

Heparin-induzierte Thrombopenie (HIT)

Thrombopénies induites par l'héparine (TIH)

Lars M. Asmis, Jürg Bösiger, Jörg Fehr

Quintessenz

Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) stellt in der Differentialdiagnose einer Thrombopenie eine wichtige Entität dar. Abhängig vom Patientengut – weniger häufig bei medizinischer als bei chirurgischer Indikation – und dem verwendeten Heparin – unter «low-molecular weight»-Heparin (LMW) seltener als bei unfraktioniertem Heparin (UFH) – liegt die Häufigkeit bei 0,3–3%.

HIT ist eine medikamenteninduzierte Thrombozytopenie, die durch HIT-Antikörper (HIT-AK) verursacht wird. HIT-AK können neben einer gesteigerten Plättchendestruktion auch eine Plättchenaktivierung bewirken.

HIT-Manifestationen sind multipel. Die HIT-AK induzierte Plättchenaktivierung ist mit venösen (tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien) und arteriellen thromboembolischen Ereignissen (periphere arterielle Ischämie vor allem der unteren Extremitäten, ischämischer Insult, Myokardinfarkt) sowie selteneren Manifestationen assoziiert.

HIT ist potentiell gefährlich. Die HIT-assoziierten Manifestationen gehen mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher. Bei klinisch gut begründetem Verdacht auf HIT muss gehandelt werden.

HIT ist eine klinische Diagnose. Eine Thrombozytopenie oder ein relativer Abfall der Thrombozyten von mehr als 50% nach 5 Tagen Heparintherapie ist verdächtig auf HIT und sollte mittels einem funktionellen oder einem Antigentest weiter abgeklärt werden. Positivität allein vor allem im letzteren Testsystem belegt aber noch nicht das Vorliegen einer klinisch relevanten HIT. Die verbindliche Diagnose einer HIT wird oft erschwert durch die Komplexität der jeweiligen klinischen Situation (auf der Intensivstation Patienten mit anderen Gründen für Thrombopenien). Negativität bezüglich Nachweis von HIT-Antikörpern schliesst eine HIT nahezu aus.

Das Prinzip der HIT-Therapie ist relativ einfach. Der Entscheid zu ihrem klinischen Einsatz und ihre praktische Durchführung, z.B. bei Patienten mit Blutungsneigung oder Niereninsuffizienz, sind aber bei weitem schwieriger:

- Sistieren jedwelcher Heparin-gabe (inkl. Heparin-«flushs» von Venflons oder arteriellen Kathetern).
- Verabreichung eines alternativen Thrombininhibitoren.
- Keine Vitamin-K-Antagonisten, solange die Thrombozytopenie persistiert (Gefahr der sog. Kumarin-induzierten venösen Gangrän).



CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 1016 oder im Internet unter www.smf-cme.ch

Quintessence

La thrombocytopenie induite par l'héparine (TIH) est une composante importante du diagnostic différencié de la thrombopénie fréquente et concerne 0,3–3% des patients traités par héparine. Ce nombre varie cependant en fonction du type d'héparine, nettement plus bas sous héparine de bas poids moléculaire (HBPM) que sous héparine non fractionnée (HNF), en fonction de l'indication à un tel traitement (médicale ou chirurgicale) et du collectif.

La TIH est une thrombocytopenie induite par un médicament et provoquée par des anticorps TIH (AC TIH). Ces AC TIH peuvent provoquer non seulement une destruction mais aussi une activation plaquettaire.

Les manifestations de la TIH sont multiples. L'activation plaquettaire induite par les AC TIH est associée à des accidents thromboemboliques artériels (ischémie artérielle périphérique, surtout des membres inférieurs, ictus ischémique, infarctus du myocarde) et à d'autres manifestations plus rares.

La TIH est potentiellement dangereuse. Les manifestations d'une TIH s'accompagnent d'une morbidité et d'une mortalité accrues. En cas de suspicion clinique bien fondée de TIH, il faut intervenir.

La TIH est un diagnostic clinique. Une thrombocytopenie ou une diminution du nombre des thrombocytes à moins de 50% après 5 jours d'héparinothérapie doit faire penser à une TIH et être précisée par un test fonctionnel ou antigénique. La positivité de ce dernier test ne confirme cependant pas encore une TIH cliniquement significative. Le diagnostic de TIH est souvent compliqué par la complexité de la situation clinique (patients de la station des soins intensifs ayant d'autres raisons d'avoir une thrombopénie). La négativité des anticorps TIH exclut pratiquement totalement une TIH.

