

Wann ist eine HIT eine HIT?*

When is a HIT a HIT?

G. Ch. Beck¹ und C. E. Dempfle²

¹ Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Mannheim gGmbH (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. K. van Ackern)

² I. Medizinische Klinik (Schwerpunkt Hämostaseologie), Universitätsklinikum Mannheim gGmbH (Direktor: Prof. Dr. M. Borggrefe)



PIN-Nr.: 090877

► **Zusammenfassung:** Heparin ist die am häufigsten verwendete Substanz zur Thromboseprophylaxe und -therapie. Bei ungefähr 0,1-5 % der mit Heparin behandelten Patienten entwickelt sich eine immunvermittelte Aktivierung von Thrombozyten und Endothelzellen mit überschießender Thrombinbildung und Thrombozytopenie. Frühzeitig erkannt und therapiert ist die immunvermittelte HIT gut behandelbar und die Mortalitätsrate von fast 20 % deutlich reduzierbar. Sofortmaßnahmen sind das unmittelbare Absetzen vom Heparin sowie die Einleitung einer Antikoagulation mit einem alternativen Antikoagulans in therapeutischer Dosierung. In der vorliegenden Zusammenfassung werden die Hauptsymptome und die zu Grunde liegenden Pathomechanismen diskutiert sowie mögliche Therapieoptionen vorgestellt.

► **Schlüsselwörter:** Heparin – Thrombozytopenie – Thrombose.

► **Summary:** With increasing indications for heparin usage, an understanding of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) as a complication of heparin therapy is more essential than ever. In approximately 0.1 - 5 % of patients treated with heparin there is an activation of platelets and endothelial cells as well as the overproduction of thrombin and thrombocytopenia.

Serious sequelae associated with HIT can be avoided with early recognition and appropriate treatment. In this review, we briefly discuss the main features of heparin-induced thrombocytopenia, particularly analyzing the most recent advances in the pathophysiology, diagnosis and treatment of this syndrome.

► **Keywords:** Heparin – Thrombocytopenia – Thrombosis.

Einleitung

Die immunvermittelte Form der Heparin-induzierten Thrombozytopenie wird als HIT-2 – teilweise auch als Heparin-assoziierte Thrombozytopenie oder Hepa-

rin-assoziierte Thrombose (HAT-2) bezeichnet. Sie entsteht als Nebenwirkung einer Heparintherapie und ihre Diagnose basiert auf einem oder mehreren klinischen Symptomen (Neigung zur Thrombozytopenie und zur Entwicklung arterieller und venöser Thrombosen), dem Nachweis einer massiven Gerinnungsaktivierung trotz Heparintherapie sowie der Normalisierung von Thrombozyten und Gerinnungsaktivierung nach Umsetzen auf ein alternatives Antikoagulans. Unterstützend für die klinische Diagnose ist der Nachweis von Anti-Plättchenfaktor (PF)4/Heparin-Antikörpern mit thrombozytenaktivierenden Eigenschaften.

Eine HIT-2 tritt in bis zu 5 % der Fälle bei Patienten auf, die mit unfraktioniertem Heparin behandelt werden. Bei der Behandlung mit niedermolekularem Heparin sind es weniger als 1 %. Im Unterschied zur HIT-2 ist die HIT-1 nicht immunvermittelt.

1. Pathogenese der HIT-2

Die HIT-2 wird durch Antikörper hervorgerufen, deren Zielantigene die Komplexe aus stark positiv geladenem Plättchenfaktor 4 (PF4) und stark negativ geladenem Heparin sind [1]. Die Bindung von Heparin führt zu Konformationsänderungen von PF4. Je höher das Molekulargewicht des Heparins ist, desto größere Heparin-PF4-Komplexe entstehen. Die Immunogenität ist wiederum von der Größe der Komplexe abhängig, was die geringere Rate von HIT-2 bei Verwendung niedermolekularer Heparine erklärt [2]. Die Antikörper binden an Heparin-PF4-Komplexe auf der Oberfläche von Thrombozyten. Diese Bindung an die IgG-Fc-Rezeptoren der Thrombozyten löst ihre Aktivierung aus. Aktivierte Thrombozyten generieren prokoagulatorische Mikropartikel und schütten erneut Thrombozytenproteine (unter anderem PF4) aus [3].

PF4 bindet freies Heparin und neutralisiert seine Wirkung. Außerdem bindet PF4 an Heparansulfat, das Teil der Glykokalyx auf der Oberfläche von Endothelzellen ist. Auch an diesen Komplex lagern sich die Antikörper an und dieser aktiviert dann Endothel-

* Rechte vorbehalten

► zellen und Monozyten, was wiederum die Thrombinbildung verstärkt. Beide Prozesse führen gemeinsam zur Thrombozytopenie und zu thrombotischen Ereignissen [2].

Der thrombozytäre IgG-Fc-Rezeptor (Fc_γRIIa-Rezeptor) wird durch ein polymorphes Gen kodiert. Als besondere Disposition für HIT-2 diskutiert man eine Punktmutation des IgG-Fc-Rezeptors, die parallel mit einer verminderten Phagozytose des PF4-Heparin-Komplexes auftritt [4].

2. Klinische Symptome

2.1 HIT-1

Die nicht immunvermittelte HIT, die HIT-1, tritt in der frühen Phase einer Therapie mit unfractioniertem Heparin auf. Ihr liegt eine direkte Bindung von Heparin an die Thrombozyten zu Grunde, die zu einer Steigerung des Thrombozytenabbaus führt. Die HIT-1 tritt bei bis zu 25 % der mit unfractioniertem Heparin behandelten Patienten innerhalb der ersten drei Tage der Therapie auf. Der Abfall ist in aller Regel deutlich geringer als 50 %, und nur selten werden Werte <100/nl erreicht. Die HIT-1 geht nicht mit einer Thrombozyten- oder Gerinnungsaktivierung einher und führt nicht zu Thrombosen. Ein Abbruch bzw. eine Umstellung der gerinnungshemmenden Therapie ist selten erforderlich.

2.2 HIT-2

2.2.1 Thrombozytopenie

Die HIT-2 manifestiert sich meistens am Tag 5-14 einer Heparintherapie, kann aber auch auftreten, wenn die Heparintherapie bereits beendet wurde [5]. Bei Personen, die bereits früher mit Heparin behandelt worden sind, kann die HIT-2 auch innerhalb der ersten 48 Stunden auftreten (early-onset-HIT). Zur Diagnose führen meist entweder ein Abfall der Thrombozytenzahl oder das Auftreten von Thrombosen oder Embolien trotz Heparin.

Einige Patienten entwickeln zusätzlich kardiologische (Hypertension, Tachykardie), respiratorische (Dyspnoe) und inflammatorische (Fieber) Symptome. Jeder Thrombozytenabfall auf weniger als 50 % des Ausgangswertes unter einer Heparinbehandlung kann sich als HIT-2 herausstellen. Die absolute Thrombozytenzahl hat für die Diagnose der HIT-2 wenig Bedeutung. Steigt die Thrombozytenzahl nach Absetzen von Heparin und Einleitung einer effektiven alternativen Antikoagulation rasch wieder an, so ist die Diagnose einer HIT-2 sehr wahrscheinlich.

Im Rahmen einer HIT-2 sind Thrombozytenzahlen unter 50/nl selten, Blutungen treten aufgrund der massiven systemischen Gerinnungsaktivierung nur sehr selten auf.

