

Heparininduzierte Thrombozytopenie

Andreas Greinacher¹, Norbert Lubenow¹,
Peter Hinz², Axel Ekkernkamp²

Zusammenfassung

Die heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) ist die gefährlichste unerwünschte Wirkung des Heparins. Sie ist assoziiert mit paradoxen Gefäßverschlüssen. Leitsymptome der HIT sind Abfall der Thrombozytenwerte > 50 Prozent und/oder neue thromboembolische Komplikationen vor allem zwischen dem 5. und 14. Tag einer Heparintherapie. Die Häufigkeit der HIT ist abhängig vom verwendeten Heparin (unfraktioniertes Heparin : niedermolekulares Heparin circa 10 : 1) und von der Grunderkrankung. Nach großen Operationen besteht ein größeres Risiko als bei einem Schlaganfall gefolgt von internistischen Patienten und bei Schwangerschaften. Die klinische Diagnose kann durch den Nachweis von HIT-Antikörpern gesichert werden. Die alternativen Antikoagulantien Danaparoid (ein Heparinoid) und Lepirudin (ein direkter Thrombininhibitor) stehen zur weiteren Behandlung betroffener Patienten zur Verfügung. Vitamin-K-Antagonisten können bei HIT-Patienten ebenfalls paradoxe

Thrombosen auslösen und sollten besonders vorsichtig eingesetzt werden. Die effektivste Maßnahme zur Vermeidung einer HIT ist derzeit die konsequente Verwendung von niedermolekularem Heparin (NMH) anstelle von unfraktioniertem Heparin (UFH). Die regelmäßige Bestimmung der Thrombozytenzahlen, insbesondere unter der Gabe von unfraktioniertem Heparin, ist die am besten geeignete Maßnahme, eine HIT frühzeitig zu erkennen. Die Häufigkeit der Thrombozytenbestimmungen sollte an das Risiko, eine HIT zu entwickeln, angepasst werden. Die Notwendigkeit der Aufklärung über die HIT wird kontrovers diskutiert.

Schlüsselwörter: HIT, Heparin, Danaparoid, Lepirudin, Thrombozytopenie

Summary

Heparin-induced Thrombocytopenia
Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is the most severe side-effect of heparin, asso-

ciated with paradoxical vessel occlusions. Characteristic signs of HIT are a platelet count drop > 50 per cent and/or new thromboembolic complications during heparin therapy. Functional and antigen assays are available for confirmation of the clinical diagnosis. The alternative anticoagulants danaparoid (a heparinoid) and lepirudin (a direct thrombin inhibitor) were assessed in prospective studies and are available for further anticoagulation in affected patients. Vitamin-K antagonists can also induce paradoxical thromboses in HIT and should be used cautiously. The most effective measure at present to avoid HIT is to use low-molecular-weight heparin instead of unfractionated heparin if possible. Regular platelet count monitoring, especially if unfractionated heparin is used, is best suited for early diagnosis of HIT. There is no consensus regarding the necessity to inform the patients about the risk of HIT.

Key words: HIT, heparin, danaparoid, lepirudin, thrombocytopenia

Heparin ist das am häufigsten bei stationären und zunehmend auch bei ambulanten Patienten genutzte Antikoagulans. Neben Blutungen (therapeutische Dosierung), ist die Immunreaktion der heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) die wichtigste unerwünschte Wirkung. Bei der HIT induziert das Antikoagulans Heparin paradoxerweise venöse und arterielle Thrombosen. Wird die HIT nicht frühzeitig erkannt, und der Patient mit einem kompatiblen Antikoagulans behandelt, können lebensbedrohliche Komplikationen entstehen.

Der Kostendruck auf die Krankenhäuser führt dazu, dass Patienten zunehmend früher entlassen, beziehungsweise Eingriffe ambulant durchgeführt werden. Hierdurch wird Heparin zunehmend ambulanten Patienten gegeben, sodass die HIT jetzt auch im ambulanten- und Rehabereich auftritt.

Klinik der heparininduzierten Thrombozytopenie

Bei der nichtimmunologischen heparin-assoziierten Thrombozytopenie bindet das Heparin, ein stark negativ geladenes Polysaccharid, an positiv geladene Proteine und auch an Thrombozyten (17, 23). Dies führt in den ersten ein bis zwei Tagen der Behandlung mit unfraktioniertem Heparin (UFH) in einer therapeutischen Dosierung bei circa 25 Prozent der Patienten zu einem geringen Abfall der Thrombozytenwerte (< 30 Prozent) (37, 51). Diese normalisieren sich jedoch spontan während weiterer Heparingabe.

Bei der immunologisch heparininduzierten Thrombozytopenie (auch HIT Typ 2 genannt) handelt es sich um eine durch ein Antikoagulans induzierte, prothrombotische Erkrankung, bei der heparininduzierte Antikörper Thrombozyten aktivieren. Dies führt zu Thrombozytopenie und vermehrter Thrombinbildung. Die davon betroffenen Patienten haben ein hohes Risiko für neue venöse und arterielle Gefäßverschlüsse.

Die HIT ist ein klinisch pathologisches Syndrom, mit klinischen Symptomen und Bildung von Antikörpern. Sie tritt typischerweise zwischen dem 5. und 14. Tag der Heparin-gabe auf, da das Immunsystem einige Tage benötigt, bis Antikörper in ausreichender Konzentration gebildet werden, unter Umständen früher, wenn der Patient innerhalb der letzten drei Monate Heparin erhalten hat (31, 52). Die Thrombozytenwerte fallen meist abrupt um mehr als 50 Prozent (45).

