

## SPEZIELLE PROBLEME

# Heparininduzierte Thrombozytopenie

## *Heparin-induced thrombocytopenia*

A. Greinacher

Der heparinbehandelte Patient kann zwei hämostaseologische Komplikationen erleiden: 1. die Blutung und 2. die Thrombose. Die Thrombose kann dabei entweder Folge einer ungenügenden Antikoagulation oder Folge einer heparininduzierten Thrombozytopenie Typ II sein. Beide Möglichkeiten müssen daher bei einer unter Heparintherapie neu aufgetretenen arteriellen oder venösen Thrombose abgeklärt werden.

Die heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT Typ II) ist die häufigste antikörperinduzierte unerwünschte Arzneimittelwirkung. Sie kann mit lebensbedrohlichen Komplikationen verbunden sein. Ihre klinische Bedeutung wurde in den letzten Jahren zunehmend deutlich.

Neben dem Terminus heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) werden in der Literatur synonym die Bezeichnungen heparinassoziierte Thrombozytopenie (HAT) HAT Typ II, heparinassoziiertes Thrombose-Thrombozytopenie-Syndrom (HATT bzw. HITT), sowie white clot-syndrom verwendet. Im Folgenden wird der Begriff HIT Typ II verwendet.

Die Diagnose HIT Typ II basiert auf zwei Kriterien:

1. Ein klinisches Ereignis (Thromboembolie und/oder Thrombose)
2. Laboranalytisch:
  - Thrombozytopenie (bzw. deutlicher Abfall der Thrombozytenzahl)
  - Nachweis von heparinabhängigen Antikörpern.

### HIT Typ I

Heparin verursacht vor allem zu Beginn einer hochdosierten, systemischen Gabe oder nach Lysetherapie bei mehr als 20% der Patienten einen geringgradigen Abfall der Thrombozytenwerte. Diese normalisieren sich spontan trotz weiterer Heparin-gabe (1, 2). Ursache ist wahrscheinlich ein direkt thrombozytenaktivierender Effekt des Heparins. Für diesen Typ I der heparininduzierten Thrombozytopenie steht kein Labortest zur Verfügung. Es gibt derzeit keine klinischen Hinweise darauf, daß betroffene Patienten gefährdet sind, unerwünschte Wirkungen zu erleiden. Bei HIT Typ I sollte die Heparintherapie nicht unterbrochen werden.

### HIT Typ II

#### Pathogenese der HIT Typ II

Die HIT Typ II tritt typischerweise nach mehr als 5 Tagen Heparin-gabe auf. Sie wird durch einen Antikörper (meist IgG) induziert, welcher Thrombozyten in der Gegenwart von Heparin oder anderen hoch sulfatierten Oligosacchariden (3) aktiviert. Im Gegensatz zu anderen medikamenteninduzierten Thrombozytopenien bindet der Antikörper über seinen Fc-Teil an die Thrombozyten. Der Fab-Teil des Antikörpers ist in ca. 80% der Fälle gegen multimolekulare Komplexe aus Plättchenfaktor 4 (PF4) und Heparin gerichtet (4, 5).

Die Gefäßverschlüsse sind wahrscheinlich durch mehrere Faktoren bedingt, die zum großen Teil durch die HIT-Antikörper induziert werden: in vivo Aktivierungen der Thrombozyten, Entstehung prokoagulatorischer thrombozytärer Mikropartikel (6) und Aktivierung von Endothelzellen, da die Antikörper auch an PF4/Endothelzell-Heparansulfatkomplexe binden (7, 8). Wahrscheinlich ist auch die Hemmung der antikoagulatorischen Heparinwirkung durch die Freisetzung von heparinneutralisierenden Proteinen (z.B. PF4) eine weitere Ursache für die Entstehung der Gefäßverschlüsse. Dabei sind auch HIT-assoziierte Thromboembolien multifaktorieller Genese. Bei bestehender Prädisposition können HIT-Antikörper wahrscheinlich leichter eine Thromboembolie induzieren als bei Patienten ohne Prädispositionsstelle.

#### Inzidenz

Bislang liegen nur unzureichende Daten zur Beurteilung der wirklichen Inzidenz der HIT Typ II vor. Ein definitorisches Problem liegt darin, daß einige von einer HIT Typ II nur dann sprechen, wenn sowohl laboranalytische als auch klinische Kriterien erfüllt sind; es muß allerdings darauf hingewiesen werden, daß venöse Thromboembolien häufig klinisch okkult verlaufen. In einer Metaanalyse prospektiver Studien entwickelten ca. 3% der Patienten nach 5 Tagen Heparin-gabe eine Thrombozytopenie (9). In einer prospektiven Studie (10) bei orthopädischen Patienten zeigten ca. 3% der Patienten in der zweiten Woche der Heparin-gabe eine HIT Typ II (definiert als Thrombozytopenie) mit nachgewiesenen Antikörpern.