Wichtigste Differentialdiagnosen sind andere medikamenteninduzierte Thrombozytopenien, die Autoimmun-Thrombozytopenie sowie die disseminierte intravasale Gerinnung (siehe unter 7.6).

2.2.2 Thrombose

Bei jedem thromboembolischen Ereignis trotz laufender Heparinbehandlung muss eine HIT-2 in Erwägung gezogen werden. Ein Abfall der Thrombozytenzahl kann dem thromboembolischen Ereignis vorausgehen, ihm folgen oder auch völlig fehlen. Thromboembolische Komplikationen treten bei 20-50 % der Patienten mit HIT-2 auf. Patienten mit einer HIT-2 haben außerdem ein höheres Risiko für eine Progression bestehender Thrombosen [6].

Thrombotische Komplikationen treten typischerweise in 'vulnerable' Gefäßarealen auf, d.h. in den Beinvenen bei immobilisierten Patienten, in den Beinarterien bei Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit oder in den Koronargefäßen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Charakteristisch sind auch thromboembolische Manifestationen in mehreren Gefäßarealen gleichzeitig. Typische Ereignisse sind: tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie, arterielle Thrombosen in den Extremitäten, Hirninfarkt und Myokardinfarkt. Seltener sind Nebenniereninfarkte oder Thrombosen in den Mesenterialgefäßen. Insgesamt sind die meisten thrombotischen Ereignisse venös.

2.2.3 Weitere Symptome

Bei Patienten mit lokalen allergischen Hautreaktionen an subkutanen Heparin-Injektionsstellen oder generalisierten Exanthemen nach Heparingabe finden sich häufig Heparin-PF4-Antikörper, so dass diese allergischen Reaktionen als Warnzeichen gelten können.

Die sogenannte 'Coumarinnekrose' ist häufig eine besondere Manifestation der HIT-2, die dann auftritt, wenn bei Patienten mit massiver systemischer Gerinnungsaktivierung im Rahmen einer HIT-2 eine Coumarintherapie eingeleitet wird. Coumarine (Warfarin, Phenprocoumon, Acenocoumarol, Phenindion, etc.) führen zu einem raschen Abfall unter anderem von Protein C, so dass in der Initialphase der Coumarintherapie, wenn die Gerinnungsfaktoren II und X noch im normalen Bereich liegen, vorübergehend eine Hyperkoagulabilität besteht. Bei Patienten mit HIT-2 schützt das Heparin nicht vor dieser Hyperkoagulabilität, sondern steigert die Gerinnungsaktivierung noch. Die Kombination aus Protein-C-Defizit und massiver systemischer Gerinnungsaktivierung führt zu mikrovaskulären Thrombosen, unter anderem in der Haut, und zu Nekrosen, insbesondere im Bereich der Extremitäten. Ein direktes Umsetzen ►

► von Heparin auf Coumarine sollte bei HIT-2 daher unbedingt vermieden werden. Vor Beginn einer Coumarintherapie muss die systemische Gerinnungsaktivierung abgeklungen sein [7].

Zusammenfassend beruht die Diagnose einer HIT-2 auf folgenden Kriterien:

- Abfall der Thrombozytenzahl auf weniger als 50 % des Ausgangswertes unter Heparintherapie, und/oder
- Auftreten thromboembolischer Komplikationen trotz Heparintherapie,
- Nachweis einer massiven Gerinnungsaktivierung trotz Heparintherapie
- Normalisierung von Thrombozytenzahl und Gerinnungsaktivierung nach Absetzen von Heparin und sofortiger Gabe einer therapeutischen Dosierung eines alternativen Antikoagulans.

3. Laborchemische Diagnose

Die Primärdiagnostik im Labor umfasst zunächst die Bestimmung der Thrombozytenzahl und einen Marker für die Gerinnungsaktivierung, wie beispielsweise das D-Dimer-Antigen.

Weitere Laboranalysen sind hilfreich, um den klinischen Verdacht auf eine HIT-2 zu untermauern [8,9]. Hierbei existieren zwei verschiedene Ansätze:

- Nachweis der Heparin-PF4-Antikörper
- Funktionelle Tests zur Erfassung einer Heparin-induzierten Thrombozytenaktivierung.

Immunologische Tests zur Messung der Heparin-PF4-Antikörper

Zum Nachweis der Heparin-PF4-Antikörper sind ELISA-Verfahren sowie mehrere Schnelltests verfügbar. Manche ELISAs erlauben eine Differenzierung von IgG-, IgA- und IgM-Antikörpern, wobei hauptsächlich IgG-Antikörper für das klinische Syndrom verantwortlich sind. Die Tests weisen eine hohe analytische Sensitivität auf, allerdings sind Heparin-PF4-Antikörper auch bei manchen Patienten ohne HIT-2 nachweisbar. Ein positives Testergebnis ist also nicht beweisend für eine HIT-2, ein negatives Testergebnis macht jedoch eine HIT-2 sehr unwahrscheinlich. Eine hohe Heparinkonzentration in der Serumprobe kann den Test stören und zu falsch negativen Ergebnissen führen. Je nach verwendetem Testverfahren sind Heparin-PF4-Antikörper nach Auftreten einer HIT-2 für einige Wochen bis Monate nachweisbar [10].

Funktionelle Tests

Standard ist die Bestimmung der heparininduzierten Thrombozytenaggregation, wobei es bei Zugabe einer niedrigen Heparinkonzentration zu einer

Mischung aus Spenderthrombozyten und Serum des Patienten zu einer Aggregation der Thrombozyten kommt, die bei Zugabe einer hohen Heparinkonzentration nicht nachweisbar ist. Die bekannteste Version dieses Verfahrens ist der HIPA-Test (Heparin-induzierte Plättchenaggregation). Der HIPA-Test hat eine hohe analytische Spezifität für eine HIT-2, wird aber ebenfalls durch hohe Heparinkonzentrationen im Probenmaterial gestört und kann so falsch negativ sein. Bei klinischem Verdacht auf HIT-2, aber negativem Testergebnis sollte der HIPA-Test daher nach einigen Tagen, wenn sicher kein Heparin mehr im Blut des Patienten vorhanden ist, wiederholt werden. Insgesamt ist die Sensitivität des HIPA-Tests geringer als die der immunologischen Nachweisverfahren, so dass ein positives Testergebnis nahezu beweisend für eine HIT-2 ist, ein negatives Testergebnis die HIT-2 aber nicht ausschließt [10].

Der Serotonin-Freisetzung-Assay wird als 'Gold-standard' für die Erfassung einer heparininduzierten Thrombozytenaggregation betrachtet und benötigt frisch isolierte, mit ¹⁴C-Serotonin beladene Thrombozyten von gesunden Spendern. Wird Citratplasma von einem Patienten mit HIT-2 zu solchen aufbereiteten Thrombozyten gegeben, so induziert der PF4-Heparin-Autoantikörper-Komplex eine Serotonin-Ausschüttung [11]. Auch dieser Test ist wenig sensitiv, aber deutlich spezifischer.

Insgesamt dienen die Labortests nur zur Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose. Ein sicherer Ausschluss einer HIT-2 ist weder mit den funktionellen noch den immunologischen Testverfahren möglich. Die heute verfügbaren immunologischen Schnelltests sind für eine Notfalldiagnostik sehr gut geeignet [12].