Le principe du traitement d'une TIH est relativement simple, mais la décision de sa mise en route et son exécution pratique, par ex. chez des patients ayant tendance à faire des hémorragies ou chez les insuffisants rénaux, est nettement plus difficile:

- Cesser toute administration d'héparine (y c. «flushs» de Venflon ou de cathéters artériels).
- Administration d'un autre inhibiteur de la thrombine.
- Pas d'antagoniste de la vitamine K tant que persiste la thrombocytopenie (risque de gangrène veineuse induite par les coumarines).

Wir verwenden in diesem Artikel die Bezeichnung HIT für die Antikörper-vermittelte Heparin-induzierte Thrombopenie (Synonyme: HIT Typ II, Heparin-assoziierte Thrombopenie). Eine nicht Antikörper-vermittelte, von anderen Autoren auch HIT Typ I, genannte Form, ist davon abzugrenzen.

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 1017 ou sur internet sous www.smf-cme.ch

Einleitung

Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie ist eine zunehmend in Erwägung gezogene unerwünschte Nebenwirkung der Heparintherapie, die in meist milder Form bei 0,3 bis 3% der Patienten auftritt, die mit Heparin behandelt werden [1, 2]. HIT kann man, wie die meisten medikamenteninduzierten Thrombozytopenien unter die Verbrauchs-Thrombozytopenien subsumieren, d.h. es handelt sich um einen Mangel an Blutplättchen, der auf einem gesteigerten Abbau beruht (im Gegensatz zu einer Produktions-Thrombozytopenie, z.B. in der Folge einer Zytostatikatherapie).

HIT-Antikörper, die für die vermehrte Plättchendestruktion verantwortlich sein können, haben auch die potentielle Fähigkeit, Plättchen zu aktivieren. Bei der HIT handelt es sich somit um eine erworbene Form einer Thrombophilie bzw. einen erworbenen hyperkoagulablen Zustand. Die Hyperkoagulabilität persistiert solange, wie die HIT-AK im Plasma nachweisbar sind. Je nach Studie variiert die relative Chance der sogenannte «odds ratio» (OR), für Thrombosen bei HIT von 12–40 [1]. HIT ist damit eine der «stärksten» bekannten Thrombophilien (zum Vergleich: Antiphospholipid-Syndrom, OR = 5,4; Faktor-V-Leiden, OR = 6,6; kongenitaler Protein-C-Mangel, OR = 14,4; kongenitaler Antithrombin-III-Mangel, OR = 24,1).

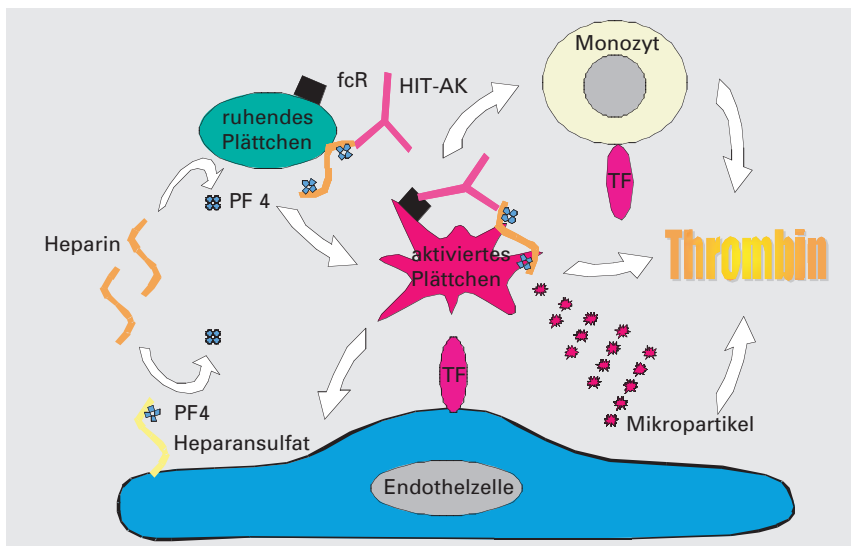


Abbildung 1.