Für den internistischen Bereich liegen derzeit keine ausreichenden Zahlen vor.

Die HIT Typ II kann auch durch niedermolekulare Heparine und Heparinoide induziert werden. Laboruntersuchungen und eine klinische Studie lassen jedoch vermuten, daß niedermolekulare Heparine seltener eine HIT Typ II auslösen als unfraktioniertes Heparin (10).

### **Klinischer Verlauf**

Bei jedem ungeklärten Abfall der Thrombozytenwerte um mehr als 50% ab Tag 5 der Heparinabgabe und/oder neuen thromboembolischen Komplikationen muß die HIT Typ II als Differentialdiagnose berücksichtigt werden. Die Diagnose kann durch den Nachweis von HIT-Typ-II-Antikörpern bestätigt werden.

Typischerweise fallen die Thrombozytenwerte erst nach dem 5. Tag der Heparinabgabe und bei den meisten Patienten innerhalb der ersten 3 Wochen der Heparintherapie (zum Teil aber auch wesentlich später). Bei Heparinabgabe in den letzten 6 Monaten kann sich die HIT Typ II jedoch schon vor dem 5. Tag manifestieren. Die Thrombozytenwerte liegen oft zwischen 20 - 80.000/ $\mu$ l. Im Gegensatz zu anderen medikamenteninduzierten Immunthrombozytopenien fallen die Thrombozyten nur sehr selten unter 20.000/ $\mu$ l. In diesen Fällen liegt oft gleichzeitig eine disseminierte intravasale Koagulopathie vor.

Blutungskomplikationen sind selten bei der HIT Typ II. Im Gegensatz zu anderen Thrombozytopenien sind die Patienten vor allem gefährdet, neue thromboembolische Komplikationen zu entwickeln. Diese können auch schon bei normalen Thrombozytenwerten auftreten!

Venöse Thrombosen, vor allem tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenembolien, sind die häufigsten Komplikationen der HIT Typ II (11).

Arterielle Gefäßverschlüsse betreffen meistens große Gefäße der Extremitäten und die distale Aorta.

Beidseitige Nebennierenrinden-Nekrosen und erythematöse bzw. nekrotisierende Hautreaktionen an der Heparin-Injektionsstelle sind weitere Manifestationen der HIT Typ II.

### **Frühzeitige Erkennung**

Die regelmäßige Kontrolle der Thrombozytenwerte ab Tag 5 der Heparinabgabe ist wichtig für die frühe Erkennung der HIT Typ II. Die Thrombozytenzahl sollte vor Beginn der Heparintherapie und dann dreimal pro Woche bestimmt werden. Ab dem 20. Tag der Heparinabgabe erscheint eine Kontrolle pro Woche ausreichend. Die klinische Verdachtsdiagnose einer HIT Typ II kann durch den Nachweis von HIT-Antikörpern gesichert werden.

### **Labornachweis**

Für den Labornachweis von HIT-Typ-II-Antikörpern stehen derzeit funktionelle Tests und ein ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) zur Verfügung.

Funktionelle Tests, wie der HIPA-Test oder der <sup>14</sup>C-Serotoninfreisetzungstest (12), unter Verwendung gewaschener Thrombozyten sind geeignete Verfahren, um eine HIT Typ II zu bestätigen. Tests, welche anstelle gewaschener Thrombozyten plättchenreiches Plasma verwenden, sind weniger sensitiv. Für alle funktionellen Tests ist die Verwendung ausreichender Kontrollen wichtig.

ELISAs auf der Basis von PF4/Heparin-Komplexen (4) zeigen eine relativ gute Übereinstimmung mit den Funktionstests. Es zeigen sich jedoch auch diskrepante Ergebnisse. Dies kann durch Immunkomplexe bedingt sein, die im funktionellen Test zur heparin-unabhängigen Thrombozytenaktivierung führen (unklares Ergebnis im Funktionstest, positiver Antikörpernachweis im ELISA), aber auch durch Antikörper gegen seltene Antigene (nicht PF4/Heparin), welche im Funktionstest, nicht aber im ELISA nachweisbar sind. Andererseits sind Anti-PF4/Heparin-Antikörper der Klasse IgM und IgA nur im ELISA nachweisbar, während Antikörper der Klasse IgG in beiden Testverfahren reagieren. Referenzlaboratorien sollten daher über beide Testverfahren verfügen.

