

# GerinnungsForum

## Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

Sie kennen das: Sie lesen einen Begriff zum ersten Mal, dann begegnet er Ihnen scheinbar täglich immer wieder. Vielleicht traf dies bei einigen von uns auch nach der Erstbeschreibung der heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) zu.

Durch Schärfung der Aufmerksamkeit erfolgt eine ständige Zunahme von HIT-Vorfällen. Vermutlich ist bei einigen dieser Fälle die Thrombozytopenie nicht durch Heparinabgabe bedingt. Die Häufigkeitsangaben sind jedenfalls in der Literatur unterschiedlich. Dennoch: Das Syndrom ist lebensbedrohlich und muss rechtzeitig diagnostiziert werden. Eine der Tücken ist, die klinischen Manifestationen treten mit erheblicher Verzögerung nach Heparinexposition auf.

Es stellen sich viele Fragen. Ist HIT gleich HIT? Welche Alternativen für die notwendige Thromboseprophylaxe gibt es, wenn als lebensrettende Maßnahme Heparin abgesetzt werden muss? Unterscheiden sich die Risiken bei chirurgischen und internistischen Patienten? Spielt die Applikationsform eine Rolle?

Lesen Sie Antworten auf diese und ähnliche Fragen in dieser Ausgabe. Fordern Sie eine aktuelle Studie an und schreiben Sie uns Ihre Erfahrungen. Wir freuen uns über einen Dialog!

**Dr. med. Peter Kohler**  
Facharzt für Anästhesiologie

## Inhalt

<b>Der aktuelle Fall</b> Heparininduzierte Thrombozytopenie .....	1
<b>Zum aktuellen Fall</b> Hintergründe zur HIT .....	4
<b>Expertenforum</b> Rationale der Therapie einer HIT .....	6
<b>Für Sie gelesen</b> .....	8

## Der aktuelle Fall

# Heparininduzierte Thrombozytopenie

**Seit langem ist bekannt: Bei manchen Patienten kann es unter einer Heparinisierung paradoxerweise zu ausgeprägten thromboembolischen Ereignissen kommen. Bei der Obduktion der Patienten wird charakteristischerweise ein thrombozytenreicher Thrombus bzw. Embolus gefunden – daher der Name „white clot syndrome“. Da für dieses Krankheitsbild eine Thrombozytopenie pathognomonisch ist, wird es heute als heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) bezeichnet. In den letzten Jahren konnte die epidemiologische Bedeutung der HIT und ihre Pathophysiologie weitgehend aufgeklärt werden. Trotz dieser Erkenntnisse sind katastrophale Verläufe, wie im weiteren geschildert, möglich. Kenntnisse der Diagnostik und Therapie der HIT sind daher heute dringend erforderlich.**

## Eine folgenreiche Operation ...

Bei einer 55-jährigen Patientin führten rezidivierende therapieresistente Ulcera ventriculi zum Entschluss, eine partielle Gastrektomie durchzuführen. Ansonsten war die **frühere Anamnese** unauffällig. Insbesondere gab es keine Hinweise für thromboembolische Ereignisse oder eine hämatologische Grundkrankheit. Die Throm-

bozytenzahlen und der Gerinnungsstatus waren präoperativ ohne pathologischen Befund.

Die Operation und der unmittelbare postoperative Verlauf waren zunächst komplikationslos.

Zur perioperativen Thromboseprophylaxe wurden **2 x 7.500 Einheiten Standardheparin s. c.** gegeben. Ein Zentralvenenkatheter wurde perioperativ über die linke Vena basilica implantiert und am fünften postoperativen Tag entfernt. **Einen Tag später** entwickelte die Patientin Fieber. Die ehemalige Insertionsstelle des ZVK war gerötet und wurde als potenzieller Infektionsherd in Betracht gezogen. Eine antibiotische Therapie mit Clindamycin wurde begonnen.

## Ausgeprägte Thromboseneigung bei niedrigen Thrombozyten ...

Trotz der antibiotischen Therapie besserte sich der Lokalbefund nicht. **Zwei weitere Tage später** kam es zu einer deutlichen Schwellung des linken Armes. Es wurde die klinische Diagnose einer **tiefen Venenthrombose** gestellt. Neben lokalen Maßnahmen wurde die Antikoagulation auf eine intravenöse Heparintherapie mit Standardheparin mit

## KOMPLIKATION BEI HEPARININDUZIERTER THROMBOZYTOPENIE



Gangrän des linken Armes

dem Ziel einer PTT zwischen 60 und 90 Sekunden umgestellt.