Pathogenese der HIT: Die Infusion von Heparin führt zu einem Anstieg von PF4 im Plasma. Heparin bindet freien PF4 und bewirkt durch eine strukturelle Änderung des PF4 die Exposition von Neoepitopen. Diese Neoepitope bewirken über eine T-Zell-vermittelte Immunantwort, dass Plasmazellen HIT-AK bilden und sezernieren (nicht dargestellt). Heparin-PF4-Komplexe binden an die Plättchenoberfläche. HIT-AK können wiederum Heparin/PF4-Komplexe an der Plättchenoberfläche binden und vermögen Plättchen über deren Fc-Rezeptoren (fcR) zu aktivieren (dabei sind viele Immunkomplexe und viele Plättchen involviert; als Vereinfachung ist nur ein aktiviertes Plättchen mit einem HIT-AK/Heparin/PF4-Komplex gezeigt). Die Plättchenaktivierung bewirkt die Freisetzung von thrombogenen Plättchen-Mikropartikeln sowie durch noch ungeklärte Mechanismen die vermehrte Expression von «tissue factor» (TF) auf Endothelien und Monozyten. Das Endresultat ist eine vermehrte Thrombingeneration. Modifiziert nach [1] mit Erlaubnis des Autors.

Pathogenese

Bei der HIT handelt es sich im weiteren Sinne um eine Autoimmunerkrankung gegen ein körpereigenes Protein, den Plättchenfaktor 4 (PF4). In der Abwesenheit von Heparin ist die Plasmakonzentration von PF4 sehr niedrig. Wie man das generell in Situationen, bei denen Thrombozyten aktiviert werden, beobachtet, steigt auch bei Heparininfusion die Konzentration von PF4 um das 15- bis 30fache, verursacht durch Sekretion von PF4 durch Plättchen (wo es in den α -Granula gespeichert ist) bzw. durch Verdrängung von an Endothelzellen gebundenem PF4. Bei einem kritischen Verhältnis von PF4 und Heparin kann es zur Bildung von multimolekularen Heparin-PF4-Komplexen auf der Plättchenoberfläche kommen, wobei diese Komplexbildung von der Kettenlänge des Heparinmoleküls abhängig ist. Diese Komplexbildung führt zu einer strukturellen Veränderung des PF4 bzw. zur Exposition von Neoepitopen. Dies kann bei gewissen Personen zu einer Immunantwort durch antikörperbildende B-Zellen führen. Neben Heparin sind andere Polyanionen bekannt, welche mit PF4 interagieren können, so dass es zur Neoepitopbildung kommt [3–7].

HIT-AK vermögen Plättchen via deren Fc-Rezeptoren zu aktivieren. Wie es genau von der Plättchenaktivierung zur Thrombosebildung kommt, ist im Detail noch nicht geklärt. Man vermutet, dass HIT-AK, Heparin-PF4-Komplexe und Plättchen miteinander sowie mit Endothelien und Monozyten interagieren, so dass das prothrombotische/antithrombotische Gleichgewicht zu Ungunsten der letzteren Komponente beeinflusst wird. In diesem Prozess kommt es zur Freisetzung von thrombogenen Plättchenmikropartikeln sowie zu einer vermehrten Expression von «tissue factor» auf Endothelien und Monozyten. Daraus resultiert eine vermehrte Thrombinproduktion, die man im Plasma von HIT-Patienten nachweisen kann (Abb. 1) [1, 8, 9].

Zur HIT gibt es das sogenannte «Eisberg-Modell» nach Warkentin. Dieses besagt, dass aus der ganzen Anzahl mit Heparin behandelter Patienten nur ein gewisser Teil HIT-AK produziert. Aus der Gruppe der HIT-AK-positiven Patienten gibt es wiederum eine Untergruppe, die eine Thrombozytopenie entwickelt. Und unter den thrombozytopenischen HIT-AK-positiven Patienten entwickeln nur einige eine Thrombose (Abb. 2) [1, 7, 10].

Prävalenz

Heparinexposition führt nur bei einer Subpopulation der behandelten Patienten zu Bildung von HIT-Antikörpern. Mehrere Faktoren spielen dabei eine Rolle. Chirurgische Patienten leiden häufiger an HIT als medizinische. Unter den