HIT Typ II Antikörper sind nur kurze Zeit nach Absetzen des Heparins nachweisbar (3 - 6 Wochen), daher sollte bei klinischem Verdacht der Antikörpernachweis möglichst bald erfolgen.

HIT Typ-II-Antikörper finden sich auch bei Patienten ohne weitere Symptome. Die klinische Relevanz dieser Antikörper ist derzeit unklar. Es kann derzeit nicht empfohlen werden, Patienten ohne Thrombozytenabfall oder ohne klinische Manifestation (neue Gefäßverschlüsse, Hautreaktionen an der Heparin-Infektionsstelle) auf HIT Typ-II-Antikörper zu untersuchen.

### **Weitere Behandlung**

Bei klinischer Verdachtsdiagnose einer HIT Typ II sollte Heparin abgesetzt werden (auch Spüllösungen, beschichtete Katheter etc.). Heparin sollte nicht abgesetzt werden bei einem Thrombozytenabfall (< 50%) in den ersten 5 Tagen, wenn nicht innerhalb der letzten 6 Monate Heparin gegeben wurde (anamnestische Immunantwort).

Die HIT Typ II induziert häufig Thrombosen, welche eine weitere parenterale Antikoagulation absolut notwendig machen.

Für die optimale Therapie betroffener Patienten gibt es derzeit keinen Standard.

Die Wirkung oraler Antikoagulantien (Phenprocoumon) ist erst nach mehreren Tagen ausreichend. In den ersten Tagen ist die Gabe von Vitamin-K-

Antagonisten wahrscheinlich mit einer besonderen Gefährdung des Patienten verbunden. Vitamin-K-Antagonisten induzieren einen passageren Protein-C-Mangel. Dieser kann, bei fehlender parenteraler Antikoagulation zusammen mit den HIT-Typ-II-Antikörpern, weitere Gefäßverschlüsse, insbesondere venöse Gangränen der Extremitäten verursachen (13). Orale Antikoagulation sollten daher nicht in den ersten Tagen einer akuten HIT Typ II angewandt werden oder später, wenn möglich nur unter dem Schutz eines kompatiblen parenteralen Antikoagulans.

Niedermolekulare Heparine zeigen in vitro in nahezu 100% der Fälle eine Kreuzreaktion. Sie sollten bei Patienten mit HIT Typ II nicht angewandt werden (11). Thrombozytenfunktionshemmer sind nicht ausreichend zur alleinigen Therapie der akuten HIT Typ II. Bei unkomplizierten Fällen (keine klinisch nachweisbare Thromboembolie, die eine Antikoagulation erfordert) können 100 mg Acetylsalicylsäure pro Tag gegeben werden. Dabei sollte beachtet werden, daß derzeit nur wenige Informationen über die Wechselwirkungen von Acetylsalicylsäure mit alternativen Antikoagulantien (s.u.) vorliegen.

Die wichtigsten zur Zeit für HIT-Typ-II-Patienten zur Verfügung stehenden parenteralen Antikoagulantien sind Danaparoid-Natrium (Orgaran®) und rekombinantes Hirudin, Lepirudin (Refludan®). Die Nebenwirkungsrate dieser Medikamente beim Einsatz zur Therapie der HIT Typ II wird im Kapitel „Komplikationen bei Antikoagulation und Lysetherapie“ (S. 810) dargestellt.

Danaparoid-Natrium (14) ist eine Mischung niedrig sulfatierter Glykosaminoglykane. Danaparoid-Natrium ist nicht nur ein wirksames Antikoagulans, welches vor allem aktivierten Faktor X hemmt, sondern es hemmt auch in vitro die Thrombozytenaktivierung durch HIT-Typ-II-Antikörper. Danaparoid-Natrium zeigt in 10% der Fälle eine in vitro Kreuzreaktion mit HIT-Typ-II-Antikörpern. In vivo scheint es jedoch nur bei ca. 3% der Fälle zu Komplikationen zu kommen.

Die Substanz hat eine relativ lange Halbwertszeit (aFXa-Aktivität 24 Stunden). Für die Überwachung des Wirkspiegels muß der Anti-Faktor-Xa-Spiegel bestimmt werden. Dies ist nicht in allen Laboratorien möglich. Danaparoid-Natrium ist in Deutschland seit August 1998 zugelassen.