¹ Abteilung Transfusionsmedizin (Leiter: Prof. Dr. med. Andreas Greinacher), Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin, Ernst-Moritz-Arndt Universität, Greifswald

² Abteilung für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie (Direktor: Prof. Dr. med. Axel Ekkernkamp), Ernst-Moritz-Arndt Universität, Greifswald

Insbesondere nach größeren Operationen kommt eine reaktive Thrombozytose zustande, sodass für die Beurteilung des relativen Thrombozytenabfalls der höchste Wert seit Beginn



Abbildung: Typisches Erscheinungsbild einer heparininduzierten Hautnekrose, erythematöser Randsaum mit deutlich sichtbarer irregulär begrenzter zentraler Nekrose.

der Heparin-gabe verwendet werden muss. Meist fallen die Werte auf 40 000 bis 80 000 Thrombozyten/μL, doch bei circa 10 Prozent der Patienten sinken sie nicht unter 150 000/μL; in weniger als 10 Prozent der Fälle auf Werte < 20 000/μL, dies vor allem bei gleichzeitiger Verbrauchskoagulopathie (45).

Paradoxerweise treten bei der HIT nur selten Blutungen, sondern häufig Gefäßverschlüsse auf. Das Risiko bei Thrombozytenabfall HIT-assoziierte Gefäßverschlüsse zu entwickeln, liegt bei 50 bis 75 Prozent. Werden diese mit einer Erhöhung der Heparindosis behandelt, können schwerste Komplikationen auftreten. Bis vor wenigen Jahren lag die Mortalität der HIT bei 20 Prozent, in einem etwa gleichen Prozentsatz trugen Patienten bleibende Schäden davon, zum Beispiel Amputationen oder Residualdefekte nach Schlaganfällen. Vor allem durch die frühzeitige Diagnose und neue Therapieoptionen wurde die Komplikationsrate der HIT deutlich gesenkt (Mortalität 6 bis 7 Prozent, Amputationen 5 bis 6 Prozent) (12).

Das Verhältnis venöser zu arteriellen Gefäßverschlüssen beträgt circa 5 : 1. Nahezu die Hälfte aller Patienten mit thromboembolischer Komplikation erleidet eine Lungenembolie. Andere Lokalisationen von Gefäßverschlüssen sind Beinarterien, Myokardinfarkt, Schlaganfall (33), Sinus-Venen-Thrombose, Mesenterialvenen und -arterien-Verschlüsse sowie Hautnekrosen (45) (Abbildung). Bei

den in Greifswald diagnostizierten Patienten findet sich, retrospektiv betrachtet, als primäre thromboembolische Komplikation der HIT meist eine tiefe Beinvenenthrombose. Die gra-

vierenden Komplikationen, insbesondere die arteriellen Verschlüsse sind in den meisten Fällen Folge der Fehldiagnose: „Thrombose trotz Heparin“ mit nachfolgender Erhöhung der Heparindosierung. Praktisch wichtig ist dabei, dass bei circa 20 Prozent der Patienten die Thrombose ein bis zwei Tage vor dem Thrombozytenabfall auf-

tritt. Daher sollte die HIT bei jeder Thrombose unter Heparin-gabe in die Differenzialdiagnose mit einbezogen werden.

Eine Besonderheit ist die verzögerte HIT. Diese Patienten fallen typischerweise einige Tage nach Entlassung und Absetzen des Heparins mit einer akuten thromboembolischen Komplikation und Thrombozytopenie auf. Bei diesen Patienten lassen sich

HIT-ähnliche Autoantikörper in hoher Titerstufe nachweisen (50). Daher sollten bei Patienten mit akuten thromboembolischen Komplikationen, die innerhalb der letzten 14 Tage Heparin erhalten haben, die Thrombozytenwerte bestimmt werden, um gegebenenfalls eine HIT zu erkennen.

Differenzialdiagnosen bei unklarer Thrombozytopenie

Das weitere Vorgehen bei einer unklaren Thrombozytopenie sollte zunächst das Laborartefakt einer Pseudothrombozytopenie ausschließen (Tabelle). Hierzu empfehlen die Autoren einen Blutauszug.

Häufige Ursache einer Thrombozytopenie mit einem Wert um die 50 000/μL bei schwerkranken Patienten ist die beginnende Sepsis mit Verbrauchskoagulopathie. Hier ist die klinische Differenzialdiagnose zur HIT schwierig. Ein Hinweis auf HIT sind thrombotische Verschlüsse der Hämo-filtration. Bei der akuten Lungenembolie kann die massive Thrombinbildung zu einem Abfall der Thrombo-

| Tabelle | |
|---|---|
| Differenzialdiagnosen der HIT | |
| Diagnose | Unterscheidungsmerkmale |
| Pseudothrombozytopenie | Normale Thrombozytenwerte in Citratblut, Aggregate im Blutauszug |
| Nicht immunologische Heparin-assoziierte Thrombozytopenie | Nach ein bis zwei Tagen therapeutischer Antikoagulation mit UFH. Selten Thrombozytenwerte < 100 000/μL oder Abfall > 30 % (Ausschlussdiagnose, kein beweisender Test) |
| Massive Lungenembolie | Klinisch kaum von HIT zu unterscheiden, wenn sie 5 bis 14 Tage nach Beginn der Heparin-gabe auftritt |
| Verbrauchskoagulopathie/ Sepsis | Beginn oft schleichend, Blutungskomplikationen, Verbrauch von Gerinnungsfaktoren |
| Medikamentinduzierte Thrombozytopenie | Meist 7 bis 20 Tage nach Therapiebeginn mit neuem Medikament. Thrombozytenwerte < 20 000/μL, Blutungskomplikationen |
| Autoimmunthrombozytopenie | Nicht assoziiert mit Heparin-gabe |
| Diabetische Ketoazidose | Akute Thrombozytopenie mit Krankheitsbeginn |
| GP-IIb/IIIa-Inhibitor-induzierte Thrombozytopenie | Beginn innerhalb von 12 Stunden nach Gabe von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren, Thrombozytenwerte < 20 000/μL, Blutungskomplikationen (wichtige DD: Pseudothrombozytopenie) |
| Post-Transfusions-Purpura (PTP) | 7 bis 14 Tage nach Transfusion von vorimmunisierten Patientinnen (> 95 % Frauen betroffen), Thrombozytenwerte < 20 000/μL, Blutungskomplikationen |
| Antiphospholipidsyndrom mit Thrombozytopenie | Nachweis von Lupusantikoagulanz und/oder Antikardiolipantikörpern, nicht mit Heparin-gabe assoziiert |