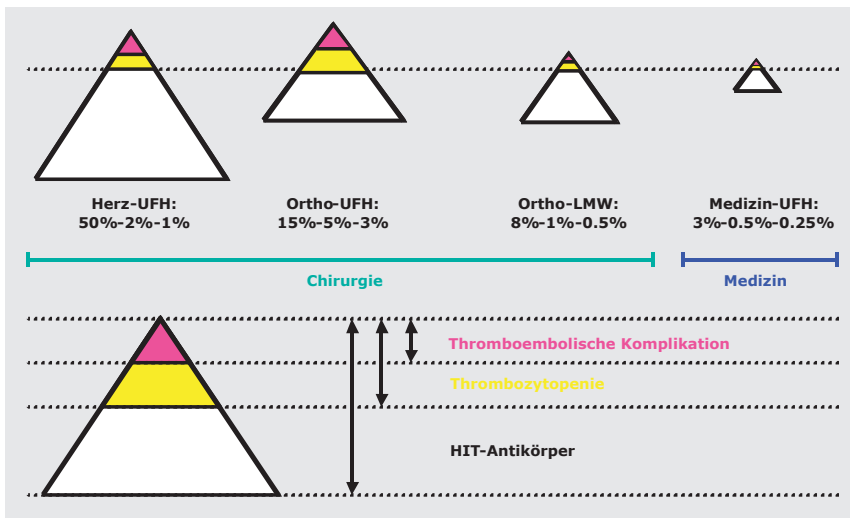


Abbildung 2. Eisberg-Modell: Die Prävalenz von HIT-Antikörpern (HIT-AK), von HIT-AK-induzierter Thrombozytopenie und von den resultierenden thromboembolischen Komplikationen variiert absolut und relativ je nach klinischem Kontext (Chirurgie vs. Medizin; Herzchirurgie (Herz) vs. orthopädische Chirurgie (Ortho) und Art des Heparins (unfraktioniertes Heparin (UFH) bzw. «low-molecular weight»-(LMW-)Heparin). Die Grösse des «Eisbergs» bzw. der Untereinheiten widerspiegelt approximiert die absolute Prävalenz. Die Spitze des Eisbergs repräsentiert in gelb den Anteil der Thrombozytopenien und in rot die thromboembolischen Komplikationen. Die relativen Häufigkeiten kann man aus den angegebenen absoluten Häufigkeiten ersehen. Z.B. bei Herzoperierten findet man bei bis zu 50% der Patienten HIT-AK. Bei Ortho-UFH-Patienten findet man weniger häufig (nur bei 15%) HIT-AK, aber bei diesen erleiden ein Drittel der HIT-AK-positiven eine Thrombozytopenie und ein Fünftel eine TE-Komplikation (im Vgl. Herzpatienten: 2%/50% = 1/25 bzw. 1%/50% = 1/50). 3fache %-Angaben: erste Zahl = Auftreten von HIT-AK, zweite Zahl = Auftreten von Thrombopenien, dritte Zahl = Auftreten von Gefässstombosen. Modifiziert nach [1] mit Erlaubnis des Autors.

chirurgischen Patienten sind die Herzoperierten mehr betroffen als orthopädische Patienten. Unfraktioniertes Heparin (UFH) ist häufiger mit einer Immunantwort verbunden, d.h. immunogener als die sogenannten niedermolekularen Heparin-Präparate (LMW-Heparin = «low-molecular weight heparin»). Wenn allerdings einmal eine Immunantwort aufgetreten ist, z.B. gegen UFH, sind auch LMW-Heparine kontraindiziert wegen der möglichen Kreuzreaktion der Antikörper. Die HIT-Prävalenz variiert weiterhin in Funktion der Art (Schweine- vs. Rinderheparin) und Dosis (prophylaktisch vs. therapeutisch) des verabreichten Heparins sowie der Expositionsdauer und des Geschlechts (Frauen mehr als Männer) [1]. Bei Erstexposition dauert es 5 (bis 10) Tage, bis HIT-AK nachweisbar werden. Das Immunsystem «erinnert» sich im allgemeinen nicht an HIT, d.h. bei Re-exposition dauert es wieder 5 Tage, bis AK gebildet werden können. Bei 243 Patienten mit nachgewiesener HIT, verweilten HIT-AK nach Absetzen des Heparins je nach Test etwa 2 bis 3 Monate im Blut [11]. Bei Patienten, die nach Absetzen des Heparins noch zirkulierende AK haben, können bei Re-exposition die HIT-Komplikationen schneller als in 5 Tagen auftreten (sog. «rapid-onset»-HIT). In der oben zitierten Studie traten 100 Tage nach Absetzen des Heparins keine Fälle von

«rapid-onset»-HIT mehr auf. Man kann daraus schliessen, dass nach 100 Tagen bei allen HIT-AK-positiven Patienten die Antikörpertiter unter die Grenze der Nachweisbarkeit gefallen waren. Bei ehemaligen HIT-Patienten, die nachweislich keine Antikörper mehr haben, und aus einem Grunde unbedingt kurzzeitig Heparin benötigen (z.B. Herzchirurgie), kann man erwägen, Heparin zu geben. Die Überlegung dahinter ist diejenige, dass der Körper mindestens einige Tage braucht, um erneut HIT-AK zu bilden.

