

# Heparininduzierte Thrombozytopenie und perioperatives Management der antithrombotischen Therapie

## 9. ACCP-Guidelines über antithrombotische Behandlung\*

Dimitrios A. Tsakiris<sup>a</sup>, Wolfgang Korte<sup>b</sup>, Pierre Fontana<sup>c</sup>

### Heparininduzierte Thrombozytopenie

#### Zusammenfassung der ACCP-Empfehlungen

1. Die heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT), eine potentiell gefährliche Nebenwirkung der Heparintherapie, manifestiert sich oft klinisch als thrombotisches Syndrom.
2. Die Diagnose wird labortechnisch durch die spezifische Bestimmung von IgG-Antikörpern gegen PF4/Heparin-Komplex bestätigt, die noch Thrombozyten-aktivierende Eigenschaften demonstrieren. Ein Algorithmus für die Vortest-Probabilität unterstützt die definitive Diagnose. Goldstandard-Methode für den Nachweis dieser Antikörper ist allerdings ein funktioneller Test, die heparininduzierte Serotonin-freisetzung oder Plättchenaggregation.
3. Im Fall einer akuten HIT mit Thrombose ist eine Abstinenz von allen Heparinformen (inkl. Katheterspüllösungen) und die Einleitung einer alternativen Antikoagulation mit Lepirudin, Argatroban und Danaparoid erforderlich (Evidenzgrad 1C). Genaue Schemata für die intravenöse oder subkutane Anwendung dieser Produkte wurden bereits anderweitig publiziert.
4. Bei Patienten mit HIT mit oder ohne Thrombose mit normaler Nierenfunktion wird Argatroban oder Lepirudin oder Danaparoid als alternative Antikoagulation empfohlen (Evidenzgrad 2C).
5. Bei Patienten mit HIT mit oder ohne Thrombose und mit Niereninsuffizienz wird Argatroban als alternative Antikoagulation empfohlen (Evidenzgrad 2C).
6. Bei Patienten mit HIT ohne Thrombose wird eine alternative Antikoagulation mit Lepirudin, Argatroban oder Danaparoid empfohlen (Evidenzgrad 1C).
7. Eine Umstellung der alternativen Antikoagulation auf Vitamin-K-Antagonisten ist erst möglich, wenn die Thrombozyten sich erholt haben (>150 G/L) und bei einer Überlappungszeit zum alternativen Antikoagulans von mindestens 5 Tagen (Evidenzgrad 1C).
8. Bei Patienten mit akuter oder subakuter HIT und Normalisierung der Plättchenzahl, einer Persistenz der PF4/Heparin-Antikörper und Indikation für eine Katheterintervention an den Koronararterien wird Bivalirudin (Evidenzgrad 2B) oder Argatroban (Evidenzgrad 2C) als Antikoagulation empfohlen.
9. Bei Patienten mit akuter oder subakuter HIT und Normalisierung der Plättchenzahl, einer Persistenz der PF4/Heparin-Antikörper und Indikation für einen herzchirurgischen Eingriff wird Bivalirudin als alternative Antikoagulation empfohlen (Evidenzgrad 2C).

10. Bei Patienten mit HIT und schwerer Thrombozytopenie werden Plättchentransfusionen nur bei Blutung oder bei Interventionen mit hohem Blutungsrisiko empfohlen (Evidenzgrad 2C).
11. Bei Patienten mit HIT, die Hämodialyse brauchen, wird Argatroban oder Danaparoid als Antikoagulation empfohlen (Evidenzgrad 2C). Hier kann hochkonzentrierte Citratlösung zum Abstöpseln von Kathetern verwendet werden.
12. Patienten mit HIT in der persönlichen Anamnese, die aktuell keinen positiven Laborbefund haben, dürfen im Fall eines herzchirurgischen Eingriffs ausnahmsweise und kurzfristig mit unfraktioniertem Heparin intraoperativ behandelt werden. Postoperativ wird ein alternatives Antikoagulans wie bereits erwähnt verabreicht.
13. Bei Patienten mit HIT in der persönlichen Anamnese, einer akuten, nicht HIT-assoziierten Thrombose und normaler Nierenfunktion wird Fondaparinux gefolgt von Vitamin-K-Antagonisten als Antikoagulation empfohlen (Evidenzgrad 2C).
14. Bei schwangeren Patientinnen mit akuter oder subakuter HIT und Normalisierung der Plättchenzahl, aber Persistenz der PF4/Heparin-Antikörper wird Danaparoid als alternative Antikoagulation empfohlen (Evidenzgrad 2C); Fondaparinux kann als Zweitlinien-Behandlung verabreicht werden, sofern Danaparoid nicht erhältlich ist.