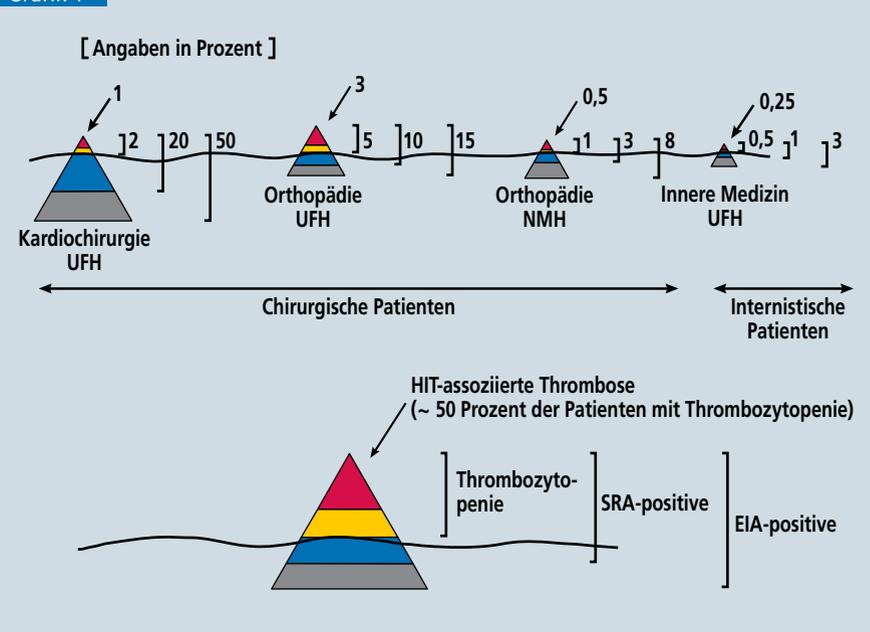
zytenwerte führen. Da die Lungenembolie oft nach mehreren Tagen Bettlägrigkeit trotz Heparin-gabe auftritt, ist auch hier die Unterscheidung zur HIT klinisch oft nicht möglich. Akute Autoimmunthrombozytopenie, medikamentinduzierte Thrombozytopenien, eine durch Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitor induzierte Thrombozytopenie und Posttransfusionspurpura (29) zeigen sehr niedrige Thrombozytenwerte und erhöhte Blutungsneigung. Die Thrombozytopenie tritt akut und nicht mit einer Verzögerung von 5 bis 14 Tagen auf, zum Beispiel bei der diabetischen Ketoazidose (hyperaggregable Thrombozyten), während und kurz nach einer Thrombolysetherapie (Thrombozytenaktivierung durch Fibrinolyseprodukte und Thrombinfreisetzung) und bei der bakteriellen Endokarditis (septische Emboli).

Inzidenz der heparininduzierten Thrombozytopenie

Prospektive Studien haben gezeigt, dass sich die klinischen Symptome einer heparininduzierten Thrombozytopenie nur bei einem kleinen Prozentsatz der Patienten mit HIT-Antikörpern manifestieren (*Grafik 1*) (25), abhängig vom verwendeten Heparin und der Grunderkrankung. Unfraktioniertes Heparin induziert eine heparininduzierte Thrombozytopenie circa zehnmal häufiger als niedermolekulare Heparine (NMH). Patienten nach größeren Operationen, insbesondere nach Einsatz einer Hüftgelenk-doprothese haben ein besonders hohes HIT-Risiko von 2,5 bis 3 Prozent, wenn sie UFH zur Thromboseprophylaxe erhalten (13, 54). Während der Gabe von NMH sind weit weniger Patienten, wahrscheinlich < 0,1 Prozent, betroffen (28).

In der Inneren Medizin sollte vor allem bei kardiologischen und intensivpflichtigen Patienten bei UFH-Gabe mit einer HIT gerechnet werden. Auch Schlaganfallpatienten, die UFH erhalten, scheinen ein Risiko für eine HIT im Bereich von circa 3 Prozent aufzuweisen (21). In der Schwangerschaft und bei Dialysepatienten ist die HIT dagegen selten. Wenn sie auftritt, dann

Grafik 1



Unterschiedliche Frequenz von HIT-Antikörperbildung und klinischer HIT in verschiedenen Patientenpopulationen, welche mit unfraktioniertem (UFH) oder niedermolekularem Heparin (NMH) behandelt wurden. Ein schematischer „Eisberg“ (untere Reihe) illustriert den Zusammenhang zwischen HIT-assoziiierter Thrombose, Thrombozytopenie, HIT-Antikörpern, nachgewiesen mit Serotonin Release Assay (SRA), und HIT-Antikörpern, nachgewiesen im Enzymimmunoassay (EIA). Die Größe des Eisbergs zeigt die relative Frequenz der HIT-Antikörperbildung, gemessen im EIA an, zum Beispiel ist der Kardiochirurgie-UFH-Eisberg circa sechsmal größer als der Orthopädie-NMH-Eisberg (50 Prozent gegen 8 Prozent Frequenz der HIT-Antikörperbildung) (25).

meist in der zweiten Woche nach Beginn der Heparin-beziehungsweise Dialysebehandlung oder, bei länger behandelten Patienten, nach einem zusätzlichen chirurgischen Eingriff.

Bei Kindern zeichnen sich zwei Risikogruppen ab: Neugeborene oder Kleinkinder nach kardiologischen Eingriffen und Adoleszenten, die Heparin wegen eines primären Gefäßverschlusses erhalten.