4. Häufigkeit der HIT-2

Eine klinisch relevante HIT-2 manifestiert sich nur bei einem kleinen Prozentsatz von Patienten mit HIT-Antikörpern entsprechend ihrer Grunderkrankungen (Abb. 1). Unfraktioniertes Heparin (UFH) löst dosisabhängig mit einer Inzidenz von bis zu 5 %, niedermolekulares Heparin dagegen nur mit 0,1-1 % eine HIT-2 aus. Somit sind insbesondere alle Patienten unter Therapie mit UFH, insbesondere Intensivpatienten und Patienten mit kardiochirurgischen Eingriffen, erheblich gefährdet [6].

In der operativen Medizin haben die Patienten mit großen orthopädischen Eingriffen, besonders Patienten mit Implantation von Endoprothesen und einer Thromboseprophylaxe mit unfraktioniertem Heparin das größte Risiko (ca. 3 %) zur Entwicklung einer ►

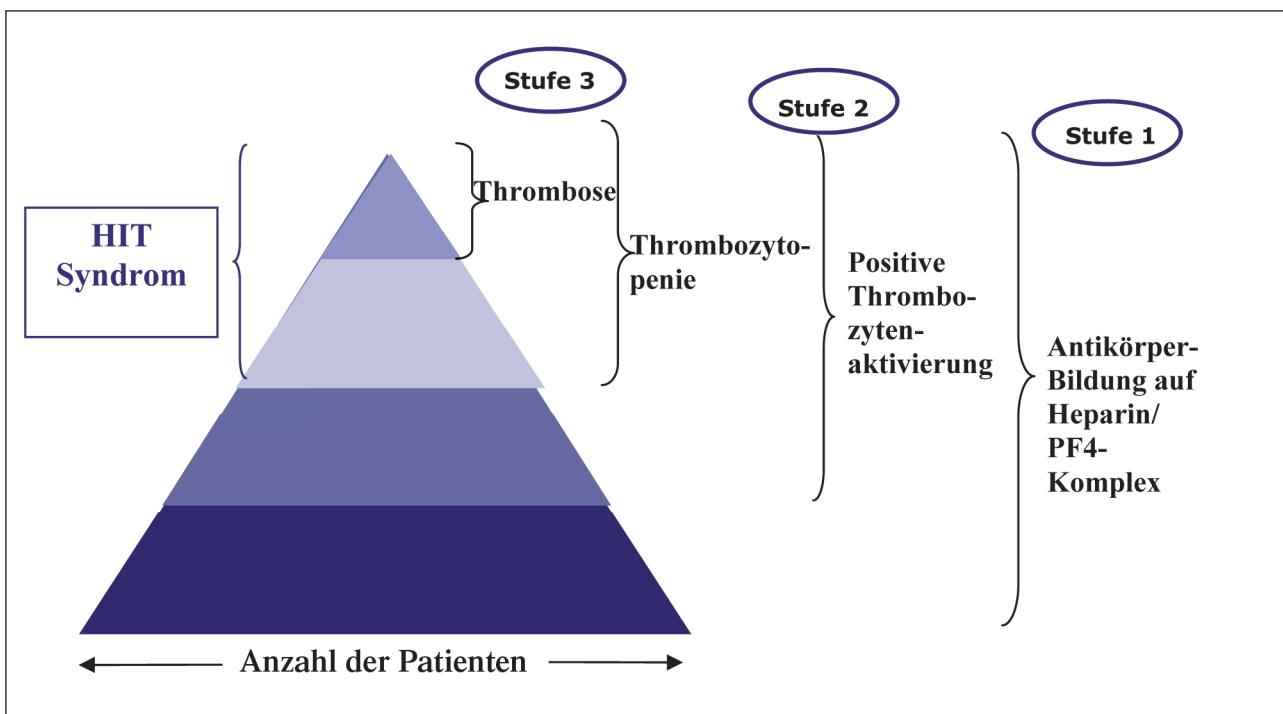


Abb. 1: Zusammenhang zwischen klinischer und labordiagnostischer Diagnose bei HIT-2 (modifiziert nach [12]).

► HIT-2 [13]. In der Inneren Medizin ist das Risiko deutlich vermindert (<0,5 %), tritt aber unter Therapie mit UFH gelegentlich bei Intensivpatienten auf (Abb. 2) [14].

Die beste Maßnahme zur Prävention einer HIT-2 ist die Vermeidung von unfraktioniertem Heparin. Es sollte daher so weitgehend wie möglich durch niedermolekulare Heparine oder Substanzen mit noch niedrigerem Risiko, wie Fondaparinux, ersetzt werden.

5. Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer HIT-2 mittels Score-System

Zur Abschätzung der HIT-Wahrscheinlichkeit wurde von mehreren Arbeitsgruppen, u.a. Warkentin et al. [12] und Greinacher und Selleng et al. [10] ein einfaches anwendbares Scoring-System, der „4T-Score“, mit einer hohen negativen Vorhersagewahrscheinlichkeit entwickelt (Tab. 1). In Abhängigkeit vom erreichten Punktwert ist heute folgendes davon abgeleitetes, validiertes Vorgehen zu empfehlen [15]:

0-3 Punkte: eine HIT-2 ist unwahrscheinlich, keine HIT-Labordiagnostik. Thrombozyten-Kontrollen und Abklärung anderer Ursachen.

4-8 Punkte: HIT-Labordiagnostik (> Hämostaseologisches Konsil).

Bei einem Score ≥4 Punkten sollte in jedem Fall die Heparintherapie sofort beendet und ein alternatives Antikoagulans in therapeutischer Dosierung eingesetzt werden.

6. Management der HIT-2

1. Bei Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer HIT-2 muss die Heparintherapie sofort beendet werden. Es sollte auch kein Heparin in Katheterspülösungen oder Medikamenten (z.B. Plasmaprodukten) vorhanden sein. Das Absetzen des Heparins ist auch ohne Vorliegen thromboembolischer Komplikationen indiziert [16].
2. Das alleinige Absetzen des Heparins reicht nicht aus, um thromboembolische Komplikationen zu verhindern. Die Ursache dafür ist die massive Gerinnungsaktivierung bei HIT-2 [17]. Daher muss parallel zum Absetzen des Heparins ein alternatives Antikoagulans in therapeutischer Dosierung eingesetzt werden [18]. Tritt eine HIT-2 unter Therapie mit UFH auf, so sollte die Therapie keinesfalls auf ein niedermolekulares Heparin umgestellt werden, da niedermolekulare Heparine zu 100 % eine Kreuzreaktion mit HIT-2-IgG aufweisen [3,12,17, 18]. Eine Transfusion von Thrombozyten ist bei HIT-2 nicht sinnvoll, da durch die massive generalisierte Gerinnungsaktivierung zum einen das Blutungsrisiko stark vermindert ist und zum anderen die ►

Tab. 1: „4T-Score“ für die Diagnosefindung der HIT-2 (modifiziert nach [11]).