Rekombinantes Hirudin kann erfolgreich bei Patienten mit HIT Typ II eingesetzt werden. Es zeigt keine Kreuzreaktion mit HIT-Antikörpern und ist ein starker Thrombininhibitor. Rekombinantes Hirudin wurde in prospektiven Studien bei mehr als 200 HIT-Typ-II-Patienten angewandt. Hirudin ist bei diesen Patienten über die PTT steuerbar. Im Vergleich zu anderen Therapieformen ist die Inzidenz von Letalität und Extremitätenamputationen bei HIT Typ II deutlich verringert (15, 16). Refludan® ist zugelassen für die Indikation: „heparininduzierte Thrombozytopenie und thromboembolische Komplikationen“.

In Einzelfällen können die chirurgische Thrombektomie oder die Thrombolysen indiziert sein. Die ernied-

rigten Thrombozytenwerte sollten hierbei keine absolute Kontraindikation darstellen, da die Patienten in der Regel nicht blutungsgefährdet sind. In lebens- oder organbedrohlichen Situationen (z.B. Sinusvenenthrombose, Phlegmasia coerulea dolens) kann durch die Gabe von hochdosiertem 7s-IgG (1g/kg KG) die Fc-Rezeptor-abhängige-Aktivierung der Thrombozyten durch noch zirkulierende Immunkomplexe effektiv gehemmt werden. Hierbei sollte beachtet werden, daß es Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen verschiedenen Immunglobulinpräparaten gibt.

## Vorgehensweise bei heparininduzierter Thrombozytopenie (HIT)

Unfraktioniertes Heparin induziert bei 2-8% der Patienten nach 5 bis 20 Tagen Antikörper, die bei 0,5% der Patienten, welche unfraktioniertes Heparin länger als 5 Tage erhalten, zu venösen und arteriellen Thrombosen (vor allem Beine, Lunge, ZNS, Herz, Mesenterialbereich) führen. Das letale Risiko liegt wahrscheinlich bei ca. 1:1300. Niedermolekulare Heparine induzieren die HIT seltener. Genaue Zahlen liegen noch nicht vor.

Folgendes Vorgehen wird empfohlen:

1. Thrombozyten werden bestimmt
  - vor Beginn der Gabe von Heparin
  - mindestens zweitägig ab Tag 5 der Heparin-gabe, bei Reexposition schon ab Tag 1
  - 1 - 2 mal/Woche bei langfristiger Heparin-gabe ab Tag 20.
2. Heparin-Antikörper werden bestimmt, wenn
  - die Thrombozyten um mehr als 50% abfallen, wenn kein anderer Grund vorliegt (z.B. große Operation, Chemotherapie)
  - sich die Heparin-Injektionsstelle entzündet, Hinweise auf Thromboembolien oder Bypass-Verschlüsse bestehen.
3. Bei Vorliegen von Heparin-Antikörpern, aber auch schon bei dringendem Verdacht, wird Heparin durch Orgaran® oder Refludan® (Hirudin) ersetzt.
  - Orgaran® i.v. 3 Amp. als Bolus, dann 400 IE/Std. für 4 Stunden, dann 300 IE/Std. für weitere 4 Stunden, dann 150-200 IE/Std. als Erhaltungsdosis. Therapeutischer Bereich 0,4 - 0,8 Anti-FXa-E/ml. Bei Niedrigrisikopatienten genügen 3 x 1 Amp. Orgaran® s.c. (= 3 x 750 E/die).
  - Refludan® i.v. Bolus 0,4 mg/kg KG, dann 0.15 mg/kg KG/h i.v. Dadurch soll eine PTT von 50 - 80 Sek. erreicht werden.

Nach gesicherter Antikoagulation mit Refludan® oder Orgaran® kann auf orale Antikoagulantien (z.B. Marcumar®) umgestellt werden, und zwar einschleichend nur 2 Tbl./Tag. Die orale Antikoagulation sollte nur bei klinisch stabilen Patienten begonnen werden.

**4. Achtung bei allen HIT-Patienten!**

- Auch PPSB und Antithrombin (einige Präparate) enthalten Heparin!
- Keine Thrombozytenkonzentrate geben!
- Bei Katheterspülungen (z.B. bei Angiographie), Hämofiltration, -dialyse und Herz-Lungen-Maschine Heparin durch Orgaran® oder Refludan® ersetzen.
- Warnhinweis HEPARIN-ANTIKÖRPER am Patientenbett anbringen.
- Entsprechender Hinweis im Verlegungsbericht.

