

Heparin-induzierte Thrombozytopenie – Danaparoid und Lepirudin in der täglichen Praxis

Vor zehn Jahren noch weitgehend unbekannt, wird die Heparin-induzierte Thrombozytopenie vom immunallergischen Typ (HIT II) heute in den meisten Fällen rechtzeitig richtig diagnostiziert. Unklar ist aber noch häufig, bei welchem Patienten welches alternative Antikoagulans indiziert ist. Aspekte und Fragen aus der täglichen Praxis standen daher im Mittelpunkt des Experten-Workshops "HIT II – Von der Awareness zur Therapie".

Zwar ist nicht jede Thrombozytopenie und nicht jede Thrombose, die unter einer Heparin-Therapie auftritt, eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie vom immunallergischen Typ. Trotzdem: In Anbetracht der Schwere der HIT-II-Komplikationen sowie möglicher Schadenersatzforderungen bei ungeeigneten oder verspäteten Interventionen muß das Antikoagulans (auch niedermolekulares Heparin!) bereits bei **Verdacht** auf eine HIT-II sofort abgesetzt werden. Dies betrifft nicht nur Heparin im Rahmen der Thromboseprophylaxe und -therapie sowie bei Nierenersatzverfahren; problematisch können beispielsweise auch Spüllösungen für arterielle Drucksysteme oder heparinhaltige Gerinnungspräparate sein.

Alternative Antikoagulanzen

Zur **Therapie** der klinisch manifesten HIT II sind zurzeit Danaparoid (Orgaran®) und Lepirudin zugelassen. Danaparoid ist zusätzlich auch zur **Prophylaxe** tiefer Venenthrombosen bei Patienten mit anamnestisch bekannter HIT II indiziert. Beide Substanzen sind potente Antikoagulanzen, Unterschiede bestehen aber in der Zielstruktur (Faktor Xa bzw. IIa), im notwendigen Monitoring, im Nebenwirkungsprofil sowie in der Pharmakokinetik.

Für die tägliche Praxis besonders relevant sind die Unterschiede in der **Elimination** und die bei eingeschränkter Nierenfunktion resultierenden Unterschiede in der **Eliminationshalbwertszeit**: Nur 50% der Antifaktor- Xa-Aktivität von Orgaran® wurde im Urin gefunden, bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz ist die terminale Halbwertszeit nur leicht verlängert (31 Stunden vs. 24 Stunden bei Nierengesunden). Anders dagegen Lepirudin: Der direkte Thrombinhemmer wird zu etwa 90% renal eliminiert, hier kann es bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz zu einer deutlichen Verlängerung der Halbwertszeit auf bis zu 50 Stunden mit entsprechend erhöhtem Kumulationsrisiko kommen.

Danaparoid bei Nierenersatzverfahren

Bei Patienten mit akutem Nierenversagen und Verdacht auf HIT II untersuchten *Lindhoff-Last* et al. retrospektiv die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Danaparoid im Rahmen einer Hämofiltration oder Hämodialyse (Clin Appl Thromb Hemost 2001; 7: 300-4). Alle Patienten litten an Multiorganversagen, einige zusätzlich an Sepsis. Die Antikoagulation mit Danaparoid schützte die schwer kranken Patienten wirksam vor thromboembolischen Komplikationen und hielt die Filter ausreichend lange offen. Die

dokumentierten Todesfälle gingen in keinem Fall auf die Antikoagulation zurück, sondern waren alle Folgen der sehr schweren Grunderkrankungen.

Bei intensivpflichtigen Patienten mit akutem Nierenversagen und HIT-Verdacht gilt Danaparoid heute als Medikament der Wahl. Besondere Vorteile sind

- die nahezu körpergewichtsunabhängige Dosierung,
- die nicht erforderliche Dosisanpassung bei wieder einsetzender Diurese und
- die geringe Kumulationsgefahr.

Weniger Blutungskomplikationen

Die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Danaparoid bei Patienten mit klinisch manifester HIT II dokumentieren die Ergebnisse einer Studie von *Farner* et al. (Thromb Haemost 2001; 85: 950-7). Da es zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lepirudin und Danaparoid nur Daten aus entsprechenden Einzelstudien gab, verglichen sie retrospektiv die in den Studien HAT-1 und HAT-2 zu Lepirudin erhobenen Daten mit denen von Patienten die außerhalb einer klinischen Studie, aber in der gleichen klinischen Situation Danaparoid erhalten hatten.

Die Patienten beider Kohorten erfüllten dieselben Einschluss- und Ausschlusskriterien, wobei die HIT-Diagnose in allen Fällen durch einen positiven HIPA-Test in den beiden selben Laboratorien (Universität Gießen und Greifswald) gesichert worden war. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht wesentlich im Anteil der Patienten mit thromboembolischen Komplikationen bei Behandlungsbeginn ($p = 0,796$). Insgesamt wurden die Daten von 175 mit Lepirudin und 126 mit Danaparoid behandelten Patienten ausgewertet.

- Bei Patienten mit thromboembolischen Komplikationen bei Behandlungsbeginn waren Lepirudin und Danaparoid in therapeutischer Dosierung gleich gut wirksam ($p = 0,913$).
- Unter Danaparoid wurden aber wesentlich seltener schwere Blutungen dokumentiert als unter Lepirudin. Während bis zum Tag 42 in der Lepirudin-Gruppe 10,4% der Patienten von einer schweren transfusionspflichtigen oder zerebralen Blutung betroffen waren, wurden diese Komplikationen in der Danaparoid-Gruppe nur bei 2,5% der Patienten dokumentiert ($p = 0,009$).

Auch wenn diese Daten noch durch eine prospektive Vergleichsstudie bestätigt werden müssen, belegen sie doch schon heute die **große therapeutische Breite** von Danaparoid in der täglichen Praxis.

Quelle:

Prof. Dr. A. Greinacher, Greifswald, Prof. Dr. J. Harenberg, Mannheim, S. Koch, Mannheim, Dr. S. Seemann, Hamburg, Dr. E. Lindhoff-Last, Frankfurt, Prof. Dr. S. Haas, München, Experten-Workshop "HIT II – Von der Awareness zur Therapie", Bremen, 17. November 2001, unterstützt von Thiemann Arzneimittel GmbH, Waltrop.