Kriterien des Verdachtes	2	1	0
Thrombozytopenie	niedrigster Wert ≥ 20 GPT und $> 50\%$ Abfall	niedrigster Wert 10-19 GPT oder 30-50 % Abfall	niedrigster Wert < 10 GPT oder $< 30\%$ Abfall
Tag des Auftretens des Thrombozytenabfalls	Tag 5-10 oder ≤ 1 bei früherer Heparintherapie (innerhalb der letzten 30 Tage)	unbekannt, aber könnte zur HIT passen bzw. $>$ Tag 10 bzw. \leq Tag 1 bei früherer Heparintherapie (innerhalb der letzten 30 bis 90 Tage)	Tag < 4 (keine frühere Heparintherapie)
Thrombosen oder andere Komplikationen	gesicherte neue Thrombose, Hautnekrosen, anaphylaktische Reaktion	fortschreitende oder rezidivierende Thrombose, Verdacht auf Thrombose oder nicht nekrotisierende Hautläsionen	keine Komplikationen
Andere Gründe für Thrombozytenabfall	keine	denkbar	definitiv

- ▶ Thrombozytenzahlen nur selten unter 50/nl abfallen. Eine Thrombozytentage erhöht dagegen potentiell das thromboembolische Risiko bei akuter HIT-2 [19].
3. Bei Patienten mit klinischem Verdacht auf HIT-2 sollte ein Test auf HIT-Antikörper und eine Duplex-Sonographie zum Ausschluss einer, auch inapparenten, tiefen Beinvenenthrombose oder weiterer Thrombosen durchgeführt werden.

7. Therapiemöglichkeiten

Die Entscheidung zum adäquaten Antikoagulans hängt von verschiedenen Faktoren wie Leber- oder Nierenfunktion, klinischer Erfahrung und/oder Verfügbarkeit ab.

Als kompatible, therapeutische Alternativen zum Heparin sind in klinischen Studien sowohl Heparinoide [20] als auch direkte Thrombininhibitoren [21] geprüft und erfolgreich eingesetzt worden.

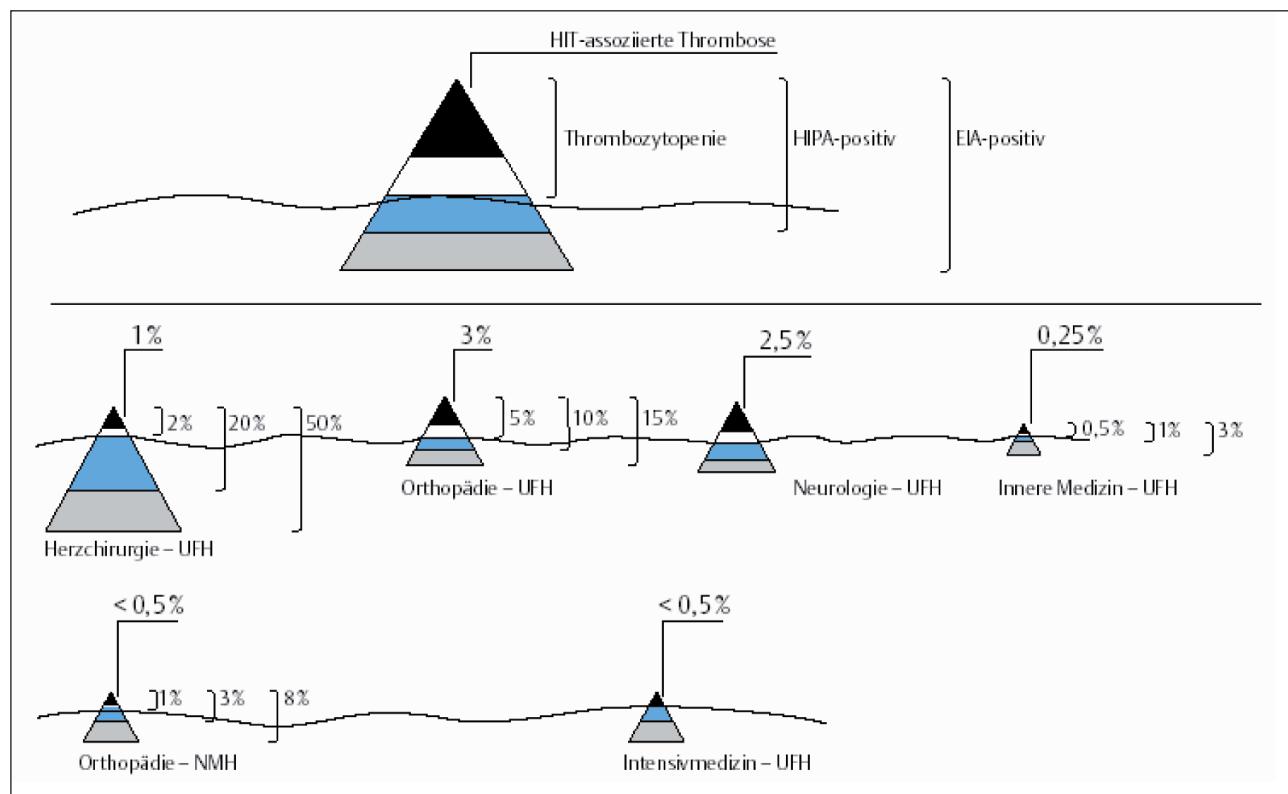


Abb. 2: Zusammenhang zwischen Antikörpernachweis (Dreiecksgröße) und klinisch manifester HIT-2 (Dreiecksspitze schwarz-weiß) in Abhängigkeit von Patientengut und verwendetem Heparin (modifiziert nach [38]).

7.1 Heparinoide

7.1.1 Danaparoid-Natrium (Orgaran®) ist für die Prophylaxe und Therapie von Thrombosen bei Patienten zugelassen, bei denen kein Heparin angewendet werden soll, einschließlich bei Patienten mit akuter oder früherer HIT-2 [22]. Es besteht aus niedermolekularen sulfatierten Glykosaminoglykanen (84 % Heparansulfat, 12 % Dermatansulfat, 4 % Chondroitinsulfat) mit nur geringer Anti-Thrombin (Anti-IIa)-Aktivität, jedoch ausgeprägter Anti-Faktor-Xa-Aktivität. Das Blutungsrisiko ist niedriger als bei Verwendung herkömmlicher Heparine [23]. Die Substanz wird renal eliminiert. In vitro besteht in 10 % aller Fälle eine Kreuzreaktivität mit HIT-2-Antikörpern, die in vivo allerdings sehr selten und von geringer klinischer Relevanz zu sein scheint [20,24]. Sollte es nach Umstellung auf Danaparoid nicht innerhalb von 2 Tagen zu einem Anstieg der Thrombozytentzahl und/oder einem deutlichen Rückgang des D-Dimer-Spiegels kommen, so sollte auf ein anderes alternatives Antikoagulans umgestellt werden [25].

Eine Therapie mit Danaparoid wird, wie die mit niedermolekularem Heparin, durch Anti-FXa-Tests überwacht. Die Halbwertszeit im Plasma beträgt ungefähr 25 h. Bei niereninsuffizienten Patienten ist eine Dosisanpassung erforderlich. Nach einer Studie aus dem Jahre 2006 ist das klinische Ergebnis bei HIT-2-Patienten nach Danaparoid vergleichbar mit den direkten Thrombininhibitoren, allerdings limitierten postoperative Blutungen den Danaparoid-Einsatz in der koronaren Bypass-Chirurgie [26].