Klinische Manifestationen

Aufgrund seiner besonderen Pathogenese manifestiert sich HIT auf vielfältige Weise. Es kann zu thromboembolischen Manifestationen im venösen Gefässbett als auch auf der arteriellen Seite kommen. Des weiteren gibt es seltene Manifestationen der HIT (Tab. 1 ↻).

Tabelle 1. Klinische Manifestationen der HIT und deren geschätzte relative Häufigkeit.

1. Venös	
Tiefe Venenthrombose	+++++
Lungenembolie	++++
Kumarin-induzierte Extremitätengangrän	(+)
Zerebrale (Sinus-)Venenthrombose	(+)
Hämorrhagischer Nebenniereninfarkt (thrombotisch)	(+)
Andere Venenthrombosen	(+)
2. Arteriell	
Akute Ischämie der (unteren) Extremitäten	+++
Zerebrovaskulärer Insult	++
Myokardinfarkt	+
Thrombosen anderer Arterien	(+)
3. Andere	
Hautnekrosen bzw. -ulzera (auch ohne gleichzeitige Thrombopenie)	+
Akute systemische Reaktionen nach Bolusinjektion	(+)
Dekompensierte intravaskuläre Gerinnung	(+)
Verschluss von Hämodialysefisteln	(?)

Die venösen Komplikationen sind am häufigsten. Je nach Ausgangssituation (medizinisches bzw. chirurgisches Krankengut) erleiden 0,25 bis 1% aller Heparinbehandelten eine Thrombose [1]. Lungenembolien bei HIT sind ebenso häufig wie alle arteriellen Komplikationen zusammen. Auf der arteriellen Seite sind die akuten Extremitätenischämien am häufigsten, gefolgt vom ischämischen Insult und dem Myokardinfarkt. Es ist interessant anzumerken, dass diese Reihenfolge der Häufigkeit der arteriellen Komplikationen der thrombozytotoxisch/thrombozytopathischen Leiden entspricht (wie z.B. bei myeloproliferativen Krankheiten), bei arteriosklerotischer Pathogenese sich aber genau umgekehrt verhält.

Diagnose

An die Möglichkeit einer HIT muss früh gedacht werden, um den mit Morbidität und Mortalität verbundenen Komplikationen vorzubeugen, werden doch ca. 50% der HIT-Diagnosen erst nach Auftreten einer Thrombose gestellt [1].

Zur Diagnose einer HIT müssen zwei Kriterien erfüllt werden (Tab. 2 ) . Das Vorhandensein

Tabelle 2: Diagnose der HIT.

Die Diagnose einer HIT muss erwogen werden, wenn beide Kriterien erfüllt sind:

1. Thrombozytopenie, nach 5 Tagen Heparin-gabe oder andere HIT-Manifestationen
2. Positiver HIT-Test

einer Serokonversion, d.h. von einem positiven HIT-Test, ist nicht hinreichend zur Diagnose. Es muss gleichzeitig eine Thrombozytopenie nach 5 Tagen Heparin-gabe und/oder eine der anderen HIT-Manifestationen (Tab. 1) vorliegen. In letzter Zeit wird zunehmend auch ein relativer Abfall der Thrombozytenzahl von mehr als 50% (im Sinne einer relativen Thrombozytopenie) als Kriterium anerkannt.

Das Feststellen einer Thrombozytopenie nach 5 Tagen Heparin-gabe liefert den ersten Hinweis, was bedeutet, dass die Thrombozytenzahl bei allen chirurgischen Patienten, welche mit UFH behandelt werden, kontrolliert werden sollte, mit Thrombozytenzählungen präoperativ und postoperativ jeden 2. Tag bis und mit Tag 10. Auch beim nichtchirurgischen Patienten gilt es, diesbezüglich zwischen Tag 5 und 10 wach zu bleiben.