Durch das niedermolekulare Heparin ist die Inzidenz der HIT im Greifswalder Klinikum (circa 35 000 Patienten/Jahr) von circa 30 bis 35 auf zwei bis drei Fälle pro Jahr gesunken. Aber auch das Spektrum der Grunderkrankungen der im Labor der Autoren diagnostizierten Patienten aus anderen Krankenhäusern hat sich deutlich gewandelt. Waren bis vor kurzem vor allem chirurgisch orthopädische Patienten nach größeren Eingriffen betroffen, sind es heute Patienten auf der Intensivstation und Patienten nach herzchirurgischen Interventionen, bei denen meistens noch UFH eingesetzt wird.

Pathophysiologie der heparininduzierten Thrombozytopenie

Plättchenfaktor 4 (PF4) ist das wichtigste Antigen der HIT (18), neben Interleukin 8 und Neutrophilen-aktivierendem Peptid-2. Nachdem Heparin an PF4 bindet, wird ein Krypt- oder Autoantigen exponiert (*Grafik 2*) (1, 43), vor allem durch Heparinmoleküle mit hohem Molekulargewicht (14). Bei symptomatischen Patienten mit heparininduzierter Thrombozytopenie finden sich meist Antikörper der Klasse IgG (39), selten nur der Klasse IgM oder IgA (2).

Der wichtigste Rezeptor auf der Thrombozytenmembran für die HIT ist der Fc-Rezeptor FcγIIa. Dessen Vernetzung durch PF4-Heparin-Antikörper-Komplexe führt zur Thrombozytenaktivierung (9).

Thrombin ist das zentrale Enzym bei der HIT (5, 15, 47). Die Thrombinbildung bei der HIT wird durch gleichzeitige Aktivierung der Thrombozyten (7)

und der plasmatischen Gerinnungskaskade, der Bildung von thrombozytären Mikropartikeln (49) und der Alterierung der Endothelzellen (8) sowie Monozyten verstärkt (36) (Grafik 2).

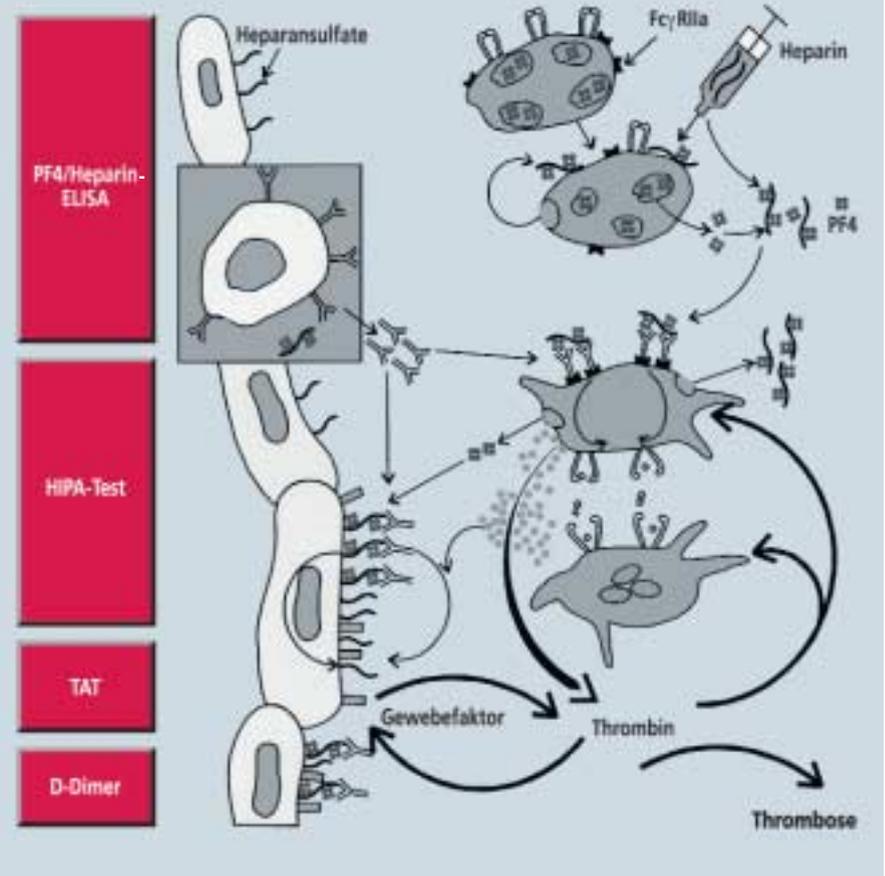
Die Pathophysiologie der HIT kann als ein Drei-Stufen-Modell beschrieben werden. Der erste Schritt ist die Immunantwort, das heißt die Bildung von HIT-Antikörpern. Beim zweiten Schritt werden die Thrombozyten aktiviert und die Thrombinbildung verstärkt. Hiermit verändert sich die ursprüngliche Immunreaktion hin zu einem prokoagulatorischen Syndrom. Ob – in einem dritten Schritt – der prokoagulatorische Zustand dann zu einer Thrombose führt, hängt von den individuellen Eigenschaften des Patienten ab.

Labortest bei heparininduzierter Thrombozytopenie

Ein Screening auf HIT-Antikörper bei asymptomatischen Patienten ist nicht sinnvoll. Die Bedeutung des In-vitro-Nachweises von HIT-Antikörpern (48) liegt in der Absicherung der klinischen Verdachtsdiagnose einer HIT. Diese sollte, auch im Hinblick auf spätere Behandlungen, grundsätzlich erfolgen. HIT-Antikörper sind nur wenige Wochen sicher nachweisbar. Daher muss die Labordiagnostik zeitnah durchgeführt werden. Funktionelle Tests zum Beispiel Serotonin-Freisetzungstest oder heparininduzierter Plättchen-Aktivierungstest (HIPA) erfassen HIT-Antikörper gegen verschiedene Antigene, aber nur Antikörper der Klasse IgG.