#### Unterschiede zur ACCP und kritische Bemerkungen

Seit April 2012 wurde die Produktion von Lepirudin nach einseitigem Entscheid des Herstellers weltweit eingestellt. In der Schweiz wurde dieser Entscheid von der Swissmedic zur Kenntnis genommen, und als alternative Lösung wurde Danaparoid empfohlen. Allerdings ist die Versorgung der Schweizer Spitäler mit Danaparoid seit mehr als zwei Jahren ebenfalls sehr mangelhaft bis nicht existent aufgrund von ungenügender Kapazität der Produktionsanlage. Erhältliche alternative Antikoagulantien zu den Heparinen in der Schweiz sind Bivalirudin, Fondaparinux, Rivaroxaban und Dabigatran. Keiner dieser Wirkstoffe ist aber formal für die Indikation HIT zugelassen. Argatroban, das im

<sup>a</sup> Diagnostische Hämatologie, Universitätsspital Basel

<sup>b</sup> Zentrum für Labormedizin, Kantonsspital St. Gallen

<sup>c</sup> Departement Angiologie und Hämostase, HUG, Genf

\* Die Kommentare von Schweizer Experten zu den 9. ACCP-Richtlinien wurden durch die Firmen Bayer (Schweiz) AG, GlaxoSmith-Kline und Sanofi-Aventis (Schweiz) AG in uneingeschränkter Weise unterstützt.

DT und WK erhielten Forschungsbeiträge und/oder Speaker-Honorare von Bayer Schweiz AG, AstraZeneca, Pfizer/BMS. WK ist Mitorganisator des HICC-Meetings, das Sponsorengelder von den genannten Firmen erhalten hat.

EU-Raum zugelassen ist für die Indikation HIT, ist in der Schweiz nicht registriert, kann bei Bedarf aber importiert werden. Das Zulassungsverfahren ist aber eingeleitet. Möglich ist der Off-label-Einsatz von Bivalirudin und Fondaparinux (in der Fachliteratur gut erprobte Alternativen bei HIT) oder situativ der Import von Argatroban. Die neuen oralen Antikoagulantien Rivaroxaban und Dabigatran gelten zwar als HIT-neutral, es gibt aber noch keinerlei Studien oder Daten, welche die Wirksamkeit und Sicherheit in diesem Kontext zeigen.

Aufgrund dieser Situation hat die «Arbeitsgruppe Hämostase» (WPH) der Schweizerischen Gesellschaft für Hämatologie (SGH) eine Empfehlung zur Behandlung der HIT erarbeitet, die auf der Website der SGH/SSH publiziert wird ([www.sgh-ssh.ch](http://www.sgh-ssh.ch)).

Die Liste mit 14 Empfehlungen ist eine Zusammenfassung der ACCP-Guidelines 2012. In der Empfehlung der WPH werden die vorhandene weltweite Evidenz, die bisherige lange Erfahrung der Schweizer Hämostase-Experten und die logistischen Aspekte der HIT-Therapie bewertet und gewichtet. Dabei werden Argatroban, Bivalirudin und Fondaparinux als mögliche alternative Antikoagulationsmethoden je nach klinischer Situation gleichgestellt. Die Auswahl wird dem jeweiligen Therapieteam überlassen, je nach eigener Erfahrung und logistischer Kapazität. Wesentliche Unterschiede dieser nationalen Empfehlungen zu den ACCP-Richtlinien sind die Abschaffung des Lepirudin und die Gleichstellung des Argatroban mit dem Bivalirudin (beides direkte Thrombininhibitoren). Aus der Empfehlung der WPH geht hervor, dass beide Alternativen je nach klinischer Situation brauchbar sind, umso mehr weil der Evidenzgrad für die einseitige Präferenz von Argatroban in den ACCP-Richtlinien konstant nicht besser als 2C war (schwache Evidenz, Expertenmeinung). Detailempfehlungen für verschiedene klinische Situationen, wie HIT mit oder ohne Thrombose, arterielle Thromboembolie, Operation mit kardiopulmonalem Bypass (On-, Off-Pump), intermittierende Hämodialyse, kontinuierliche Hämofiltration, perkutane Koronarintervention und extrakorporale Membranoxygenation (ECMO) werden mit der einen oder anderen alternativen Antikoagulation beschrieben.