Eine Blutbildkontrolle am nächsten Tag (**9. postoperativer Tag**) zeigte einen Abfall der Thrombozyten auf 23.000/ $\mu$ l bei unveränderten Hb-Werten und Leukozytenzahlen.

Unter der Verdachtsdiagnose einer heparininduzierten Thrombozytopenie wurde die Antikoagulation auf **2x750 Einheiten Danaparoid** (Orgaran®) umgestellt. Die eingeleitete Labordiagnostik ergab einen **positiven Befund im ELISA-Test** für die heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II.

### Warum ELISA?

Die Labordiagnostik der HIT ist auf die Detektion der HIT-Antikörper gerichtet (siehe Pathomechanismen Seite 4–5).

Grundsätzlich unterscheiden wir **funktionelle Tests** wie z. B. den HIPA (Heparin-induced-platelet aggregation) von Tests, welche die Heparin-Antikörper-Komplexe **immunologisch** nachweisen (ELISA). Bei den funktionellen Tests wird die Eigenschaft der im Patientenblut vorhandenen Heparin-PF4-Antikörperkomplexe genutzt, Thrombozyten auch *in vitro* zu agglutinieren. Bei den immunologischen Tests

werden die Immunkomplexe durch spezifisch gegen sie gerichtete Antikörper erkannt. Da die funktionellen Tests personell und zeitlich sehr aufwändig sind und nur in wenigen Laboratorien zur Verfügung stehen, hat sich in letzter Zeit die **ELISA-Diagnostik** mehr und mehr durchgesetzt. Sensitivität und Spezifität entsprechen in etwa denjenigen der funktionellen Tests. Je nach Menge der vorhandenen Heparin-Antikörper-Komplexe werden die Ergebnisse in drei Kategorien als negativ, verdächtig/grenzwertig oder positiv angegeben.

## Eine Katastrophe bahnt sich an ...

Am zehnten postoperativen Tag kam es zusätzlich zum Befund am linken Arm zu einer Schwellung des **rechten Unterschenkels**. Eine tiefe Beinvenenthrombose wurde diagnostiziert. Die Thrombozyten waren weiter abgefallen. Bei 3.000/ $\mu$ l wurde ein Thrombozytenkonzentrat transfundiert. Die Antikoagulation mit Orgaran® wurde auf 150 bis 400 Einheiten pro Stunde erhöht, die **Anti-Xa-Spiegel** wurden auf ca. 0,6 U/l eingestellt.

### Anti-Xa-Spiegel

Heparin verhilft über seine Kofaktorwirkung dem eigentlich wirksamen Antikoagulant ATIII zu einer effektiveren Hemmung der aktivierten Gerinnungsfaktoren wie z. B. Thrombin (FIIa) oder FXa. Da die Wirkung von Standardheparin auf die Thrombin-Inaktivierung ausgeprägt ist, zeigt sich diese in einer Verlängerung der PTT. Sie wird auch zur Einstellung therapeutischer Heparinspiegel genutzt. Niedermolekulares Heparin und das Glykosaminoglykan-Gemisch Danaparoid hemmen zu einem größeren Teil FXa als FIIa. Dies hat zur Folge: Die Beeinflussung der PTT ist geringer ausgeprägt. Patienten unter antithrombotischer Therapie mit **niedermolekularem Heparin (LMWH) oder Danaparoid** weisen oft **normale PTT-Zeiten** auf. Daher muss zur Bestimmung der Effektivität der Antikoagulation von LMWH oder Danaparoid das Ausmaß der **Inaktivierung von FXa** gemessen werden. Diese Anti-Xa-Aktivität wird in U/ml angegeben und sollte bei einer therapeutischen Antikoagulation bei ca. 0,6–1,0 U/ml liegen.

## Selten: Die Gangrän

Am nächsten Tag wurde bei einer zunehmenden Thrombose der oberen Extremität eine Phlegmasia coerulea dolens, ein Verschluss des Venenquerschnitts diagnostiziert (siehe Abbildung Seite 2).