Danaparoid wird bei akuter HIT-2 in therapeutischer Dosierung (2 x 1500 Einheiten bis 2 x 3000 Einheiten täglich, je nach Körpergewicht und Nierenfunktion) eingesetzt [27].

7.2 Direkte Thrombininhibitoren

Von den direkten Thrombininhibitoren sind bisher zwei, Lepirudin und Argatroban, für die Behandlung der HIT-2 zugelassen.

7.2.1 Lepirudin (Refludan®) ist für die therapeutische Antikoagulation bei Patienten mit nachgewiesener HIT-2 mit thromboembolischen Komplikationen zugelassen. Eine Zulassung für Patienten ohne thromboembolische Komplikationen oder zur gerinnungshemmenden Therapie bei früherer HIT-2 besteht nicht. Es ist ausschließlich die intravenöse Dauerinfusion vorgesehen [28]. Lepirudin inhibiert freies und fibrin gebundenes Thrombin [29].

Eine Therapie mit Lepirudin wird durch die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) oder mit der Ecarinzeit überwacht. Es besteht keine Kreuzreaktivität mit HIT-2-Antikörpern. In klinischen Studien zeigte sich Lepirudin in seiner Wirksamkeit bei Patienten

mit thromboembolischen Komplikationen aufgrund einer HIT-2 dem Danaparoid vergleichbar [30,31]. Die Thrombozytentzahlen normalisierten sich innerhalb von 2-3 Tagen. Lepirudin wird ausschließlich renal eliminiert, bei nierengesunden Patienten liegt die Halbwertszeit bei 1-2 Stunden. Bei niereninsuffizienten Patienten besteht ein sehr hohes Risiko einer Überdosierung und damit von Blutungskomplikationen. Ein Antidot ist nicht verfügbar. Unter Therapie mit Lepirudin kommt es in bis zu 60 % der Fälle zur Bildung von Antikörpern gegen Lepirudin. Diese Antikörper können die Wirksamkeit des Medikaments beeinträchtigen, meistens führen sie jedoch zu einer verstärkten Wirkung, da das Lepirudin im Komplex mit den Antikörpern länger in der Zirkulation verbleibt. Schwere anaphylaktische Reaktionen wurden beschrieben, weswegen die WHO vor der wiederholten Anwendung von Lepirudin warnt. Bei niereninsuffizienten Patienten liegt die Lepirudin-Dosis bei 1/4 bis 1/100 der Dosis bei Patienten mit normaler Nierenfunktion [32].

7.2.2 Desidurin (Revsac®) ist in Deutschland nur zur Thromboseprophylaxe in der Hüft- und Kniegelenkschirurgie zugelassen, nicht jedoch für die HIT-2.

7.2.3 Argatroban (Argatra®), ein synthetisches Derivat der Aminosäure L-Arginin, ist ein direkter kompetitiver Inhibitor von freiem und fibrin gebundem Thrombin und seit 2005 in Deutschland zur Behandlung von Patienten mit akuter oder früherer HIT-2 mit oder ohne thrombotische Komplikationen zugelassen [Zusammenfassung 33]. Die Halbwertszeit beträgt 40-50 Minuten. Argatroban wird hepatisch eliminiert, so dass bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen keine Dosisänderungen erforderlich sind. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wird eine reduzierte Dosis verwendet, typischerweise 20-40% der Normaldosis. Durch die kurze Wirkdauer ist Argatroban ein ideales Medikament für die perioperative Antikoagulation. Das Monitoring erfolgt mit der aPTT, Ziel sind aPTT-Werte im Bereich von 1,5- bis 2,5-fachen des oberen Normalbereich-Grenzwertes [34,35].

Unter der Argatroban-Therapie kommt es auch zu einer Verlängerung der Prothrombinzeit und damit zu einer Verminderung des Quickwertes bzw. einer Erhöhung der INR. Dieser Laboreffekt sollte nicht zu einer Therapieänderung führen, eine Notwendigkeit zur Gabe von PPSB oder anderen Gerinnungsfaktoren-Konzentraten besteht nicht. Quickwert und INR normalisieren sich nach Absetzen von Argatroban innerhalb von 2-4 Stunden. Bei Umstellung von Argatroban auf Vitamin K-Antagonisten wird ▶

► die Argatroban-Infusion erst dann beendet, wenn die INR >4,0 ist. Nach Absetzen von Argatroban findet sich dann eine INR im Zielbereich (2,0 bis 3,0). Vor Operationen wird Argatroban für 3-4 Stunden, bei Patienten mit Leberinsuffizienz für 5-6 Stunden, pausiert.

Die Argatroban-Therapie kann auch mittels „Activated clotting time“ (ACT), Thrombinzeit oder Ecarinzeit gemessen werden. Eine Kreuzreaktivität mit Heparin-PF4-Antikörpern ist ausgeschlossen [34,35].

7.2.4 Bivalirudin wird als einziger direkter Thrombininhibitor von Thrombin gespalten. Der Vorteil dieser Spaltung liegt zum einen in der verminderten Akkumulation bei Nieren- oder Leberinsuffizienz und zum anderen in der kurzen Halbwertszeit von 30 Minuten. Ein Monitoring ist über die aPTT möglich. Klinische Studien über den Einsatz von Bivalirudin gibt es nur unzureichend, es werden aber keine schweren Blutungskomplikationen beschrieben. Eine Zulassung besteht nur für Patienten mit perkutaner koronarer Intervention, nicht jedoch für die Behandlung von Patienten mit HIT-2 allgemein [36].

7.3 Indirekte Faktor-Xa-Inhibitoren

Fondaparinux (Arixtra®) ist für die Thromboseprophylaxe und für die Therapie von Patienten mit akuter tiefer Beinvenenthrombose und Lungenembolie zugelassen. Patienten mit früherer HIT-2 können Fondaparinux als Thromboseprophylaxe erhalten. Eine Zulassung für die HIT-2 besteht nicht. Es sind wenige Einzelfälle bekannt, in denen es bei einer venösen Thrombose im Rahmen einer HIT-2 nach Umstellung auf Fondaparinux nicht zu einer Normalisierung der Thrombozytenzahl gekommen ist. Die Auslösung einer HIT-2 durch Fondaparinux ist jedoch sehr unwahrscheinlich.

7.4 Neue Thrombin- und Faktor-Xa-Inhibitoren

Die neuen oralen Thrombin- und Faktor-Xa-Inhibitoren Dabigatran (Pradaxa®), Rivaroxaban (Xarelto®) oder Apixaban lösen keine HIT-2 aus und reagieren nicht mit HIT-2-Antikörpern. Anwendungen bei Patienten mit akuter oder früherer HIT-2 sind bisher nicht bekannt.

7.5 Vitamin K-Antagonisten

Phenprocoumon (Marcumar, Falithrom, Marcuphen, etc.) oder Warfarin (Coumadin) dürfen bei HIT-2-Patienten erst dann eingesetzt werden, wenn die Gerinnungsaktivierung unter der Therapie mit alternativen Antikoagulanzen abgeklungen ist und wenn sich die Thrombozytenzahl wieder weitgehend normalisiert hat. Die alternativen Antikoagulantien sollten frühestens nach 5 Tagen und dann erst nach

Erreichen einer therapeutischen INR abgesetzt werden [37].