Antigenteste weisen die Bindung von Antikörpern (IgG, IgA, IgM) im Patientenserum an PF4-Heparin- oder Polyvinylsulfat-Komplexe nach (nicht aber an andere Antigene). Während funktionelle Tests und Antigentests ähnliche Sensitivitäten bei klinisch manifester HIT haben, weisen Antigentests bei asymptomatischen Patienten HIT-Antikörper häufiger nach. Daher ist der positiv prädiktive Wert für die klinisch manifeste heparininduzierte Thrombozytopenie bei den funktionellen Tests höher als bei Antigentests. (55). Um eine ausreichend hohe Sensitivität zu erreichen, ist es wichtig einen sensitiven funktionellen

Grafik 2



Pathogenese der HIT; HIT-IgG-Antikörper binden an Epitope auf dem Antigenkomplex und formen so Immunkomplexe, welche auf der Plättchenoberfläche FcγRIIa-Rezeptoren vernetzen mit nachfolgender Aktivierung. Die aktivierten Thrombozyten lösen eine Kaskade von Ereignissen aus, welche über die Aktivierung der Gerinnung schließlich in Thrombingenerierung münden. Im linken Teil der Abbildung ist aufgeführt, welche der pathophysiologischen Stufen von den derzeit zur Verfügung stehenden Labortests erfasst wird. PF4/Heparin-ELISA weisen die Bildung der HIT-Antikörper nach, Funktionstests, zum Beispiel der HIPA-Test, zeigen, ob die Antikörper Thrombozyten aktivieren. Keiner der verfügbaren so genannten „HIT-Tests“ erlaubt eine Aussage über das Risiko des Patienten, eine Thrombose zu entwickeln. Die vermehrte Thrombinbildung kann durch die Bestimmung der Prothrombinfragmente F1+2 oder der Thrombin-Antithrombin- (TAT-)Komplexe nachgewiesen werden. Für die Frage, ob der Patient bereits thromboembolische Komplikationen bildet, ist zum Beispiel die Bestimmung von D-Dimer möglich.

Test und einen Antigentest miteinander zu kombinieren. Wendet man beide Tests an, so sind falschnegative Fälle kaum zu erwarten (< 5 Prozent).

Aufgrund der Notwendigkeit, bei unklarem Bild mehrere Testverfahren zu kombinieren und andere Differenzialdiagnosen auszuschließen, erscheint es sinnvoll, für das jeweilige Krankenhaus ein Behandlungskonzept für die HIT festzulegen und für die Labordiagnostik mit einem Referenzlabor zusammenzuarbeiten (10). Referenzlabore sollten mindestens einen sensitiven funktionellen Test und

einen Antigentest vorhalten. Der einfachste Test zur frühzeitigen Erfassung einer HIT ist die Bestimmung der Thrombozytenwerte. Die optimale Häufigkeit der Thrombozytenkontrollen ist umstritten (Textkasten).

Aufklärung des Patienten

Die Frage der Aufklärungspflicht über die HIT wird kontrovers diskutiert. Nach Auffassung des Bundesgerichtshofs ist entscheidend für die Aufklärungspflicht, ob eine Komplikation

Textkasten

Vorschläge zur Kontrolle der Thrombozytenwerte unter Heparin-gabe

● **Patienten mit dem höchsten Risiko für eine HIT (1 bis 5 Prozent)**

Postoperative Patienten, welche unfraktioniertes Heparin zur Thromboseprophylaxe nach großen chirurgischen/orthopädischen Eingriffen erhalten: Thrombozytenkontrollen unter Heparin-gabe mindestens jeden zweiten Tag ab Tag 4 bis Tag 14*¹ (oder bis zum Ende der Heparin-gabe).

Alle Patienten, welche unfraktioniertes Heparin in therapeutischer Dosierung erhalten: tägliche Thrombozytenkontrollen*² ab Tag 4 bis Tag 14*¹ (oder bis zum Ende der Heparin-gabe).

● **Patienten mit mittlerem Risiko für eine HIT (0,1 bis 1,0 Prozent)**

Internistische/gynäkologische Patienten, welche eine Prophylaxe mit unfraktioniertem Heparin erhalten; Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin nach großen chirurgischen/orthopädischen Eingriffen; postoperative Patienten, welche Katheterspülungen mit unfraktioniertem Heparin erhalten: Thrombozytenkontrollen unter Heparin-gabe mindestens alle zwei bis drei Tage ab Tag 4 bis Tag 14*¹ (oder bis zum Ende der Heparin-gabe, wenn durchführbar)*³.

● **Patienten mit niedrigem Risiko für eine HIT (< 0,1 Prozent)**

Internistische/gynäkologische Patienten, welche eine Prophylaxe oder Therapie mit niedermolekularem Heparin erhalten; internistische Patienten, welche Katheterspülungen mit unfraktioniertem Heparin erhalten; Patienten nach kleinen chirurgischen Eingriffen, welche niedermolekulares Heparin zur Prophylaxe erhalten: Thrombozytenkontrollen nicht notwendig*^{4,5}.

1. Der entscheidende Zeitraum für das Erfassen einer HIT mit typischem Zeitverlauf liegt zwischen Tag 4 bis 14*¹ nach Start von Heparin, wobei der höchste Thrombozytenwert ab Tag 4 (inklusive) den Ausgangswert darstellt.
2. Bei innerhalb von 100 Tagen mit Heparin reexponierten Patienten kann ein 24 Stunden nach Reexposition gemessener Thrombozytenwert Patienten mit frühem Beginn der HIT durch zirkulierende HIT-Antikörper erfassen.
3. Bei Patienten, welche eine Thrombose unter oder bald nach Heparintherapie entwickeln, oder welche ein ungewöhnliches klinisches Ereignis (zum Beispiel Heparin induzierte Hautläsionen, akute systemische Reaktion nach Heparin Bolus) im Zusammenhang mit Heparin-gabe entwickeln, sollte unverzüglich ein Thrombozytenwert gemessen und mit vorangehenden Werten verglichen werden.
4. Selbst wenn der Thrombozytennadir über Werten von $150 \times 10^9/L$ bleibt, kann ein Abfall von mehr als 50 Prozent vom Ausgangswert eine HIT anzeigen, selbst noch geringere Thrombozytenabfälle bei HIT können mit thrombotischen Ereignissen assoziiert sein.