Es entwickelte sich eine ausgeprägte Gangrän des linken Arms, die durch eine umgehende Faszienpaltung behandelt wurde. Trotz dieses Eingriffs schritt die Gangrän weiter fort, die Patientin entwickelte eine ausgeprägte disseminierte intravasale Gerinnungsstörung. Der Arm musste am nächsten Tag amputiert werden.

### Kein happy end ...

Postoperativ kam es zu einer raschen Normalisierung der Laborparameter. Die respiratorische Funktion war jedoch stark beeinträchtigt, so dass die Patientin erst 4 Tage später extubiert werden konnte. Nach Absetzen der Sedierung blieb die Patientin **stuporös**, ohne allerdings fokale neurologische Defizite zu zeigen.

Die eingeschränkte respiratorische Funktion und die neurologischen Auffälligkeiten ließen **thromboembolische** Ereignisse befürchten. Als weitergehende Diagnostik wurde daher eine Computertomographie des Thorax, des Abdomens und der unteren Extremitäten sowie eine MRT des Schädels durchgeführt.

Im CT fand sich ein **Embolus in der rechten Pulmonalarterie**, während die MRT Thrombosen im **Sinus sagittalis superior** und

im **Sinus sigmoideus** aufwies. Weder in der Vena cava, noch in den Beinvenen fanden sich zu diesem Zeitpunkt Thromben. Die klinischen Probleme der Patientin von Seiten der respiratorischen und neurologischen Funktion waren daher durch eine weitergehende, **ausgeprägte Thrombo-seneigung** charakterisiert.

Im weiteren Verlauf verbesserte sich der klinische Zustand der Patientin. Die Thrombozyten stiegen unter der laufenden Orgaran®-Therapie am **17. postoperativen Tag** bis auf 41.000/ $\mu$ l an. Die Mobilisierung wurde begonnen.

Beim Sitzen auf der Bettkante erlitt die Patientin eine Synkope. Die Echokardiographie zeigte eine **massive Lungenembolie**. Trotz operativer Entfernung des Thrombus verstarb die Patientin am nächsten Tag.

### Fazit

Die Kasuistik zeigt, dass es sich bei der heparininduzierten Thrombozytopenie um ein Krankheitsbild handelt, das mit einer **ausgeprägten Thromboembolie-neigung** einhergehen kann.

Trotz der rasch eingeleiteten Diagnostik und trotz des raschen Umsetzens auf Danaparoid kam es zu weiteren thromboembolischen Ereignissen. Eine Kreuzreaktivität von Danaparoid erscheint aufgrund des unter diesem Medikament stattfindenden Thrombozytenanstiegs unwahrscheinlich. Eine alternative Antikoagulation mit Hirudin ist allerdings zu diskutieren.



## Zum aktuellen Fall

# Hintergründe zur HIT

**HIT ist nicht gleich HIT. Man unterscheidet zwei Typen: Die heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) Typ I beruht auf einem direkten pharmakologischen Effekt der Heparine. Der lebensbedrohliche Typ II ist eine Sonderform der immunologisch bedingten medikamentenabhängigen Thrombozytopenien (IMT), die durch Heparin induziert wird.**

## HIT Typ I

Dieser Typ ist relativ häufig. Er tritt bei etwa 10 % der Patienten unter hoch dosierter intravenöser Heparinbehandlung auf. In der Regel ist der Verlauf asymptomatisch. Meist kommt es innerhalb von ein bis zwei Tagen nach Einleitung der Heparintherapie zu einer milden, vorübergehenden Thrombozytopenie (100.000 bis 150.000/ $\mu$ l). Heparine können die **Aktivität der thrombozytären Adenylatcyclase** senken. Da dieses

Enzym für die Umwandlung von Adenosintriphosphat (ATP) in cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP) verantwortlich ist, sinken als Folge die intrazellulären cAMP-Spiegel. Diese erniedrigten Spiegel machen die Thrombozyten „anfälliger“ gegen Einwirkungen von außen (Stimuli). Bei diesem in der Regel komplikationslosen Typ I steigen die Thrombozytenzahlen unter Fortsetzung der Heparintherapie meist innerhalb weniger Tage wieder an. Eine gezielte Therapie ist nicht erforderlich.

