



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

Anwendung von Fondaparinux zur Prophylaxe und Therapie von thrombembolischen Ereignissen während der Schwangerschaft bei Unverträglichkeit von niedermolekularen Heparinen

Autor: Ulyana Zharkova
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. C.-E. Dempfle

Hintergrund: Unter Behandlung mit Heparin treten relativ häufig Unverträglichkeiten in Form allergischer Hautreaktionen auf, wobei es sich hierbei grundsätzlich stets auch um eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) handeln kann. Dies stellt insbesondere bei Schwangeren ein Problem dar, da die Wahl der möglichen Alternativen hier eingeschränkt ist. Die Umstellung auf andere niedermolekulare Heparine (NMH) ist wegen der hohen Rate an Kreuzreaktionen in der Regel keine geeignete Option. Kreuzreaktionen können in unterschiedlichem Ausmaß allerdings auch bei Heparin-Alternativen, wie zum Beispiel Danaparoid, auftreten. Hauptziel dieser Studie war es, das synthetische Pentasaccharid Fondaparinux (Arixtra®) im Hinblick auf dessen Eignung als Alternative bei Heparin-Unverträglichkeit bzw. Heparin-assoziierten Hautreaktionen zu untersuchen.

Methodik: Es wurden retrospektiv die Daten aller Patientinnen ausgewertet, die im Zeitraum zwischen 1996 und 2007 in der Gerinnungsambulanz der Universitätsklinik Mannheim betreut wurden (n=94 Patientinnen; n= 103 Schwangerschaften).

Ergebnisse: Das mittlere Alter der Patientinnen lag bei 30,8 Jahren; 17 % waren über 30 Jahre alt. Bei 72 % lag eine nachweisbare Thrombophilie vor, in etwa der Hälfte der Fälle eine Faktor-V-Leiden-Mutation. Die gemessenen Gerinnungsparameter lagen teilweise außerhalb der Normwerte von gesunden Erwachsenen, sie wichen jedoch im Wesentlichen nicht von den Befunden ab, wie sie bei normalen Schwangerschaften beobachtet wurden. Lediglich die D-Dimere wiesen mit maximal etwa 1,2 mg/l FEU Werte auf, die deutlich über das Maß von normalen Schwangerschaften hinausgingen.

Bei 13 Schwangerschaften (12,6 %) wurden Hautreaktionen beobachtet, die eine Umstellung der Antikoagulation erforderlich machten. In 9 dieser Fälle wurde Fondaparinux eingesetzt, wobei die Hautreaktionen innerhalb weniger Tage abgeklungen waren. Die Latenz zwischen initialer Heparin-Behandlung und Therapie-Umstellung lag im Mittel bei 10,1 Wochen (Median: 9,0). Etwa die Hälfte der Patientinnen wies einen positiven ELISA-Test auf, obgleich in keinem Fall eine HIT vorlag und Hautreaktionen nur bei knapp 13 % beobachtet worden waren. Der HIPA-Test wies eine bessere Übereinstimmung auf. Im Falle von Hautreaktionen lag in 75 % der Fälle auch ein positiver HIPA-Test vor. In Abwesenheit von Hautreaktionen war der Test in 88,3 % negativ.

Schlussfolgerung: Insgesamt waren 11 Patientinnen mit Fondaparinux behandelt worden; 2 gleich von Beginn an, bei bekannter Heparin-Unverträglichkeit, 7 nach Umstellung bei später aufgetretener Heparin-Unverträglichkeit (Hautreaktionen). In keinem dieser 11 Fälle hatten sich im Schwangerschaftsverlauf Hautreaktionen oder anderweitige Unverträglichkeiten gezeigt. Fondaparinux scheint folglich eine geeignete Alternative bei Heparin-Unverträglichkeit zu sein. Diese Hypothese sollte allerdings im Rahmen einer möglichst doppelblinden Vergleichsstudie untermauert werden. Ferner sollte geprüft werden, welche Bedeutung dem HIPA-Test im Zusammenhang mit Heparin-assoziierten Hautreaktionen zukommt.