*¹ Erster Tag der Heparintherapie entspricht Tag 0

*² Tägliche Thrombozytenkontrollen sind zumutbar, da Blut für das aPTT-Monitoring der Heparintherapie abgenommen werden muss.

*³ Thrombozytenkontrollen können bei ambulanten Patienten schwer durchführbar sein.

*⁴ Thrombozytenkontrollen wie in der Gruppe mittleres Risiko sollten bei Patienten durchgeführt werden, welche eine oder mehrere Dosen unfraktioniertes Heparin vor dem Umsetzen auf niedermolekulares Heparin erhalten haben.

*⁵ Bei diesen Patienten sollte ein Ausgangsthrombozytenwert vor Beginn der Heparintherapie gewonnen werden.

für die weitere Lebensführung des Patienten belastend und für ihn überraschend ist (4). Die Häufigkeit der Komplikation ist dabei nur zweitrangig. Folgt man dieser Auffassung, sollten Patienten über die heparininduzierte Thrombozytopenie, die therapieimmanent ist und meist im Zusammenhang mit einer prophylaktischen Heparin-gabe auftritt, aufgeklärt werden. Auf der anderen Seite war das Oberlandesgericht Düsseldorf 1998 der Auffassung, dass es nicht zwingend notwendig sei, einen Patienten bei eindeutiger Indikation zur Thromboseprophylaxe über

die HIT und ihre möglichen Komplikationen aufzuklären (32). Unter Berücksichtigung der HIT sollte der Patient gegebenenfalls über Alternativen zur Thromboseprophylaxe (physikalische Maßnahmen), sowie über die medikamentösen Alternativen (UFH oder NMH, Fondaparinux, Hirudine) mit ihren Vor- und Nachteilen informiert werden (41). Die höhere Inzidenz der HIT bei der Gabe von unfraktioniertem Heparin (13, 28, 54) ist im Einzelfall gegen Vorteile, zum Beispiel die Antagonisierbarkeit bei möglichen Nachblutungen, abzuwägen.

Die Gefahr besteht, dass nach der Aufklärung Patienten aus Angst vor der HIT die Thromboseprophylaxe ablehnen und deshalb eine Thrombose erleiden. Die Autoren haben in einer Pilotstudie in Greifswald 460 Patienten der Unfallchirurgie zur Thromboseprophylaxe mit Heparin und insbesondere über die HIT aufgeklärt (<http://www.medicin.uni-greifswald.de/transfus/aufklaerungsbogen.htm>) und das Ergebnis anschließend mit einem standardisierten Fragebogen evaluiert. Kein Patient hat die Thromboseprophylaxe nach der Aufklärung abgelehnt (22).

Therapie der heparininduzierten Thrombozytopenie

Bei Patienten mit isolierter Sero-konversion erfordert der alleinige Nachweis von HIT-Antikörpern, ohne gleichzeitige Symptome wie Thrombozytenabfall oder neue thromboembolische Komplikationen, keine Änderung der Heparintherapie.

Etwa die Hälfte aller Patienten mit akuter HIT hat zum Zeitpunkt der Diagnose noch keine Thrombose. Hier ist der Thrombozytenabfall das Leitsymptom. In einer retrospektiven Studie mit 62 dieser Patienten, haben 52,8 Prozent in den nächsten 30 Tagen nach Absetzen des Heparins eine Thrombose entwickelt (53). Daher sollten diese Patienten alternativ antikoaguliert und sorgfältig auf das Vorliegen einer klinisch inapparenten tiefen Beinvenenthrombose untersucht werden (44). Die Antikoagulation sollte mindestens solange beibehalten werden, bis sich die Thrombozytenzahlen normalisierten und an zwei aufeinander folgenden Tagen ein Plateau erreicht haben (20). Bis dahin scheinen die Patienten mit isolierter Thrombozytopenie von einer Antikoagulation in therapeutischer Dosierung zu profitieren (12). Die derzeit einzige in Deutschland zugelassene Dosierung (Danaparoid zwei- bis dreimal täglich 750 aFXaE s.c.) ist wahrscheinlich zu niedrig gewählt.

Patienten mit HIT und Thrombose müssen in therapeutischer Dosierung alternativ antikoaguliert werden. Bei

begründetem klinischem Verdacht auf eine heparininduzierte Thrombozytopenie sollte die alternative Antikoagulation umgehend begonnen werden. Verzögerungen, zum Beispiel bis zum Eintreffen der Ergebnisse der HIT-Labordiagnostik, erhöhen das Risiko für den Patienten zur Entwicklung neuer Komplikationen erheblich (15). Im Verlauf der Therapie sollte die Therapieintensität der Gerinnungssituation angepasst werden (Grafik 3).