## HIT Typ II

Anders ist die Situation beim **immunologisch vermittelten Typ II**. Etwa 0,5 % bis 5 % der Patienten unter Heparintherapie zeigen einen schweren Abfall der Thrombozytenzahl um mehr als 50 % des Ausgangswertes. Lebensbedrohlich ist dieser Typ II der HIT vor allem

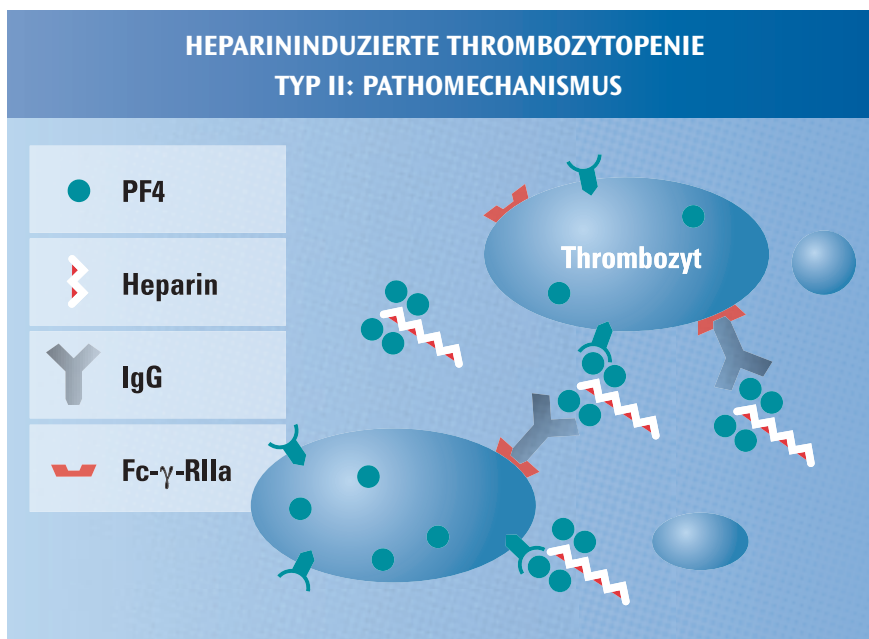
wegen der Komplikationen durch venöse und/oder arterielle Thromboembolien („white clot syndrome“). Als Auslöser können bereits kleinste Mengen ausreichen (z.B. durch Beschichtung oder heparinhaltige Spüllösungen intraarterieller Katheter).

Der Kausalzusammenhang ist nicht immer leicht zu diagnostizieren, denn die Thrombozytopenie beginnt üblicherweise am 5. bis 22. Tag nach Heparinexposition. Bei Reexposition manifestieren sich hingegen die Symptome innerhalb kurzer Zeit (z.T. von Stunden). Dies ist typisch für ein immunologisches Geschehen.

## Pathomechanismen bei Typ II

Die Abbildung zeigt schematisch die wesentlichsten Pathomechanismen im Überblick.

- Der aus den  $\alpha$ -Granula der Thrombozyten freigesetzte Plättchenfaktor 4 (PF4) ist ein positiv geladenes Plasmaprotein. Es bindet intravasal an das stark negativ geladene Heparin-Molekül. So entstehen **Heparin-PF4-Komplexe** auf der Thrombozytenoberfläche und im Plasma.
- Diese Komplexe wirken bei manchen Patienten immunogen. Sie induzieren die Bildung von HIT-Antikörpern (IgG) gegen diese Heparin-PF4-Komplexe. Es kommt zu **Antigen-Antikörper-Komplexen**.
- Diese **Antigen-Antikörper-Komplexe** wiederum binden an bestimmte Rezeptoren auf den Thrombozyten, an die



**Fc- $\gamma$ -RIIIa-Rezeptoren.** Dies bewirkt eine starke Aktivierung der Thrombozyten, wobei vermutlich Ladungsphänomene der Komplexe beteiligt sind.

- Die Folge ist eine vermehrte **Thrombinbildung** durch die Exposition von Phospholipiden. Das zunächst immunologische Geschehen greift also auf das Gerinnungssystem über. Thrombin aktiviert schließlich weitere Thrombozyten – es kommt zur vermehrten **Thrombozytenaggregation**.
- Doch nicht nur die Thrombozyten werden aktiviert. HIT-Antikörper binden auch an die **Endothelzellen** der Gefäßwand. Diese werden aktiviert. Es kommt zur Expression von TF (tissue factor), was zusätzlich die **Thrombinbildung** fördert. Des Weiteren werden Zytokine und Adhäsionsmoleküle aus dem Endothel freigesetzt.