Vitamin-K-Antagonisten können zu Beginn durch einen relativen Protein-C-Mangel (Halbwertszeit des Protein C kürzer als die der Vitamin-K-abhängigen prokoagulatorischen Gerinnungsfaktoren Faktor II, X und IX) einen paradoxen, prothrombogenen Zustand schaffen (siehe 2.2.3.). Bei Umstellung von Argatroban auf Vitamin-K-Antagonisten ist zu beachten, dass die Argatroban-Infusion erst beendet werden darf, wenn die INR >4,0 ist, da Argatroban die Prothrombinzeit verlängert und so ebenfalls die INR erhöht. Nach Beendigung der Argatroban-Infusion finden sich dann INR-Werte im angestrebten therapeutischen Bereich.

7.6 Differentialdiagnosen der HIT-2

Bei einer unklaren Thrombozytopenie muss im ersten Schritt eine Pseudothrombozytopenie als Laborartefakt ausgeschlossen werden. Auch ein Wechsel von niedriger zu hoher Heparin-Dosis kann bei Verwendung unfractionierten Heparins einen abrupten Thrombozytenabfall induzieren.

► In weiteren Schritten müssen klinische Diagnosen (Tabelle 2, modifiziert nach [38]), welche mit einer Thrombozytopenie assoziiert sind oder sein können, diskutiert werden. Dabei ist eine rein klinische Differenzierung von der HIT, zum Beispiel bei der Lungenembolie oder bei der Sepsis, oft sehr schwierig.

8. HIT-2-Therapie bei Risikopatienten

8.1 kardiochirurgische Patienten

Unfraktioniertes Heparin sollte bei Patienten mit akuter HIT-2 komplett vermieden werden. Bei Patienten mit früherer HIT-2 kann der Einsatz von unfraktioniertem Heparin unter bestimmten Bedingungen in Frage kommen. Unfraktioniertes Heparin wird auf Grund der Möglichkeit zur Antagonisierung mit Protamin nach wie vor zur Antikoagulation bei Einsatz der Herz-Lungenmaschine verwendet.

Für die UFH-Gabe ist die Heparinanamnese der HIT-Patienten von entscheidender Bedeutung. Patienten ohne positiven Antikörperbefund (nicht mehr nachweisbare Heparin/PF4-Antikörper) und Letztexposition von Heparin >100 Tage erhalten Heparin einmalig während der Operation. Prä- und postoperativ muss Heparin streng vermieden werden. Patienten mit positivem AK-Befund können auch während der Operation nur eine alternative Antikoagulation mit den o.g. Substanzen erhalten [39].

8.2 Intensivpatienten

Die Inzidenz der HIT-2 beim Intensivpatienten liegt

heute unter 1 %, obwohl in der Langzeittherapie niedermolekulares Heparin aufgrund der schlechteren Steuerbarkeit immer noch nicht überall zur Antikoagulation eingesetzt wird. Bei Patienten mit thromboembolischen Komplikationen und rezidivierenden Katheter- oder Filterverschlüssen nach Heparingabe sollte eine HIT-2 als Ursache in Erwägung gezogen werden. Eine sofortige Umstellung auf ein alternatives Antikoagulans ist auch dann gerechtfertigt, wenn die Thrombozytenzahl noch nicht auf <50 % des Ausgangswertes abgefallen ist. Engmaschige Kontrollen der Thrombozytenzahl sowie die Bestimmung von Heparin-PF4-Antikörpern bzw. Durchführung eines HIPA-Tests sind sinnvoll [38].

8.3 Schwangerschaft

Bei Auftreten einer HIT-2 in der Schwangerschaft sollte primär auf Danaparoid in therapeutischer Dosierung umgestellt werden. Für Patientinnen mit früherer HIT-2 und einer Indikation zur medikamentösen Thromboseprophylaxe oder gerinnungshemmenden Therapie kann statt Danaparoid in vielen Fällen auch Fondaparinux verwendet werden. Eine Zulassung für die Verwendung in der Schwangerschaft besteht weder für Danaparoid noch für Fondaparinux.

Literatur

1. Kelton JG, Sheridan D, Santos A, Smith J, Steeves K, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: laboratory studies. *Blood* 1988;72(3):925-930.
2. Kelton JG. The pathophysiology of heparin-induced thrombocytopenia: biological basis for treatment. *Chest* 2005;127(2 Suppl):9S-20S.

Tab. 2: Die Differentialdiagnosen der HIT und ihre Unterscheidungsmerkmale (modifiziert nach [38]).

	Unterscheidungsmerkmale
Nicht immunologische Heparin-assoziierte Thrombozytopenie	Nach ein bis zwei Tagen therapeutischer Antikoagulation mit UHF. Selten Thrombozytenwerte <100.000/ μ L oder Abfall >30 % (Ausschlussdiagnose, kein beweisender Test)
Massive Lungenembolie	Klinisch kaum von HIT zu unterscheiden, wenn sie 5 bis 14 Tage nach Beginn der Heparingabe auftritt
Verbrauchskoagulopathie / Sepsis	Beginn oft schleichend, Blutungskomplikationen, Verbrauch von Gerinnungsfaktoren bei CVVH, ECMO
Hämodilution	nach Volumensubstitution, mit Hb-Abfall
Medikamenten-induzierte Thrombozytopenie	Meist 7 bis 20 Tage nach Therapiebeginn mit neuem Medikament. Thrombozytenwerte <20.000/ μ L, Blutungskomplikationen
Autoimmunthrombozytopenie	Nicht assoziiert mit Heparingabe
Diabetische Ketoazidose	Akute Thrombozytopenie mit Krankheitsbeginn
GP-IIb/IIIa-Inhibitor-induzierte Thrombozytopenie	Beginn innerhalb von 12 Stunden nach Gabe von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren, Thrombozytenwerte <20.000/ μ L, Blutungskomplikationen (wichtige DD: Pseudothrombozytopenie)
Post-Transfusions-Purpura (PTP)	7 bis 14 Tage nach Transfusion von vorimmunisierten Patientinnen (> 95 % betroffen), Thrombozytenwerte < 20 000/ μ L, Blutungskomplikationen
Antiphospholipidsyndrom mit Thrombozytopenie	Nachweis von Lupusantikoagulanz und/oder Antikardiolipantikörpern, nicht mit Heparingabe assoziiert.