Der zeitliche Verlauf der Thrombozytenzahl spielt bei der Differentialdiagnose eine wichtige Rolle. Die meisten HIT-Fälle treten zwischen dem 5. und 10. Tag der Heparinbehandlung auf (Tag 0 gleich erster Tag der Gabe). Geringe Abfälle der Plättchenzahl (<30% der initialen Thrombozytenzahl, selten unter 100 G/L) am 1. oder 2. Tag treten bei 10 bis 30% der Heparinbehandelten auf. Hierbei handelt es sich um eine benigne, selbst limitierte Thrombozytopenie (von anderen Autoren auch HIT-Typ-I genannt, im Gegensatz zum HIT-Typ-II). «HIT-Typ-I» geht nicht mit einer Antikörperbildung einher. Die Plättchenzahl normalisiert sich trotz beibehaltener Heparintherapie binnen 3 Tagen [12]. Der Schweregrad der Thrombozytopenie ist ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt. HIT geht mit einer milden bis mässig-schweren Thrombozytopenie einher. Der Medianwert von 141 serologisch nachgewiesenen HIT-Fällen lag bei 60 G/L. Die weitaus meisten Fälle (ca. 75%) lagen zwischen 20 bis 150 G/L. Weniger als 5% der HIT-Fälle hatten Plättchenwerte <15 G/L. Dies ist wichtig im Vergleich zur klassischen Immuntrombopenie (ITP), bei der Patienten mit Wer-

ten <15 000 ja die eigentliche klinische Problem-population bilden. Es gibt allerdings auch HIT «ohne Thrombozytopenie»: 10–15% von HIT-Patienten haben Plättchenwerte zwischen 150 und 500 G/L. Bei diesen Patienten führte ein relativer Plättchenabfall von mehr als 50% des Initialwertes bzw. eine der anderen HIT-Manifestationen zur Diagnose [1].

Andere häufige Gründe für eine Thrombozytopenie sollten immer gesucht und ausgeschlossen werden: Sepsis, disseminierte intravaskuläre Gerinnung, andere Medikamente und beim chirurgischen oder intensivmedizinischen Patienten der Einsatz von thrombozytenverbrauchenden maschinellen Supportivmassnahmen wie Herz-Lungen-Maschine, mechanischer Herzersatz oder Hämofilter.

Es ist noch anzumerken, dass es eine seltene Verlaufsform der HIT gibt, die sogenannte «delayed-onset»-HIT [1]. Diese tritt erst mehrere Tage nach Absetzen des Heparins auf. Die Diagnose beruht auf positivem HIT-Test bei Thrombozytopenie und/oder thromboembolischer Komplikation.

Bei klinischem Verdacht stehen labor-diagnostisch zur Abklärung zwei Testprinzipien zur Verfügung:

- Nachweis der Bindung von HIT-Antikörpern an das spezifische Antigen (Heparin-PF4), z.B. mittels ELISA-Methodik oder eines Polystyrenpartikel-Agglutinationstests. Für HIT-AK vom Typ IgG ist die Pathogenizität nachgewiesen (bei IgM und IgA ist dies fraglich). Dies spielt bei der Interpretation der einzelnen Tests unter Umständen eine Rolle.
- Funktionelle Tests, bei denen Plättchen von gesunden Spendern dem Serum von Patienten ausgesetzt werden. Man sucht dann nach einer durch die im Serum möglicherweise vorhandenen HIT-AK ausgelösten Plättchenaktivierung, z.B. «Serotonin release assay» (SRA), «Platelet Aggregation Test» oder «Heparin-induced platelet aggregation» (HIPA).

Die funktionellen Tests sind spezifischer als die Antigen-Tests. Die immunologischen Tests gelten hingegen als sensitiver [13]. Da es aber keinen «Gold-Standard» für HIT-Tests gibt, kann man keine genaueren Angaben zur Sensitivität bzw. Spezifität dieser Tests machen. Für Anhängen Bayes'scher Analysen gibt es einen diagnostischen Index, der einem die Berechnung der Prätest-Wahrscheinlichkeit («pre-test probability») sowie daraus resultierender anderer Parameter ermöglicht [14]. Wichtig ist, dass ein negativer immunologischer Test eine HIT-Situation nahezu ausschliesst, was diesem Test einen hohen negativ-prädiktiven Wert zukommen lässt.

Therapie

Der wichtigste Schritt bei begründetem HIT-Verdacht ist das Sistieren jeglicher Heparinzufuhr. Die Information des Patienten, des Pflegepersonals sowie der behandelnden Ärzte ist essentiell. Auch geringste Mengen Heparin, mit denen Venflons, zentral-venöse Leitungen oder arterielle Kanülen gespült werden, können schwerwiegende Folgen haben. Des Weiteren sollten HIT-Patienten wissen, dass, wenn sie einmal HIT-AK haben, sie während mindestens der nächsten 100 Tage kein Heparin verabreicht bekommen sollten.