Hinzu kommt: Der vermehrt freigesetzte Plättchenfaktor 4 interferiert mit der Antithrombin-Bindungsstelle von Heparin, weshalb **Heparin** seine **antikoagulatorische Wirkung verliert**. Doch spielen bei HIT Typ II ohnehin das **sofortige Absetzen** und die **heparinfreie Antikoagulation** die entscheidende Rolle bei der Therapie (siehe Expertenforum).

Niedermolekulare Heparine bilden aufgrund einer geringeren Affinität zu Plasmaproteinen wie PF4 und zu Thrombozyten sowie En-

EXEMPLARISCHE BEFUNDE BEI HIT TYP II	
<b>Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl)</b>	absolut: < 100.000/ $\mu$ l relativ: < 50 % des Ausgangswertes (Beachte: Latenzzeit!)
<b>Gerinnungsaktivierung</b>	erhöhte D-Dimer-Werte erhöhte Prothrombinfragmente
<b>Immunologische Testergebnisse</b>	ELISA (Anti-PF4/Heparin-Antikörper)
<i>Die Funktionellen Tests werden nur wegen der Vollständigkeit erwähnt, siehe kritische Bewertung in der Kasuistik (Kästen):</i>	
<b>Funktionelle Tests (pos. Ergebnis)</b>	Plättchenaggregationstest Heparininduzierte Plättchenaggregation (HIPA)
<b>Thromboembolische Komplikationen</b>	Am häufigsten venös (z. B. zentralvenöser Katheter, tiefe Beinvenenthrombose, Sinusvenenthrombose) Lungenembolie  Seltener arteriell, z. B. distale Aorta, Iliacal- und Femoralarterie (oft Indikation zur Amputation) sowie Mesenterialarterien
<b>Fehlende Blutungszeichen</b>	bei großen Wundflächen
<b>Hautläsionen</b>	wie Indurationen, Erytheme, Nekrosen in subcutanen Heparinjektionsstellen

Mod. nach Pötzsch B. u. Madlener K. in: Gerinnungskonsil, Georg Thieme Verlag 2002

dothelzellen weniger Antigenkomplexe und rufen daher seltener eine HIT hervor. Doch muss eine mögliche Kreuzreaktion der Antikörper beachtet werden.

**Kein Wunder ...**

Die genannten Mechanismen erklären die Klinik: Die starke **prokoagulatorische** Komponente steht im Vordergrund. Die **rechtzeitige und richtige Interpretation** der Symptome ist lebensrettend. Der Laborbefund der Thrombozytenzahl sowie die funktionellen und immunologischen Tests sind

in der Kasuistik (Kästen) dargestellt. Doch gibt es keine diagnostische Maßnahme, die eine HIT definitiv beweisen oder ausschließen kann.

So basiert der Entschluss zum Absetzen von Heparinen und zur alternativen Antikoagulation auf den **klinischen Beobachtungen** in Kombination mit den Laborbefunden (Tabelle). pk

Quellen:  
 – Bombeli T: Management von Thrombosen und Blutungen, Verlag Hans Huber Bern – Göttingen – Toronto – Seattle (2002)  
 – Hiller E, Riess H: Hämorrhagische Diathese und Thrombose, 3. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart (2002)

# Rationale der Therapie einer HIT

**Obwohl Labortests zum Nachweis der Antikörper gegen Heparin existieren, wird die Diagnose einer HIT Typ II in den meisten Fällen immer noch auf Grund der klinischen Symptomatik gefällt.**

**Dies erklärt auch, dass seit der Erstbeschreibung des Syndroms, der breiten Diskussion und Schärfung der Aufmerksamkeit die sicher und weniger sicher diagnostizierten HIT-Vorfälle zunehmen. Vermutlich ist bei einer Vielzahl der beschriebenen Fälle ein gewisser Anteil nicht direkt durch Heparinexposition bedingt.**

Es ist nach wie vor eine für den Kliniker schwierig zu lösende Aufgabe, in der akuten Situation (auf der Intensivstation, im OP-Saal) zu einer klaren Entscheidung zu kommen. Gilt es doch, eine notwendige Antikoagulation durch Heparin sofort zu beenden und mit den potenziellen Risiken einer nicht adäquaten Gerinnungshemmung umzugehen.