**Summary: Heparin binds to platelets dependent on its molecular weight and the negative charges. This causes platelet activation. In case of concomitant diseases associated with preactivated platelets (i.e. peripheral arterial disease), this effect may cause a transient decrease of platelet count. The clinical course of these non-immunologic interactions of heparin and platelets is benign.**

**More important are immunologic effects of heparin on platelets. After 5 – 8 days of heparin treatment some patients form antibodies against complexes of platelet factor 4 (PF4) and heparin. These antibodies lead to platelet and endothelial cell activation, which results in thrombocytopenia, thrombin generation, and new thrombotic events. The clinical diagnosis can be verified by demonstration of HIT antibodies either by a sensitive functional assay (i.e. HIPA test) or by a PF4/heparin ELISA. Affected patients do need further parenteral anticoagulation. Danaparoid sodium (Orgaran®) and the recombinant hirudin Lepirudin (Refludan®) are the most important options for further parenteral anticoagulation of HIT patients. The clinical impact of HIT antibodies without clinical manifestation (i.e. decrease of platelet count > 50%, new thromboembolic events, skin necrosis) is currently unknown. A general screening for HIT antibodies is not justified. However, it must be recommended to monitor platelet count every alternate day between day 5 and 20 of heparin treatment.**

**Key words:**

**Critical care;  
Thrombocytopenia;  
Heparin.**

**Literatur**

(\* = Übersichtsartikel zur weiteren Vertiefung)

1. *Burgess JK, Chong BH:* The platelet proaggregating and potentiating effects of unfractionated heparin, low molecular weight heparin and heparinoid in intensive care patients and healthy controls. *Eur J Haematol* 1997; 58: 279-285
2. *Reininger CB, Greinacher A, Graf J et al.:* Platelets of patients with peripheral arterial disease are hypersensitive to heparin. *Thromb Res* 1996; 81: 641-649
3. \* *Greinacher A:* Antigen generation in heparin-associated thrombocytopenia: the nonimmunologic type and the immunologic type are closely linked in their pathogenesis. *Seminars Thromb Haemost* 1995; 21: 106-116

4. *Amiral J, Bridey F, Wolf M et al.:* Antibodies to macromolecular platelet factor 4-heparin complexes in heparin-induced thrombocytopenia: a study of 44 cases. *Thromb Haemost* 1995; 73: 21-28
5. *Amiral J, Marfaing-Koka A, Wolf M et al.:* Presence of autoantibodies to interleukin-8 or neutrophil-activating peptide-2 in patients with heparin-associated thrombocytopenia. *Blood* 1996; 88: 410-416
6. \* *Warkentin TE:* Heparin-induced thrombocytopenia: IgG-mediated platelet activation, platelet microparticle generation, and altered procoagulant/anticoagulant balance in the pathogenesis of thrombosis and venous limb gangrene complicating heparin-induced thrombocytopenia. *Transfusion Med Rev* 1996; 10: 249-258
7. *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: 81-88
8. *Greinacher A, Pötzsch B, Amiral J et al.:* Heparin-associated thrombocytopenia: isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4-heparin complex as the major antigen. *Thromb Hemost* 1994; 71: 247-51
9. \* *Warkentin TE, Kelton JG:* Interaction of heparin with platelets, including heparin-induced thrombocytopenia, pp 75-127. In: *Bounameaux H (ed) Low-Molecular-Weight Heparins in Prophylaxis and Therapy of Thromboembolic Diseases.* Marcel Dekker, New York, Basel, 1994
10. *Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J et al.:* Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330-1335
11. \* *Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A:* Heparin-induced thrombocytopenia: Towards Consensus. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1-7
12. *Greinacher A, Amiral J, Dummel V et al.:* Laboratory diagnosis of heparin-associated thrombocytopenia and comparison of platelet aggregation test, heparin-induced platelet activation test, and platelet factor 4-heparin enzyme linked immunosorbent assay. *Transfusion* 1994; 34: 381-385
13. *Warkentin TE, Elavathil LJ, Hayward CPM et al.:* The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1997; 127: 804-812
14. \* *Wilde MI, Markham A:* Danaparoid: A review of its pharmacology and clinical use in the management of heparin-induced thrombocytopenia. *Drugs* 1997; 54: 903-924
15. *Greinacher A, Völpel H, Pötzsch B:* Recombinant hirudin in the treatment of patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 1996; 88 (Suppl 1, Part 1-2): 281A, p 1113
16. *Greinacher A, Völpel H, Janssens U, Hach-Wunderle V, Kemkes-Matthes B, Eichler P, Mueller-Velten HG, Pötzsch B:* Recombinant hirudin (lepirudin) provides effective and safe anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia type II - a prospective study. *Circulation* 1999; 99 : 73 - 80.

**Korrespondenzadresse:**

Prof. Dr. med. A. Greinacher  
Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin  
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald  
D-17487 Greifswald.