## Perioperatives Management der antithrombotischen Therapie

### Zusammenfassung der ACCP-Empfehlungen

1. Bei Patienten mit Vitamin-K-Antagonisten soll die Antikoagulation fünf Tage präoperativ abgesetzt werden und 12–24 Stunden postoperativ nach effizienter Blutstillung wieder eingesetzt werden (Evidenz 1C, 2C).
2. Patienten mit mechanischen Herzklappen, Vorhofflimmern oder Thromboembolie mit hohem Risiko für Rezidivthrombosen brauchen eine Überbrückung der Antikoagulation perioperativ (Evidenzgrad 2C).
3. Patienten mit mechanischen Herzklappen, Vorhofflimmern oder Thromboembolie mit niedrigem

Risiko für Rezidivthrombosen können perioperativ ohne Überbrückung der Antikoagulation bleiben (Evidenzgrad 2C). Bei den gleichen Patienten mit mittlerem Risiko für eine Thromboembolie soll der Entscheid für oder gegen eine Überbrückung mit Heparinen individuell und je nach perioperativem Blutungsrisiko getroffen werden.

4. Patienten mit kleinen zahnärztlichen oder dermatologischen Eingriffen oder mit Katarakt-Operation brauchen keinen Unterbruch der Vitamin-K-Antagonisten oder Aspirinbehandlung. Bei Bedarf sollen lokale hämostatische Massnahmen getroffen werden (Evidenzgrad 2C).
5. Patienten mit mittlerem oder hohem kardiovaskulärem Risiko und Aspirintherapie sollen Aspirin bei nicht-kardialen Operationen oder Katheterinterventionen perioperativ nicht absetzen. Das Absetzen ist erlaubt bei niedrigem kardiovaskulärem Risiko 7–10 Tage präoperativ (Evidenzgrad 2C).
6. Patienten mit dualer Thrombozytenhemmung sollen fünf Tage präoperativ nur Clopidogrel/Prasugrel absetzen und Aspirin weiter nehmen.
7. Bei Patienten mit Koronarstenteinlage, die eine Operation brauchen, sollte die Operation eher verschoben werden (6 Wochen postoperativ bei Baremetal-Stents, 6 Monate bei Drug-eluting-Stents, Evidenzgrad 1C). Bei Notwendigkeit einer Operation in dieser Periode soll die duale Thrombozytenhemmung ohne Unterbruch fortgesetzt werden (Evidenzgrad 2C).
8. Bei Patienten mit therapeutischer Heparinbehandlung soll das unfraktionierte Heparin (UFH) 4–6 Stunden präoperativ abgesetzt werden, und die letzte Gabe eines niedermolekularen Heparins in therapeutischer Dosis soll 24 Stunden präoperativ erfolgen. Bei Patienten mit hohem postoperativen Blutungsrisiko soll die Wiederaufnahme der Heparintherapie erst 48–72 Stunden postoperativ erfolgen (Evidenzgrad 2C).

### Unterschiede zur ACCP und kritische Bemerkungen

Der nachfolgende Kommentar zum Bereich perioperatives Management beschäftigt sich im Wesentlichen mit den Änderungen im Vergleich zu früheren Versionen der ACCP-Richtlinien. Unveränderte Empfehlungen bleiben unkommentiert. Wir verweisen bezüglich praktischer Umsetzung auf die Publikation von Nagler M, et al. «Periinterventionelles Management der Antikoagulation und Antiaggregation» (Schweiz Med Forum. 2011;11(23–24):407–12).

Ad 1: Es scheint sinnvoll, die Pharmakokinetik der verschiedenen Cumarine zu berücksichtigen (und nicht nur die des in den USA verwendeten Warfarins). Daher ist es aus Sicht eines Landes mit vorwiegendem Gebrauch von Phenprocoumon (Marcoumar®) begrüssenswert, dass die Beendigung der Cumaringabe ca. fünf Tage präoperativ (und nicht später) empfohlen wird. Acenocoumarol (Sintrom®) kann nur drei Tage präoperativ abgesetzt werden. Ebenso begrüssenswert ist die Empfehlung, postoperativ früh (max. 24 Stunden postoperativ) mit der Prophylaxe wieder zu beginnen, initial mit

einem niedermolekularen Heparin und mit Übergang zu einem Vitamin-K-Antagonisten. Im Einzelfall (verzögerte Metabolisierung, Vitamin-K-Haushalt, verzögerte Wundheilung, Nachblutung etc.) sollte weiterhin eine individualisierte Begutachtung und Entscheidung erfolgen. Ad 2: Ebenso sinnvoll ist die Empfehlung, bei Patienten mit oraler Antikoagulation durch Vitamin-K-Antagonisten bei mechanischer Herzklappe, Vorhofflimmern oder hohem Thromboembolierisiko generell ein Bridging durchzuführen, da ja das Thromboembolie-Risiko auch nach Unterbrechung einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten bestehen bleibt.