## Die Bedeutung und Sicherheit der Laborteste zum Nachweis der Antikörperbildung

Es steht ein sensitiver Test (ELISA), in dem die Antikörper immunologisch erfasst werden, zur Verfügung. Ein funktioneller Test deckt die Auswirkungen ab einer ausreichenden Konzentration von Antikörpern durch den Nachweis der Serotoninfreisetzung von aktivierten Thrombozyten auf. Der Funktionstest erfordert einen ausreichend hohen Titer

an Antikörpern, während der ELISA-Test Antikörper bereits erfasst, die in ihrer Konzentration viel zu niedrig liegen, um klinische Symptome hervorzurufen.

Deshalb korreliert der Funktionstest – trotz der auf Seite 2 in der Kasuistik genannten Einschränkung – enger mit einer klinisch relevanten Thrombozytopenie als der Antikörpertest.

## Risikopatienten

Eine HIT mit klinisch relevanten Thrombosen tritt häufiger bei Patienten im Rahmen eines **Entzündungsprozesses**, z. B. in Folge einer chirurgischen Intervention oder einer **Infektion** auf. Die dabei entstehende **Zytokin-freisetzung** senkt unter diesen Bedingungen die Schwelle für die Thrombozytenaktivierung und ruft eine Freisetzung von PF4 hervor.

Besonders risikobehaftet sind dabei Patienten, die sich großen orthopädischen Operationen unterziehen müssen. Die Inzidenz bei kardiopulmonalen Bypassoperationen scheint im Gegensatz dazu relativ niedrig zu sein.

## Zeitfaktor nach Exposition

Ein besonderes Problem besteht in der Zeitdauer des erhöhten Risikos für eine HIT nach der Exposition gegenüber Heparin. Bis etwa **22 Tage nach dem Ab-**

**setzen einer Heparintherapie** kann immer noch eine Thrombose auf der Basis einer HIT-Reaktion auftreten. Auf dem Boden hoher Antikörpertiter oder von nicht entdeckten subklinischen Thrombosen ist die Entwicklung einer **verzögerten HIT ohne auffälligen Abfall** der Thrombozyten möglich.

Andererseits kann sich bei einer erneuten Heparinexposition innerhalb kürzester Zeit ein extremer Thrombozytenabfall entwickeln.

**Dies bedeutet:** Bei Patienten mit dem Verdacht einer HIT ist eine sehr genaue **Anamnese** der Heparinexposition zu erheben. Auch **Zeitintervalle** von nahezu **drei Wochen** schließen eine klinische Thrombosegenese auf dem Boden einer HIT nicht aus.

## „Therapieansatz“ Prävention

Die beste Therapie ist die **Prävention**. Patienten, die einen klaren anamnestischen Hinweis auf eine HIT haben, sollten nicht erneut unfraktioniertem Heparin ausgesetzt werden.

Niedermolekulare Heparine können ebenfalls nur bedingt verwendet werden, da eine hohe Kreuzreaktivität der Antikörper besteht.

Allenfalls können Patienten mit einer anamnestischen HIT, bei denen jedoch keine zirkulierenden Antikörper nachzuweisen sind, niedermolekulare Heparine appliziert werden. Niedermolekulare Heparine können sehr viel weniger häufig Antikörperbildung hervorrufen als unfraktioniertes Heparin (siehe Seite 5).

### Abbruch der Heparintherapie

Beim klaren klinischen Nachweis einer HIT (Thrombozytopenie in den oben angegebenen Größenordnungen, klinische Symptomatik einer Thrombosebildung und Heparinexposition) muss die **Heparinisierung sofort abgebrochen** werden.

Da in all diesen Fällen in der Regel eine klare Indikation zur Thromboseprophylaxe besteht, muss anschließend das Risiko einer unterlassenen Thrombosehemmung gegen den Einsatz von Heparinalternativen abgewogen werden.

