

## INDUSTRIEMITTEILUNG

### **Heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II Ein thrombogenes Krankheitsbild**

Während die heparininduzierte Thrombozytopenie vom Typ I eine harmlose Form der Heparinunverträglichkeit ist, die dem Arzt fast regelmäßig im klinischen Alltag begegnet, geht die seltener HIT II mit teilweise schweren thromboembolischen Komplikationen einher. Sie manifestiert sich als immunologisch induziertes Krankheitsbild erst 5 bis 15 Tage nach Behandlungsbeginn, berichtete Prof. S. Haas, München, auf einer Fortbildung zum Thema "HIT II – erkennen und behandeln" in Augsburg.

Klinisch äußert sich die HIT II in einem steilen Abfall der Plättchenzahl um mehr als 50% vom Ausgangswert oder unter 100 000/ $\mu$ l zwischen 5. und 15. Tag nach Beginn der Heparingabe. Eine Reexposition jedoch kann ohne Ausbildung einer Latenzphase einen sofortigen Thrombozytensturz bzw. thromboembolische Komplikationen auslösen. Ein weiteres Indiz können Hautnekrosen an der Injektionsstelle bei subcutaner Heparingabe sein. Mit Aufmerksamkeit sollte der Arzt verfolgen, ob seine Patienten unter Heparingabe thromboembolische Komplikationen entwickeln. Dies kann nach Erfahrungen von Haas primär auch ohne einen dramatischen Abfall der Thrombozytenzahl unter 100 000/ $\mu$ l erfolgen. Ihre Empfehlung für die notwendige rasche Erkennung einer HIT II lautet: Ermittlung der Thrombozytenzahl vor Heparingabe und dann 3 x/Woche bis zum Ende der Heparinbehandlung. In der Regel ist eine Kontrolle bis zur 3 Woche nach Beginn der Heparingabe ausreichend. Auch die Kenntnis der Möglichkeit einer zuerst auftretenden thromboembolischen Komplikation bei HIT II entbindet nach Ansicht von Haas nicht von der regelmäßigen Plättchenzahlkontrolle.

Auslöser der Immunstörung ist die Bildung von Antikörpern gegen einen Komplex aus Heparin und dem Plättchenfaktor 4 (PF4), erklärte Dr. U. Pachmann, Bayreuth. Die entstehenden Heparin-PF4-IgG-Immunkomplexe induzieren die Aktivierung von Thrombozyten mit nachfolgender Ausbildung großer plättchenreicher Aggregate. Noch gefördert wird die Thrombogenese durch die parallele Aktivierung der plasmatischen Gerinnung und am Endothel entstehende Läsionen.

Besteht der Verdacht auf eine HIT II muß Heparin sofort abgesetzt werden und eine alternative Antikoagulation begonnen werden. Ein Aussetzen der

Antikoagulation bis zur Absicherung der Diagnose durch Labortests, wie z.B. Serotonin-Freisetzung-Assay, Plättchen-Aggregationstest, heparininduzierter Plättchen-Aktivierungs-Assay und ELISA, ist nach einhelliger Meinung der Experten kritisch, da es sich bei der HIT II aufgrund des Immunmechanismus um ein thrombogenes Krankheitsbild handelt.

Kontraindiziert ist die Umstellung auf niedermolekulare Heparine, so Prof. H. Langenfeld, Würzburg, da diese ebenso wie unfractionierte Heparine, wenn auch in geringerem Ausmaße, das Krankheitsbild auslösen können. Für eine sichere und wirksame Antikoagulation bei HIT II stehen Hirudin und Danaparoid-Natrium (Orgaran\*) zur Verfügung. Hirudin ist ein direkter Thrombin-Inhibitor, der intravenös gegeben wird und eine Halbwertszeit von nur etwa 1 Stunde aufweist. Danaparoid-Natrium hemmt die Thrombinbildung und antagonisiert hauptsächlich den Faktors Xa in der Gerinnungskaskade, weist aber auch eine geringe Aktivität gegenüber dem Faktor IIa auf und hat eine Halbwertszeit von ca. 25 Stunden. Die lange Halbwertszeit von Danaparoid ermöglicht im Gegensatz zu Hirudin eine langfristige Antikoagulation, auch in der Langzeitanwendung bei ambulanten Patienten.

Die Erfahrungen mit Danaparoid sind sehr umfangreich und basieren auf den Daten von über 700 Patienten mit HIT II, die im Rahmen eines Compassionate-use-Programms erfaßt sind. 454 Patienten wurden prophylaktisch zur Prävention von Thrombosen und Embolien behandelt. In den übrigen Fällen wurde Danaparoid in der Akuttherapie bereits vorliegender Thromboembolien eingesetzt. Bei 91% der Patienten konnte ein Wiederanstieg der Plättchenzahl festgestellt werden, wobei die Normalisierung der Thrombozytenzahl meist innerhalb von zwei Tagen eintrat. Nur bei Patienten, bei denen differentialdiagnostisch eine weitere Ursachen einer Thrombozytopenie festgestellt wurde, z.B. akute Sepsis, Verbrauchskoagulopathie, Krebs oder Immunsuppression, verlief die Erholung der Plättchenzahl langsamer.

Die lange Halbwertszeit von Danaparoid ermöglicht im Gegensatz zu Hirudin eine langfristige Antikoagulation, auch in der Langzeitanwendung bei ambulanten Patienten.

#### **Quelle:**

Fortbildungsveranstaltung der Firma Thiemann Arzneimittel GmbH "HIT II – erkennen und behandeln", 18. September 1999, Augsburg.