Ad 3, 4: Im Hinblick auf die Vermeidung von Thromboembolien scheint es bei Abwesenheit von prospektiven, vergleichenden Interventionsstudien demnach aber nicht logisch, dass diese Empfehlung nur für einen Teil der Patienten gelten soll. Die Entscheidung, einen Vitamin-K-Antagonisten einzusetzen, beruht ja auf der Tatsache, dass das Risiko für eine Thromboembolie zu hoch eingeschätzt wird, eine reine prophylaktische Intensität wäre hier ungenügend. Diese Risikoeinschätzung sollte sich, wenn korrekt durchgeführt, durch die Operation per se nicht verändern bzw. sich nicht abschwächen. Daher wäre es konsequent, bei diesen Patienten (mit präoperativ festgestellter Notwendigkeit einer fortdauernden Antikoagulation) generell ein Bridging zu empfehlen, die Intensität dieses Bridgings jedoch in Abhängigkeit von anderen Faktoren wie zum Beispiel der Blutungsgefahr zu modulieren. Dieses Konzept einer kontinuierlichen Prophylaxe ist auch bei anderen Gelegenheiten (kleinere zahnärztliche Eingriffe, dermatologische Eingriffe, Kataraktchirurgie) begrüssenswerterweise konsequent aufrechterhalten.

Ad 5: Das Argument der Notwendigkeit einer kontinuierlichen Prophylaxe ist auch im Bereich der antithrombozytären Therapie als Sekundärprophylaxe konsequent berücksichtigt. Allerdings ist in der Folge nicht genau definiert, ob sich die weiteren Empfehlungen auch auf die Sekundärprophylaxe beziehen. Im Fall einer bestehenden Sekundärprophylaxe (d.h. Patienten mit bestehender oder ehemaliger Manifestation einer kardiovaskulären Erkrankung) sollte auch bei angeblich «niedrigem» Risiko neuer Events die Fortführung der Aspirin-Gabe in Betracht gezogen werden.

Ad 6, 7: Die Empfehlungen zu Patienten mit dualer antithrombozytärer Therapie lehnen sich im Wesentlichen an bereits bestehende Empfehlungen verschiedener Gruppen an; dabei ist eindeutig die Tendenz zu bemerken, dass insbesondere bei Patienten mit koronaren Stents das mit dem Absetzen der antithrombozytären Therapie erhöhte Risiko einer In-Stent-Thrombose anerkannt wird. Dies führt dazu, dass man heute eher bereit ist, die potentiell höhere perioperative Blutungsgefahr bei diesen Patienten in Kauf zu nehmen, um ein erneutes ischämisches Ereignis zu verhindern. Prasugrel sollte hier präferentiell sieben Tage präoperativ abgesetzt werden, da es eine intensivere Hemmung der Plättchenfunktion als das Clopidogrel bewirkt. Zu wenig scheint auf die notwendige Individualisierung der Entscheidungen durch die betreuenden Ärzte eingegangen zu werden. Die Schlussbemerkung

zum Absatz 3.7 sollte daher eher als Ausdruck der juristischen Situation in den USA und nicht als Ausdruck mangelnder Entscheidungsgrundlagen interpretiert werden.

Ad 8: In Europa wird bereits praktiziert, dass eine präoperative Therapie mit UFH angepasst an die Halbwertszeit von 25 Minuten bei normaler intravenöser Dosierung unterbrochen wird. Auch die letztmalige Gabe von niedermolekularem Heparin (NMH) in therapeutischer Dosierung 24 Stunden vor der geplanten Operation entspricht bereits der Praxis. Da diese Empfehlung auf Beobachtungsstudien basiert, in denen die Anti-Xa-Aktivität, aber nicht das klinische Outcome beurteilt wurde, könnte als zusätzliche Option eine halbtherapeutische Dosierung (letzte Dosis 12 Stunden präoperativ) in Betracht gezogen werden. Dies erlaubt trotz erhaltener Dosisintensität bei Patienten mit hohem Thromboembolierisiko, die letzte, reduzierte) Dosis 12 Stunden präoperativ zu verabreichen und somit das Zeitintervall ohne Prophylaxe möglichst kurz zu halten. Die Empfehlung, bei Patienten mit Bridging mittels NMH in therapeutischer Dosierung und «high-bleeding-risk surgery» die postoperative Prophylaxe erst 2–3 Tage postoperativ fortzuführen, bedarf einer genaueren Betrachtung. Denn das, was in der Empfehlung als «high-bleeding-risk-surgery» beschrieben wird, findet seine Definition im Text als «major surgery ... (>1 hour duration)». Dies bedeutet, dass Operationen mit Dauer über einer Stunde bei Patienten mit Bridging in therapeutischer Dosierung a priori als «high-bleeding-risk surgery» definiert werden, und in diesen Fällen die postoperative Prophylaxe erst nach 2–3 Tagen fortgeführt werden soll. Da aber Operationen mit potentiell hohem und sehr frühem (<2–3 Tage) Thromboembolierisiko (z.B. bei Hüftfrakturen, bestimmte Transplantationen, [Gefäss-]Rekonstruktionen etc.) häufig länger als eine Stunde dauern, ergibt sich hier ein Zielkonflikt. Daher empfiehlt es sich, eine risikoadaptierte Betrachtung durchzuführen und im Zweifelsfall, nach individueller Abwägung der Blutungsneigung, auch einen früheren Beginn der postoperativen Prophylaxe (früher als 2–3 Tage postoperativ) in Betracht zu ziehen.

#### Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Wolfgang C. Korte  
Zentrum für Labormedizin  
Kantonsspital St. Gallen  
CH-9007 St. Gallen  
[wolfgang.korte\[at\]zlm.sg.ch](mailto:wolfgang.korte[at]zlm.sg.ch)

#### Empfohlene Literatur zur heparininduzierten Thrombozytopenie

- Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e495S-530S.
- Cuker A, Cines DB. How I treat heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2012;119:2209–18.
- 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.
- Lewis BE, Wallis DE, Leya F, Hursting MJ, Kelton JG. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med*. 2003;163:1849–56.
- Sciulli TM, Mauro VF. Pharmacology and clinical use of bivalirudin. *Annals of Pharmacotherapy*. 2002;36:1028–41.

- 6 Kiser TH, Fisch DN. Evaluation of bivalirudin treatment for heparin-induced thrombocytopenia in critically ill patients with hepatic and/or renal dysfunction. *Pharmacotherapy*. 2006;26(4):452–60.
- 7 Nagler M, Haslauer M, Wuillemin WA. Fondaparinux – data on efficacy and safety in special situations. *Thromb Res*. 2012;129(4):407–17.
- 8 Cohen AT, Dobromirski M. The use of rivaroxaban for short- and long-term treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2012;107(6):1035–43.
- 9 Spiess BD. Update on heparin-induced thrombocytopenia and cardiovascular interventions. *Semin Hematol*. 2005;42(3 Suppl 3):S22–7.
- 10 Koster A, Dyke CM, Aldea G, Smedira NG, McCarthy HL, Aronson S, et al. Bivalirudin during cardiopulmonary bypass in patients with previous or acute heparin-induced thrombocytopenia and heparin antibodies: results of the CHOOSE-ON trial. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(2):572–7.
- 11 Koster A, Chew D, Gründel M, Bauer M, Kuppe H, Spiess BD. Bivalirudin monitored with the ecarin clotting time for anticoagulation during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 2003;96(2):383–6.
- 12 Selleng K, Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Crit Care Med*. 2007;35(4):1165–76.
- 13 Beiderlinden M, Treschan T, Görlinger K, Peters J. Argatroban in extracorporeal membrane oxygenation. *Artif Organs*. 2007;31(6):461–5.
- 14 Fischer KG. Hemodialysis in heparin-induced thrombocytopenia. In TE Warkentin & A Greinacher, *Heparin-induced thrombocytopenia*, fourth edition, Informa Healthcare. 2007;463–85.

#### Empfohlene Literatur zum perioperativen Management

- 1 Spyropoulos AC, Douketis JD, Gerotziakas G, Kaatz S, Ortel TL, Schulman S; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the SSC of the ISTH. Periprocedural antithrombotic and bridging therapy: recommendations for standardized reporting in patients with arterial indications for chronic oral anticoagulant therapy. *J Thromb Haemost*. 2012;10(4):692–4.
- 2 Nagler M, Erne P, Babst R, Korte W, Wuillemin WA. Periinterventionelles Management der Antikoagulation und Antiaggregation. *Schweiz Med Forum* 2011;11(23–24):407–12.
- 3 Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e326S–50S. Erratum in: *Chest*. 2012;141(4):1129.
- 4 Tripodi A, Moia M. The accuracy of the INR and the ACCP recommendations on the use of vitamin K to reverse over anticoagulation. *J Thromb Haemost*. 2012. [Epub ahead of print].
- 5 Price MJ, Walder JS, Baker BA, Heiselman DE, Jakubowski JA, Logan DK, et al. Recovery of platelet function after discontinuation of clopidogrel or prasugrel dosing maintenance in aspirin-treated patients with stable coronary disease: the recovery trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(25):2338–43.