### Alternativen zu Heparin

Grundsätzlich kommen folgende Alternativen in Betracht:

- Lepirudin (Refludan<sup>®</sup>, ein rekombinanter Hirudinabkömmling)
- Danaparoid (Orgaran<sup>®</sup>)
- Argatroban (Novastan<sup>®</sup>, ein synthetisches Argininanalogon, in Europa nicht zugelassen)

### Lepirudin

Lepirudin ist ein direkter Thrombininhibitor. Er wird renal eliminiert. Die Halbwertszeit (1,5 Stunden) ist relativ kurz. Ein Monitoring der Therapie ist über die aPTT möglich und einigermaßen steuerbar. In zwei großen Multizenterstudien konnte gezeigt werden, wie eine HIT Typ II mit dieser Substanz effektiv und sicher therapiert werden kann. Lepirudin ist

auch zur Prophylaxe zugelassen. Hier ist allerdings anzumerken, dass unter Hirudin häufiger Blutungskomplikationen als unter Danaparoid beschrieben sind.

### Danaparoid

Danaparoid hat eine Halbwertszeit von 22 Stunden und wird renal eliminiert. Die Therapie ist nur über den Antifaktor Xa in seinen Wirkungen zu überwachen.

### Argatroban

Dieser synthetische, direkte Thrombininhibitor hat wegen seiner relativen Kontraindikation bei Leberfunktionsstörungen eine eingeschränkte Verwendbarkeit. Die Substanz hat allerdings die niedrigste Halbwertszeit (40 Minuten) und damit die beste Steuerbarkeit. Argatroban ist nicht in Europa, nur in USA und Japan zugelassen.

### Langanhaltende Antikoagulation

Entscheidend ist, dass das Risiko für die Entwicklung von Thrombosen bei einem Patienten mit HIT bis zu sechs Wochen andauern kann und daher speziell nach Symptomen und subklinischer Symptomatik gesucht werden muss. Es wird sogar die alternative Antikoagulation z. B. mit Orgaran<sup>®</sup> und die Kombination mit oralen Cumarinderivaten von bis zu zwei oder drei Monaten vorgeschlagen.

Selbstverständlich muss bei eingetretener schwerer venöser oder arterieller Thrombose durch entsprechende Intervention der potenzielle Schaden so frühzeitig wie möglich begrenzt werden.

### Patienteninformation

Wichtig ist: Dem Patienten muss bei nachgewiesener HIT auch ohne schwere Komplikationen eine entsprechende Information mitgegeben werden, da innerhalb der nächsten 120 Tage jede weitere Exposition gegenüber Heparin auf jeden Fall zu vermeiden ist. Bei einem längeren Zeitintervall sollte bei entsprechend klarer Anamnese zumindest eine Antikörperkonzentration bestimmt werden bzw. eine alternative Thromboseprophylaxe bevorzugt werden. Besonders schwierig ist diese Entscheidung bei Patienten, die sich einer elektiven kardiopulmonalen Operation unter Bypassbedingungen unterziehen müssen.

### Fazit

Nach wie vor sind die immunologischen Hintergründe einer HIT nicht vollständig aufgeklärt. Nicht alle Patienten, die Heparin erhalten, haben ein gleich hohes Risiko, Antikörper zu entwickeln. Die Entscheidung zu einer alternativen Thromboseprophylaxe wird dadurch verkompliziert, dass einfache Laborbestimmungen zur Beurteilung der Effektivität der Antikoagulation, wie bei der Heparinapplikation jederzeit möglich, für die alternativen Therapeutika nicht in der gleichen Qualität zur Verfügung stehen. Nach wie vor zu diskutieren ist auch die individuell optimale Dosis für Orgaran<sup>®</sup>, die bei jedem individuellen Patienten eine Gratwanderung zwischen einer effektiven Thromboseprophylaxe und einem erhöhten Risiko für Blutungen darstellt.



# HIT nur bei i.v.-Applikation und postoperativ?

**Die HIT Typ II ist bekannt als postoperative Komplikation der intravenösen Gabe von unfractioniertem Heparin. In der Literatur reicht die Inzidenz von 0,5 % bis 5 %. GIROLAMI und Mitarbeiter untersuchten aktuell die Häufigkeit bei internistischen Patienten, die Heparin subcutan zur Thromboseprophylaxe erhielten.**

Die Autoren gingen der Frage nach, ob die Applikationsform von Bedeutung ist. Einige Untersucher fanden Unterschiede in Abhängigkeit von der Applikationsform, andere jedoch nicht. Ebenso besteht die Frage, ob das Risiko einer HIT bei internistischen Patienten vergleichbar mit dem chirurgischer Patienten ist. Die Gruppe um GIROLAMI untersuchte in ihrer prospektiven Kohortenstudie 598 internistische Patienten am Universitätsklinikum in Padua zwischen November 1997 und Juli 2000. Eine Gruppe (n=360) erhielt unfractioniertes Heparin **subcutan** aus prophylaktischer Indikation, die andere (n=238) aus therapeutischer Indikation. Die Dosierungen reichten von 10.000 bis 20.000 IE/Tag:

- 14% (n=87) 10.000IE/Tag s.c.
- 51% (n=303) 15.000IE/Tag s.c.
- 35% (n=208) ≥15.000IE/Tag s.c.

