

Heparininduzierte Thrombozytopenie:

Danaparoid und Lepirudin im Vergleich

Mit Danaparoid (Orgaran®) und Lepirudin sind bei immunogener heparininduzierter Thrombozytopenie (HIT II) zwei Antikoagulanzen zugelassen, die sich sowohl im Wirkungsmechanismus als auch in der Pharmakokinetik unterscheiden. Daß diese Unterschiede offensichtlich auch Auswirkungen auf das Blutungsrisiko haben, zeigen die Daten einer kürzlich veröffentlichten Kohortenstudie: Danaparoid verursachte signifikant weniger schwere Blutungen als das rekombinante Hirudin.

Mit einer Inzidenz von 0,5 bis 3% ist die immunogene heparininduzierte Thrombozytopenie eine zwar seltene, aber potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkung von Heparin. Besonders unfraktioniertes Heparin kann bei entsprechend disponierten Patienten eine Kaskade von Immunreaktionen induzieren, die unter hohem Verbrauch an Thrombozyten oft schwere thromboembolische Komplikationen mit Multiorganversagen verursachen.

Entscheidend für die Prognose der betroffenen Patienten ist, daß Heparin (auch niedermolekulares Heparin!) möglichst frühzeitig abgesetzt und die Behandlung mit einem potenten alternativen Antikoagulans fortgeführt wird. Bei Patienten mit klinisch manifester HIT II sind das Heparinoid Danaparoid sowie Lepirudin, ein rekombinantes Hirudin, zugelassen. Das Heparinoid ist zusätzlich auch bei Patienten mit anamnestisch bekannter HIT II zur Prophylaxe tiefer Venenthrombosen indiziert.

Kohortenstudie vergleicht Danaparoid und Lepirudin

Da zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der beiden Antikoagulanzen bisher nur Daten aus entsprechenden Einzelstudien vorlagen, verglichen Farner et al. (1) die zu Lepirudin im Rahmen der prospektiven Studien HAT-1 und HAT-2 erhobenen Daten mit denen von Patienten, die entsprechend mit Danaparoid behandelt worden waren. In beiden Studiengruppen erfüllten die Patienten dieselben Ausschluß- und Einschlußkriterien; unter anderem war für alle Patienten im selben Zeitraum (3/94 bis 4/96) in den beiden selben Laboratorien (Universität Greifswald und Gießen) ein positiver HIPA-Test dokumentiert worden. Übereinstimmung bestand auch in der Inzidenz thromboembolischer Komplikationen bei Therapiebeginn: In der Danaparoid-Gruppe lag bei 70,9%, in der Lepirudin-Gruppe bei 72,2% eine klinisch manifeste HIT-II vor ($p=0,796$).

Retrospektive Subgruppen-Analysen der mit Danaparoid ($n=126$) bzw. Lepirudin ($n=175$) behandelten Patienten mit oder ohne thromboembolische Komplikationen bei Studienbeginn zeigten:

- Bei Patienten mit klinisch manifester HIT II, bei denen Danaparoid und Lepirudin üblicherweise in therapeutischer Dosierung eingesetzt wurden, zeigten sich dagegen keine Unterschiede in der klinischen Effektivität ($p=0,913$).
- Transfusionspflichtige oder zerebrale Blutungen wurden signifikant häufiger unter Lepirudin dokumentiert: Bis zum Tag 42 entwickelten 10,4% der mit dem direkten Thrombinhemmer behandelten Patienten eine schwere Blutung, unter Danaparoid betrug die Rate nur 2,5% ($p=0,009$).
- Die mit Danaparoid durchgeführte prophylaktische Dosierung (2- oder 3-mal täglich 750 Anti-Faktor-Xa-Einheiten) bei HIT-II-Patienten ohne thromboembolische Komplikationen erscheint zu niedrig.

Fazit

Bei Patienten mit immunogener HIT sind Danaparoid und Lepirudin in therapeutischer Dosierung gleich gut wirksam. Danaparoid hat aber offensichtlich eine größere therapeutische Breite als Lepirudin, das nach den Ergebnissen der Kohortenstudie häufiger schwere Blutungen verursacht. Die zur Prophylaxe tiefer Venenthrombosen zugelassene Dosierung von Danaparoid ist bei HIT-Patienten möglicherweise nicht optimal. Endgültige Aussagen können allerdings erst gemacht werden, wenn die Ergebnisse der Kohortenstudie durch eine entsprechende randomisierte prospektive Vergleichsstudie überprüft wurden.

Quelle: Farner B., Eichler P., Greinacher A.:
A Comparison of Danaparoid and Lepirudin in Heparin-induced Thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2001; 85: 950-957.