3. Warkentin TE, Hayward CP, Boshkov LK, Santos AV, Sheppard JA, et al. Sera from patients with heparin-induced thrombocytopenia generate platelet-derived microparticles with procoagulant activity: an explanation for the thrombotic complications of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 1994;84(11):3691-3699.
4. Carlsson LE, Lubenow N, Blumentritt C, Kempf R, Papenberg S, et al. Platelet receptor and clotting factor polymorphisms as genetic risk factors for thromboembolic complications in heparin-induced thrombocytopenia. *Pharmacogenetics* 2003;13(5):253-258.
5. Warkentin TE, Kelton JG. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med* 2001;135(7):502-506.
6. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):311S-337S.
7. Warkentin TE. Should vitamin K be administered when HIT is diagnosed after administration of coumarin? *J Thromb Haemost* 2006;4(4):894-896.
8. Greinacher A, Amiral J, Dummel V, Vissac A, Kiefel 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(5):381-385.
9. Prechel M, Walenga JM. The laboratory diagnosis and clinical management of patients with heparin-induced thrombocytopenia: an update. *Semin Thromb Hemost* 2008;34(1):86-96.
10. Selleng K, Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Crit Care Med* 2007;35(4):1165-1176.
11. Gürler K, Euchner-Wamser I, Neeser G. Heparininduzierte Thromozytopenie. *Anaesthesia* 2006;55(9):1009-1025.
12. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2003;121(4):535-555.
13. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332(20):1330-1335.
14. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;76(6):2121-2131.
15. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006;4(4):759-765.
16. Warkentin TE. New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 2005;127(2 Suppl):35S-45S.
17. Kelton JG, Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia. Diagnosis, natural history, and treatment options. *Postgrad Med* 1998;103(2):169-171.
18. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. *Internist (Berl)* 1996;37(11):1172-1178.
19. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. In: Goldhaber SZ (ed.) New York, Basel: Marcel Dekker; 2001.
20. Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus. *Thromb Haemost* 1998;79(1):1-7.
21. Greinacher A. Hirudin in der vaskulären Medizin. Bremen: Uni-Med-Verlag; 2001:38-41.
22. Chong BH, Chong JJ. Heparin-induced thrombocytopenia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004;2(4):547-559.
23. Picker SM, Gathof BS. Pathophysiology, epidemiology, diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia (HIT). *Eur J Med Res* 2004;9(4):180-185.
24. Linkins LA, Warkentin TE. The approach to heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29(1):66-74.
25. Magnani HN, Gallus A. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT). A report of 1,478 clinical outcomes of patients treated with danaparoid (Orgaran) from 1982 to mid-2004. *Thromb Haemost* 2006;95(6):967-981.
26. Lubenow N, Warkentin TE, Greinacher A, Wessel A, Sloane DA, et al. Results of a systematic evaluation of treatment outcomes for heparin-induced thrombocytopenia in patients receiving danaparoid, ancrod, and/or coumarin explain the rapid shift in clinical practice during the 1990s. *Thromb Res* 2006;117(5):507-515.
27. Keeling D, Davidson S, Watson H. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2006;133(3):259-269.
28. Lubenow N, Eichler P, Lietz T, Farner B, Greinacher A. Lepirudin for prophylaxis of thrombosis in patients with acute isolated heparin-induced thrombocytopenia: an analysis of 3 prospective studies. *Blood* 2004;104(10):3072-3077.
29. Fugate S, Chiappe J. Standardizing the management of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Health Syst Pharm* 2008;15;65(4):334-339.
30. Dager WE, Dougherty JA, Nguyen PH, Militello MA, Smythe MA. Heparin-induced thrombocytopenia: treatment options and special considerations. *Pharmacotherapy* 2007;27(4):564-587.
31. Lewis BE, Hursting MJ. Direct thrombin inhibition during percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007;5(1):57-68.
32. Kiser TH, Jung R, MacLaren R, Fish DN. Evaluation of diagnostic tests and argatroban or lepirudin therapy in patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia. *Pharmacotherapy* 2005;25(12):1736-1745.
33. Kleinschmidt S, Stephan B, Pindur G, Bauer C. Argatroban: Pharmakologische Eigenschaften und anästhesiologische Aspekte. *Anaesthesia* 2006;55(4):443-450.
34. Hauptmann J. Pharmacokinetics of an emerging new class of anticoagulant/antithrombotic drugs. A review of small-molecule thrombin inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;57:751-758.
35. Kondo LM, Wittkowsky AK, Wiggins BS. Argatroban for prevention and treatment of thromboembolism in heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2001;35:440-451.
36. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A. Bivalirudin. *Thromb Haemost* 2008;99:830-839.
37. Greinacher A, Lubenow N, Hinz P, Ekernkamp A. Heparin-induzierte Thrombozytopenie. *Dtsch Ärztebl* 2003;34:A2220-2229.
38. Selleng K, Greinacher A. Heparininduzierte Thrombozytopenie in der Intensivmedizin. *Intensivmedizin* 2005;329-341.
39. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;76(6):2121-2131.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Grietje Beck
 Klinik für Anästhesiologie und
 Operative Intensivmedizin
 Universitätsklinikum Mannheim gGmbH
 Theodor-Kutzer-Ufer 1 - 3
 68167 Mannheim
 Deutschland
 Tel: 0621 3832415
 Fax: 0621 3832164
 E-Mail: grietje.beck@anaes.ma.uni-heidelberg.de ■



ANTWORTEN CME 4 | 08

HEFT 4/2008

- | | |
|------------|-------------|
| Frage 1: e | Frage 6: d |
| Frage 2: e | Frage 7: b |
| Frage 3: e | Frage 8: e |
| Frage 4: e | Frage 9: a |
| Frage 5: d | Frage 10: e |

Teilnahmebedingungen an der zertifizierten Fortbildung (CME)

Zur kostenfreien Teilnahme müssen Sie den o.a. Kurs mit der folgenden PIN-Nummer buchen: **090877**

Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bayerischen Landesärztekammer erhalten Sie zwei Fortbildungspunkte, wenn Sie mindestens 70% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Bei 100% richtiger Antworten erhalten Sie drei Fortbildungspunkte. Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluss in dieser Zeitschrift bekanntgegeben. Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt. **Einsendeschluss: 30.11.2008**

Weitere Informationen: Stephanie Peinlich,
Tel.: 0911 9337823, E-Mail: speinlich@dgai-ev.de

www.my-bda.com

MULTIPLE-CHOICE-FRAGEN (CME 9/2008)

1. Welche Aussage zur Pathogenese der HIT-2 trifft zu?
 - a) Heparin aktiviert direkt die Thrombozyten
 - b) Heparin führt zu Konformationsänderungen von PF4
 - c) Die Immunaktivierung setzt sofort als Akutreaktion innerhalb weniger Minuten ein
 - d) Heparin aktiviert Endothelzellen und führt zur Freisetzung von PF4
 - e) Monozyten setzen prothrombotische Mikopartikel frei.
2. Welche Aussage zur Thrombozytopenie trifft bei HIT-2 zu?
 - a) Die Thrombozytenzahlen fallen schnell unter 50/nl
 - b) Bei Thrombozytenzahlen unter 50/nl im Rahmen einer HIT-2 treten häufig Blutungen auf
 - c) Die absolute Thrombozytenzahl ist das Hauptdiagnosekriterium
 - d) Eine HIT-2 kann auch bei normaler Thrombozytenzahl vorliegen
 - e) Eine Thrombozytenzahl >400/nl schließt eine HIT-2 aus.
3. Welche Antwort zur Inzidenz trifft für die HIT-2 zu?
 - a) Die Gabe von niedermolekarem Heparin (NMH) reduziert im Vergleich zu unfractioniertem Heparin das Auftreten der HIT Typ II um den Faktor 2
 - b) Besonders orthopädische Patienten mit UFH-Therapie entwickeln eine HIT-2
 - c) Bei Intensivpatienten kommt es sehr häufig zur Entwicklung einer HIT-2
 - d) Nur sehr wenige der kardiochirurgischen Patienten bilden postoperativ HIT-2-Antikörper
 - e) Die HIT-2 tritt bei 5 % aller Patienten mit NMH-Therapie auf.
4. Welche Aussage zur Labordiagnostik ist richtig?
 - a) Zur exakten HIT-Diagnostik gehört immer die Kombination eines funktionellen Tests mit einem Antigentest
 - b) Nicht pathogene PF4/Heparin-Antikörper kommen nur extrem selten vor
 - c) Eine HIT-2 kann auch bei negativen Labortests vorliegen
 - d) Der ELISA arbeitet mit Radioaktivität
 - e) Der Serotonin-Freisetzungstest ist wenig spezifisch, aber hoch sensitiv.
5. Welche der folgenden Aussagen zum Management der HIT-2 treffen zu?
 1. Bei Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer HIT-2 muss die Heparintherapie in den folgenden 2 Tagen beendet werden
 2. Das Absetzen des Heparins reicht nicht aus, um mögliche thromboembolische Komplikationen zu verhindern
 3. Bei Verdacht auf eine HIT-2 muss die Heparintherapie sofort beendet werden
 4. Eine Transfusion von Thrombozyten ist bei HIT-2 durchaus sinnvoll.
 5. Eine Duplex-Sonographie muss nur bei bestehender tiefer Beinvenenthrombose durchgeführt werden.
 - a) Alle Aussagen
 - b) Aussagen 1 und 2
 - c) Aussagen 1, 3 und 5
 - d) Aussagen 2 und 3
 - e) Aussagen 3 und 5.