Studien bei HIT-Patienten haben gezeigt, dass ohne weitere Behandlung ca. 20 bis 50% der Patienten nach Sistieren des Heparins eine thromboembolische Komplikation erleiden [1, 15, 16]. 4 bis 5% der Patienten sterben an thrombosebedingten Ursachen [16]. Daraus leitet sich die – bisher nicht durch randomisierte, doppelblinde, prospektive Studien belegte – Hypothese ab, dass man zumindest allen HIT-Patienten mit Thrombopenie nach Sistieren des Heparins eine der zugelassenen Heparinalternativen verabreichen sollte.

Es gibt 3 Medikamente, die international zugelassen sind, wobei es wenige vergleichende Studien gibt. Die meisten haben nur historische Kontrollen. Allen drei Medikamenten ist gemein, dass Sie mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen [17]. Ihre Auflistung erfolgt in historischer Reihenfolge. Nach Ansicht der Autoren sollte man die Auswahl von der gültigen Zulassung im jeweiligen Land sowie von den pharmakologischen Charakteristika abhängig machen [18–22].

Danaparoid (Orgaran®) ist eine Mischung von Glykosaminoglykanen, bestehend aus Heparansulfat, Dermatansulfat und Chondroitinsulfat. Es handelt sich um ein «Heparinoid», eine Substanz mit einem dem Heparin ähnlichen Wirkungsmechanismus (indirekter Thrombininhibitor; wirkt über Heparin-Kofaktoren) und kann subkutan oder intravenös verabreicht werden. In besonderen Fällen Bedarf der Einsatz von Danaparoid der Therapieüberwachung mittels Anti-Faktor-Xa-Aktivitätsmessungen. Es gibt Fallberichte, wo HIT-AK in vivo mit Danaparoid kreuzreagiert haben. Die Ausscheidung ist renal. Die $T_{1/2}$ ist lang mit ca. 24 Stunden. Zulassung für HIT in der Schweiz, der EU, Kanada, Australien und Neuseeland. In den USA wurde das Produkt 2002 zurückgezogen.

Lepirudin (Refludan®) ist ein direkter Thrombininhibitor (benötigt keine Heparin-Kofaktoren wie Antithrombin III oder Heparin-Kofaktor-II) und ist strukturell mit dem Hirudin, dem Antikoagulans der Blutegel, verwandt. Wie andere direkte Thrombininhibitoren muss es i.v. verabreicht werden. Die Exkretion geschieht renal. Die $T_{1/2}$ ist 80 Minuten. Lepirudin hat eine enge the-

rapeutische Breite und das Therapiemonitoring mittels Thrombinzeit und aPTT ist nicht zuverlässig, so dass das Monitoring idealerweise mit einem spezifischen Test, z.B. der «Ecarin Clotting Time», erfolgt. Da es eine körperfremde Substanz ist, kann es zur Bildung von Lepirudin-Antikörpern kommen. Anaphylaktische Reaktionen sind beschrieben. Zulassung in der Schweiz, der EU, den USA und Kanada. Weder für Danaparoid noch für Lepirudin stehen Antagonisten zu Verfügung und beide akkumulieren bei Niereninsuffizienz!

Argatroban (in der Schweiz nicht verfügbar) ist ein synthetischer direkter Thrombininhibitor. Dieses Argininderivat ist nicht mit Hirudin verwandt. Es kommt nicht zu einer Antikörperbildung. Es wird hepatisch ausgeschieden und kann bei Niereninsuffizienz angewandt werden. Die $T_{1/2}$ ist 45 Minuten. Zulassung: USA und Kanada.

Des Weiteren gibt es zwei andere Alternativen, für die es allerdings noch keine Zulassungen bei HIT gibt: *Bivalirudin*, ein neuer direkter Thrombininhibitor, ein kurzes Peptid mit sehr kurzer Halbwertszeit, und *Fondaparinux*, ein Pentasaccharid mit spezifischer anti-Xa-Aktivität, das einmal täglich subkutan verabreicht werden kann.

Bei HIT sind Kumarine, wie bereits erwähnt, für die Dauer der Thrombozytopenie kontraindiziert, weil Kumarine im Kontext der gesteigerten Thrombingeneration eine paradoxe prothrombotische Wirkung haben können (rascherer Abfall des Protein C im Vergleich zum FII). Thrombozytenkonzentrate sind wegen des geringen Schweregrades der Thrombopenie bei HIT selten angezeigt. Des Weiteren sind sie in Anbetracht des Verbrauchsmechanismus der Thrombopenie relativ kontraindiziert. Niedermolekulare Heparinpräparate sind bei HIT absolut kontraindiziert wegen der Gefahr einer Kreuzreaktion der HIT-AK.