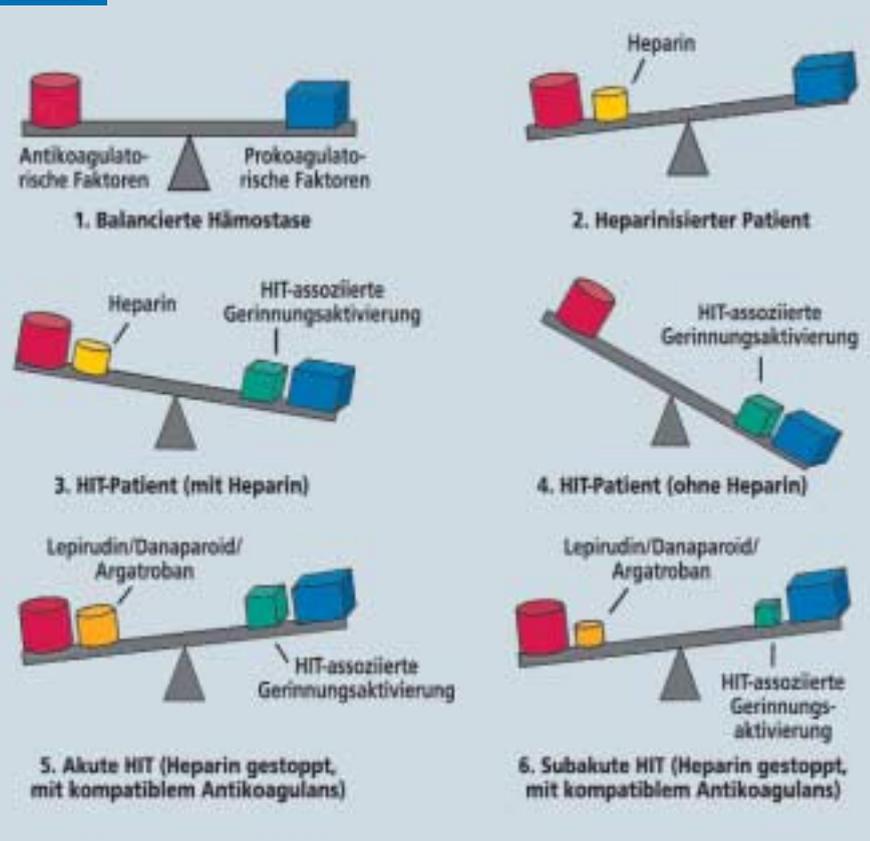
Das Heparinoid Danaparoid-Natrium (6) (Orgaran, zugelassen für die Prophylaxe und Therapie von Thrombosen bei HIT) zeigt vor allem Anti-FXa-Aktivität mit einer Halbwertszeit von 24 Stunden. Seine Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 100 Prozent. Plasmaspiegel sind daher gut vorhersagbar, und die Überwachung der Therapie wird nur bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion, extrem niedrigem oder hohem Körpergewicht, lebensbedrohlichen Thrombosen, unerwarteten Blutungskomplikationen oder kritisch kranken Patienten notwendig (6).

Aktivierter Prothrombinzeit (aktivierter prothrombintime, aPTT), aktivierter Gerinnungszeit (activated clotting time, ACT), internationale normalisierte Ratio (INR) sind für die Überwachung der Danaparoidtherapie ungeeignet, die Labormethode der Wahl ist die Bestimmung der Antifaktor-Xa-Aktivität. Da Danaparoid vor allem über die Niere ausgeschieden wird, sollte die Dosierung bei stark niereninsuffizienten Patienten um circa 30 Prozent reduziert werden (6). Es gibt keine Möglichkeit, Danaparoid zu antagonisieren.

Danaparoid wurde in einer kleinen prospektiven Studie und einer umfassenden nicht standardisierten Anwendungsbeobachtung (Compassionate Use Program) bei HIT-Patienten untersucht (6).

HIT-Antikörper kreuzreagieren in vitro mit Danaparoid in Abhängigkeit vom verwendeten Labortest in 7 bis 50 Prozent der Fälle. Nur in Einzelfällen hat dies klinische Konsequenzen (46). Es erscheint daher vertretbar, die Kreuzreaktionstestung erst dann durchzuführen, wenn sich bei der Therapie mit Danaparoid die Throm-

Grafik 3



Waagenmodell der hämostatischen Balance: ① Die Balance im gesunden Individuum, ② neigt sich beim heparinisierten Patienten zur Antikoagulation. ③ Die HIT-assoziierte Gerinnungsaktivierung verstärkt das Thromboserisiko, besonders nach Absetzen des Heparins. ④ Alternative Antikoagulanzen kompensieren die erhöhte Thrombingenerierung bei der HIT ⑤ ohne alternative Antikoagulation. Es ist wichtig, die nachlassende HIT-assoziierte Gerinnungsaktivierung mit entsprechenden Dosisreduktionen zu begleiten ⑥.

bozytenwerte nicht erholen, oder neue Komplikationen auftreten (6).

Hirudine sind direkte Thrombininhibitoren. Derzeit steht Lepirudin (Refludan), zugelassen für die therapeutische Antikoagulation bei HIT mit thromboembolischer Komplikation, zur Verfügung (Bolus 0,4 mg/kg KG, dann Dauerinfusion 0,15 mg/kg KG). Bei HIT-Patienten haben die Autoren Lepirudin in mehreren prospektiven Studien untersucht (15, 16, 19, 30).

Lepirudin wird zu mehr als 90 Prozent über die Niere ausgeschieden. Die normale Halbwertszeit von ein bis zwei Stunden verlängert sich daher dramatisch bei Niereninsuffizienz (42). Bei nephrektomierten Patienten beträgt sie circa 200 Stunden. Nierenfunktionsstörungen, zum Beispiel bei älteren Patienten, zeigen sich nicht immer in den Routineparametern Harn-

stoff und Kreatinin. Deshalb empfehlen die Autoren von der Dosierungsempfehlung der Zulassung abzuweichen und ohne Bolusgabe mit einer niedriger dosierten Dauerinfusion (0,1 mg/kg KG) zu beginnen, um Überdosierungen zu vermeiden. Die weitere Dosierung wird anhand der aPTT angepasst. Unter Vollnarkose kann es zu renalen Perfusionseinschränkungen kommen, dies muss bei der perioperativen Antikoagulation beachtet werden.