- 6. Welche Aussagen charakterisieren Heparinoide?**
1. Heparinoide haben eine niedrige Anti-Faktor-Xa-Aktivität
 2. Heparinoide werden hauptsächlich renal eliminiert
 3. Danaparoid wird durch aPTT-Bestimmungen gesteuert
 4. In Abhängigkeit vom verwendeten Labortest kann es in bis zu 20% zu einer In-vitro-Reaktion zwischen Danaparoid und HIT-Antikörpern kommen
 5. Danaparoid ist ein direkter Thrombin-Inhibitor (DTI).
- a) Alle Aussagen
 - b) Aussagen 1 und 2
 - c) Aussagen 1, 2 und 4
 - d) Aussagen 2, 3 und 5
 - e) Aussagen 2 und 4.
- 7. Für welche Indikation ist Lepirudin zugelassen?**
- a) Zur Therapie von Patienten mit akuter tiefer Beinvenenthrombose
 - b) Therapeutische Antikoagulation bei Patienten mit nachgewiesener HIT-2 mit thromboembolischen Komplikationen
 - c) HIT-2 mit und ohne thromboembolische Komplikationen
 - d) Zur gerinnungshemmenden Therapie bei früherer HIT-2
 - e) HIT-2-Patienten mit perkutaner koronarer Intervention.
- 8. Welche Aussagen charakterisieren die Vorteile der Therapie mit Argatroban?**
1. Die Halbwertszeit von 40-50 Minuten
 2. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung erforderlich
 3. Eine Kreuzreakтивität mit Heparin-PF4-Antikörpern ist ausgeschlossen
 4. Monitoring ist über die aPTT möglich
 5. Die Therapiekontrolle erfolgt ausschließlich über die Bestimmung der Ecarinzeit.
- a) Alle Aussagen
 - b) Aussagen 1, 2 und 5
 - c) Aussagen 1, 3 und 4
 - d) Aussagen 2, 3 und 5
 - e) Aussagen 3, 4 und 5.

- 9. Welche Aussagen müssen beim Einsatz mit Vitamin-K-Antagonisten beachtet werden?**
1. Vitamin-K-Antagonisten werden parallel zu den alternativen Antikoagulanzen unmittelbar nach Diagnosestellung der HIT-2 begonnen
 2. Vitamin-K-Antagonisten sind eine sinnvolle Alternative bei HIT-2-Patienten ohne thromboembolische Komplikationen
 3. Bei Umstellung von Argatroban auf Vitamin-K-Antagonisten wird die Argatroban-Infusion beendet, wenn die INR >2,0 ist
 4. Vitamin-K-Antagonisten dürfen erst dann eingesetzt werden, wenn sich die Thrombozytenzahl wieder weitgehend normalisiert hat
 5. Vitamin-K-Antagonisten induzieren zu Beginn einen relativen Protein-C-Mangel.
- a) Alle Aussagen
 - b) Aussagen 1 und 4
 - c) Aussagen 1, 4 und 5
 - d) Aussagen 3 und 5
 - e) Aussagen 4 und 5.
- 10. Welche der folgenden Aussagen zur Therapie der HIT-2 treffen zu?**
1. Bei Patienten mit HIT-2 in der Anamnese kann der Einsatz von unfractioniertem Heparin möglich sein
 2. Auch Patienten ohne positiven Antikörperbefund dürfen keine UFH intraoperativ, auch nicht einmalig, erhalten
 3. Bei HIT-2 in der Schwangerschaft sollten die Patientinnen primär auf Argatroban eingestellt werden
 4. Beim schnellen Wechsel von niedriger zu hoher Heparin-Dosis kann es zum abrupten Thrombozytenabfall kommen
 5. Die „Coumarinnekrose“ tritt bei Behandlung mit Phenprocoumon nicht auf.
- a) Alle Aussagen
 - b) Aussagen 1 und 4
 - c) Aussagen 1, 2 und 5
 - d) Aussagen 2 und 3
 - e) Aussagen 4 und 5.

DGAI / BDA - Geschäftsstelle
 Roritzerstraße 27, D-90419 Nürnberg
 Tel.: 0911 933780, Fax: 0911 3938195,
 E-Mail: dgai@dgai-ev.de, <http://www.dgai.de>
 E-Mail: bda@bda-ev.de, <http://www.bda.de>

Geschäftsführung
 Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Schleppers, Dipl.-Sozw. Holger Sorgatz

Sekretariat:
 Klaudia Atanasovska / Stephanie Peinlich 0911 9337823
 Monika Gugel 0911 9337811
 Alexandra Hisom, M.A. 0911 9337812
 E-Mail: dgai@dgai-ev.de, E-Mail: bda@bda-ev.de

Rechtsabteilung
 Dr. iur. Elmar Biermann, Ass. iur. Evelyn Weis

Sekretariat:
 Gabriele Schneider-Trautmann (A - K) 0911 9337827
 Claudia Wentzel (L - Z) 0911 9337817
 E-Mail: BDA.Justitiare@bda-ev.de

Buchhaltung / Mitgliederverwaltung
 Kathrin Barbian 0911 9337816 Karin Rauscher 0911 9337815
 E-Mail: DGAI.Mitgliederverw@dgai-ev.de
 E-Mail: BDA.Mitgliederverw@bda-ev.de

BDA - Referate:
Referat für Versicherungsfragen
 Ass. iur. Evelyn Weis
 Roritzerstraße 27, D-90419 Nürnberg, Tel.: 0911 9337817 oder 27,
 Fax: 0911 3938195, E-Mail: BDA.Versicherungsref@bda-ev.de

Referat für Krankenhausmanagement und -ökonomie
 Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Schleppers
 Keltenweg 9c, D-65843 Sulzbach
 Tel.: 06196 580441, Fax: 06196 580442
 E-Mail: Aschleppers@t-online.de

Referat für den vertragsärztlichen Bereich
 Elmar Mertens Bürozeiten: 9.00 - 13.00 Uhr (Mo. - Fr.)
 Niedergelassener Anästhesist
 Trierer Straße 766, D-52078 Aachen
 Tel.: 0241 4018533, Fax: 0241 4018534
 E-Mail: bda-Mertens@t-online.de