Zusammenfassung

HIT ist eine medikamenteninduzierte, antikörpervermittelte Verbrauchs-Thrombozytopenie. Die Thrombopenie ist mild und tritt nach 5 bis 10 Tagen Heparintherapie auf. HIT geht mit venösen und arteriellen thromboembolischen Ereignissen einher. Die Diagnose basiert auf dem klinischen Verdacht in Gegenwart einer relevanten Thrombozytopenie bzw. Thrombose, der mittels eines immunologischen HIT-Suchtests Unterstützung erfährt, aber keinesfalls eine verlässliche Bestätigung darstellt (zum Teil positiv ohne klinische Relevanz!). Andererseits hat der Test einen hohen negativ-prädiktiven Wert (Negativität schliesst Kausalzusammenhang mit Heparin nahezu aus). Die funktionellen Tests weisen einen wesentlich besseren positiven prädik-

tiven Wert auf, sind aber aufwendig und meist nicht rasch genug verfügbar. Somit bleibt die Diagnose im wesentlichen eine klinische, die man mittels eines HIT-Tests bestätigt. Bei begründetem HIT-Verdacht muss man als ersten Schritt

jegliche Heparinabgabe sistieren. Die medikamentöse Therapie mit direkten oder indirekten Thrombininhibitoren zielt darauf ab, die HIT-AK induzierte vermehrte Thrombingeneration zu unterbinden.

Literatur

- 1 Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2003;121:535–55.
- 2 Girolami B, Prandoni P, Stefani PM, Tanduo C, Sabbion P, Eichler P, et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2003;101:2955–9.
- 3 Amiral J, Bridey F, Dreyfus M, Vissoc AM, Fressinaud E, Wolf M, et al. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1992;68:95–6.
- 4 Visentin GP, Ford SE, Scott JP, Aster RH. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells. *J Clin Invest* 1994;93:81–8.
- 5 Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332:1374–6.
- 6 Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia: an overview. *Blood Rev* 2002;16:77–80.
- 7 Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2003;1:1471–8.
- 8 Walenga JM, Jeske WP, Messmore HL. Mechanisms of venous and arterial thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis* 2000;10:S13–S20.
- 9 Arepally G, Cines DB. Pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Autoimmun Rev* 2002;1:125–32.
- 10 Lee DH, Warkentin TE. Frequency of Heparin-Induced Thrombocytopenia. In: *Heparin-Induced Thrombocytopenia*. 2nd edition (ed. by T.E. Warkentin & A. Greinacher). New York: Marcel Dekker 2001:87–121.
- 11 Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001;344:1286–92.
- 12 Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus. *Thromb Haemost* 1998;79:1–7.
- 13 Eichler P, Raschke R, Lubenow N, Meyer O, Schwind P, Greinacher A. The new ID-heparin/PF4 antibody test for rapid detection of heparin-induced antibodies in comparison with functional and antigenic assays. *Br J Haematol* 2002;116:887–91.
- 14 Warkentin TE, Hedde NM. Laboratory diagnosis of immune heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Hematol Rep* 2003;2:148–57.
- 15 Wallis DE, Workman DL, Lewis BE, Steen L, Pifarre R, Moran JF. Failure of early heparin cessation as treatment for heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1999;106:629–35.
- 16 Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, Matthai WH, Fareed J, Walenga JM, et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2001;103:1838–43.
- 17 Hirsh J, Hedde N, Kelton JG. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia: a critical review. *Arch Intern Med* 2004;164:361–9.
- 18 Tardy-Poncet B, Tardy B, Reynaud J, Mahul P, Mismetti P, Mazet E, et al. Efficacy and safety of danaparoid sodium (ORG 10172) in critically ill patients with heparin-associated thrombocytopenia. *Chest* 1999;115:1616–20.
- 19 Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, Kwasny H, Luz M. Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic complications: meta-analysis of 2 prospective trials to assess the value of parenteral treatment with lepirudin and its therapeutic aPTT range. *Blood* 2000;96:846–51.
- 20 Harenberg J, Jorg I, Fenyvesi T. Heparin-induced thrombocytopenia: pathophysiology and new treatment options. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32:289–94.
- 21 Kodityal S, Manhas AH, Udden M, Rice L. Danaparoid for heparin-induced thrombocytopenia: an analysis of treatment failures. *Eur J Haematol* 2003;71:109–13.
- 22 Alving BM. How I treat heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Blood* 2003;101:31–7.

Korrespondenz:
Dr. med. Lars M. Asmis
Abteilung Hämatologie,
Universitätsspital
Rämistrasse 100
CH-8097 Zürich
lars.asmis@usz.ch