Zur Überwachung der Therapie kann die aPTT verwendet werden. Der empfohlene aPTT-Bereich liegt zwischen dem 1,5- bis 2,5-fachen des mittleren Labornormalwertes. Ab einer aPTT von circa 70 Sekunden flacht die Dosis-Wirkungs-Kurve stark ab, und die PTT gibt keine zuverlässige Aussage. Die „ecarin-clottin-time“ (ECT) oder ein chromogener Substrattest zur

Messung der Anti-IIa-Aktivität sollten daher bei Patienten verwendet werden, die hohe Hirudinspiegel benötigen. Dies ist insbesondere bei Operationen an der Herz-Lungen-Maschine notwendig (ECT) (35). Eine am Beginn der Lepirudingabe beobachtete Beeinflussung des Quickwertes scheint von untergeordneter klinischer Bedeutung, die Beendigung der Medikation hatte in den prospektiven Studien keinen Einfluss auf den Quickwert beziehungsweise die INR (15). In Einzelfällen und in Abhängigkeit vom verwendeten Thromboplastin kann es nach Absetzen von Lepirudin zu einem Anstieg des Quickwertes kommen (10 bis 15 Prozent).

Es ist wichtig, dass insbesondere bei Intensivpatienten mit einem Mangel an Serumfaktoren funktionelle Tests falschhohe Werte für Lepirudin vortäuschen können und Lepirudin die Bestimmung von Gerinnungsfaktoren in Funktionstests verfälschen kann (27). Für Hirudin steht kein Antidot zur Verfügung. Hämofiltration kann die Elimination von Hirudin beschleunigen. Dies ist nur mit einigen Filtersystemen möglich (zum Beispiel mit Polysulfone F80 [Fresenius, Bad Homburg] [3]).

Gegen Hirudin können spezifische Antikörper gebildet werden (11, 24). Bei einigen Patienten beeinflussen diese Antihirudin-Antikörper die Hirudinausscheidung (11). Dies kann durch aPTT-gesteuerte Anpassung der Hirudindosis kompensiert werden. In seltenen Fällen, insbesondere nach Reexposition, können zu Beginn der Lepirudingabe, insbesondere nach Bolusgabe, anaphylaktische Reaktionen auftreten.

Der synthetisch direkte Thrombininhibitor Argatroban, ist in den USA, aber nicht in Europa, zur Behandlung der heparininduzierten Thrombozytopenie zugelassen (26, 40).

Besteht die Indikation zur weiteren oralen Antikoagulation, ist es wichtig, die Kumarintherapie einschleichend und unter konsequentem Schutz eines parenteralen Antikoagulans zu beginnen. Es sollte nicht vor einer Erholung der Thrombozytenwerte auf ein stabiles Plateau mit der oralen Antikoagulation begonnen werden und auch

dann nur mit 6 bis 9 mg Phenprocoumon/Tag. Erst nach Erreichen einer therapeutischen internationalen normalisierten Ratio (INR) und frühestens nach fünf Tagen sollten Danaparoid beziehungsweise Lepirudin abgesetzt werden (20, 47). Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Protein C (wichtiges antikoagulatorisches Protein) kommt es zu Beginn der Phenprocoumongabe zu einem iatrogenen Protein-C-Mangel. Ohne gleichzeitige parenterale Antikoagulation wird durch diesen passager induzierten Protein-C-Mangel bei noch nicht verminderten prokoagulatorischen Gerinnungsfaktoren die Bildung mikrovaskulärer Thrombosen erhöht, mit der Gefahr venöser Extremitätengänge.

Da nur die Patienten, welche Heparin innerhalb der letzten 100 Tage erhalten hatten, das Risiko eines frühen HIT-Beginns (< 5 Tage) haben, können Patienten mit HIT in der Anamnese kurzzeitig mit Heparin reexponiert werden (31, 52), zum Beispiel

während einer Operation mithilfe der Herz-Lungen-Maschine. Voraussetzung ist allerdings, dass keine zirkulierenden HIT-Antikörper nachweisbar sind und die strikte Vermeidung von Heparin prä- und postoperativ. Mit dieser Strategie können Komplikationen während Herz-Lungen-Maschinen-Operationen mit alternativen Antikoagulanzen, für welche es kein Antidot gibt (Hirudin, Danaparoid), vermieden werden (34, 35, 38).

Manuskript eingereicht: 4. 11. 2002, revidierte Fassung angenommen: 16. 4. 2003

■ Zitierweise dieses Beitrags:
Dtsch Arztebl 2003; 100: A 2220–2229 [Heft 34–35]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das beim Verfasser erhältlich oder im Internet unter www.aerzteblatt.de/lit3403 abrufbar ist.

Anschrift für die Verfasser:
Prof. Dr. med. Andreas Greinacher
Ernst-Moritz-Arndt Universität
Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin
Klinikum/Sauerbruchstraße
17489 Greifswald
E-Mail: greinach@uni-greifswald.de

Referiert

Aspirin verhindert Kolonadenome

In mehreren epidemiologischen Studien konnte gezeigt werden, dass Aspirin und nichtsteroidale Antirheumatika das Risiko für kolorektale Tumoren reduzieren. In randomisierten Studien konnte bewiesen werden, dass sich bei Patienten mit familiärer Adenomatosis coli mit der Behandlung von Sulindac und Celecoxib Adenome zurückbilden können.

Die Autoren berichten über eine erste randomisierte Doppelblindstudie mit 1 121 Patienten, bei denen Kolonpolypen endoskopisch entfernt worden waren, und die in der Folgezeit Placebo, 81 mg Aspirin oder 325 mg Aspirin täglich erhielten.

Drei Jahre später wurde erneut eine Koloskopie durchgeführt. Während in der Placebogruppe 47 Prozent ein oder mehrere Adenome aufwiesen, lag

dies bei der Gabe von 81 mg Aspirin bei 38 Prozent und bei der Gabe von 325 mg Aspirin bei 45 Prozent.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass niedrig dosiertes Aspirin einen moderaten chemopräventiven Effekt auf die Entwicklung von Kolonadenomen aufweist. w

Baron JA, Cole BF, Sandler RS et al.: A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003; 348: 891–899.

Dr. J. A. Baron, Biostatistics and Epidemiology, Evergreen Center, 46 Centerra Pkwy., Lebanon, NH 03766, USA, E-Mail: john.a.baron@dartmouth.edu