Ausgeschlossen waren Patienten, die **weniger** als 3 Monate zuvor Heparin erhalten hatten oder Thrombozytenzahlen unter 150.000/μl bzw. über 450.000/μl aufwiesen sowie solche mit

Erkrankungen, die das Gerinnungs- und Fibrinolyse-System beeinflussen.

## Die Parameter

Die Diagnose HIT wurde gestellt, wenn folgende Befunde zu erheben waren:

- Thrombozytenabfall von 50 % oder mehr unter den Ausgangswert,
- Thrombozytopenie fünf Tage nach Beginn der Heparin-gabe und Normalisierung der Thrombozytenzahl innerhalb von zehn Tagen nach Absetzen des Heparins,
- Heparininduzierte Thrombozytenaktivierung (HIPA),
- Nachweis von Heparin-Antikörpern (IgG) und
- thromboembolische Ereignisse.

## Ergebnisse

Fünf der 598 Patienten erlitten eine HIT. Diese 0,8 % gehörten zu den Gruppen, die Heparin in **Dosierungen zur Prophylaxe**, also max. 15.000 IE/Tag s.c. erhielten. Bei der Gruppe mit Dosierungen darüber trat kein HIT-Fall auf. Keiner der betroffenen Patienten entwickelte die HIT innerhalb der ersten Woche. Jeweils 1,04 % wurden nach 15 bzw. 20 Tagen detektiert. Die **meisten Fälle traten einen Monat nach Heparinexposition** auf (2,12 %). Drei der fünf HIT-Patienten (= 60 % von fünf) erlitten **thromboembolische Ereignisse**. Von den nicht Betroffenen 593 zeigten 21 (= 3,5 % von 593)

thromboembolische Ereignisse. Damit war die Inzidenz in der HIT-Gruppe deutlich höher. Eine Heparinexposition von **mehr als drei Monaten** zuvor war nicht mit einem erhöhten HIT-Risiko verbunden. Die Autoren schließen: **Auch bei subcutaner Heparin-Prophylaxe internistischer Patienten** muss mit HIT und den daraus resultierenden thromboembolischen Ereignissen gerechnet werden – und dies mit deutlicher Latenz nach Heparinexposition!

## Kommentar

WARKENTIN kommentiert die Studie wie folgt: „*Thus the main conclusion is stark: although HIT occurs somewhat less often in medical than in surgical patients (1% vs 3%–5%), it remains a very serious, life-threatening adverse drug effect*“. Und: Die Studie bekräftigt die Empfehlung (College of American Pathologist's, 2002): Die **Bestimmung der Thrombozytenzahlen** sollte Routine bei **internistischen Patienten** sein, die unfractioniertes Heparin in prophylaktischen oder therapeutischen Dosen erhalten. pk

Fordern Sie mit der Feedbackkarte Publikation und Kommentar bei der Redaktion an.

## Impressum

### Schriftleitung:

Prof. Dr. med. D. Michael Albrecht (alb)  
Prof. Dr. med. Helmut Ostermann (ost)

**Herausgeber und verantwortlicher Redakteur:**  
Dr. med. Peter Kohler (pk)

### Verlag:

Medi Didac GmbH, Friedrich-Wilhelm-Str. 160, 56077 Koblenz  
Tel. (0261) 9730700, Fax (0261) 9730702  
E-Mail ask@medi-didac.de

**Redaktion:** Rotraut Flörkemeier  
Dr. Rita Hermann

**Gestaltung:** Q, Wiesbaden

**Druck:** Görres Druckerei, Koblenz

Ein Projekt der Aventis Behring GmbH

ISSN 1619-747X

Herausgeber, Autoren und Verlag können keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben zur Medikation und den Dosierungen übernehmen. Der Leser muss sich in eigener Verantwortung, z.B. an Hand von Beipackzetteln und Herstellerunterlagen, kritisch informieren.