

Inzidenz der Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II am
Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Humanmedizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Karin Sabine Alexandra Barth

aus Gießen

Gießen 1998

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin

Medizinische Klinik II

Leiter: Prof. Dr. Seeger

des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. Breithaupt

Gutachter: Prof. Dr. Bein

Tag der Disputation: 7. April 1999

1. EINLEITUNG	Seite 1
1. 1 Heparin	Seite 1
1. 2 Pharmakologie	Seite 2
1. 3 Inzidenz der Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II	Seite 7
1. 4 Pathophysiologie der HIT-Typ II	Seite 8
1. 5 Klinik der HIT-Typ II	Seite 11
1. 6 Heparin-Antikörper Test	Seite 12
1. 7 Fragestellung	Seite 14
2. PATIENTEN UND METHODEN	Seite 15
2. 1 Art der Erfassung	Seite 15
2. 2 Heparin-Antikörpernachweis	Seite 16
2. 3 Diagnose der HIT-Typ II	Seite 17
2. 4 Erfassung der Daten	Seite 18
2. 5 Auswertung der Daten	Seite 18
3. ERGEBNISSE	Seite 21
3. 1 Patienten mit Heparin-Antikörpernachweis	Seite 21
3. 2 Inzidenz der HIT-Typ II im Klinikum d. Justus-Liebig Universität	Seite 21
3. 2. 1 Heparinverbrauch	Seite 21
3. 2. 2 Inzidenz der HIT-Typ II in der Orthopädischen Klinik	Seite 23
3. 3 Charakterisierung der HIT-Typ II-Patienten	Seite 24
3. 4 Grundkrankheiten	Seite 27
3. 5 Art, Dosis und Dauer Heparintherapie	Seite 29
3. 6 Patienten mit Erst-und Reexposition von Heparin	Seite 31
3. 7 Verlauf der Thrombozytenzahl	Seite 31
3. 7. 1 Wiederanstieg der Thrombozytenzahl	Seite 32
3. 7. 2. Talwert	Seite 35
3. 8 Zeitpunkt des Antikörpernachweises	Seite 35
3. 9 Kreuzreaktion	Seite 37
3. 10 Zeitpunkt des Auftretens thromboembolischer Komplikationen	Seite 37
3. 11 Abfall der Thrombozytenzahl als Indikator	Seite 38
3. 12 Klinik der HIT-Typ II-Patienten	Seite 40
3. 13 Klinik der HIT-Typ II-Patienten unter konservativer Therapie	Seite 41
3. 14 Klinik der HIT-Typ II-Patienten unter operativer Therapie	Seite 42

4. DISKUSSION	Seite 43
5. ZUSAMMENFASSUNG	Seite 52
6. LITERATUR	Seite 53
ANHANG	Seite 60

1. EINLEITUNG

Im Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen wurde in der Zeit vom 1.11.1992 bis 31.10.1993 eine Studie zur Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen durchgeführt. Alle Nebenwirkungen, die ein Ab- oder Umsetzen der Arzneimitteltherapie notwendig machten sowie alle Nebenwirkungen, die zur stationären Aufnahme geführt hatten, sollten erfaßt werden. Die intensive Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen erfolgte auf allen Stationen des Klinikums (außer in der Psychiatrie, der Psychosomatischen Klinik und der Augenklinik). Dabei wurde jede Station einmal pro Woche von einem der drei Doktoranden aufgesucht und es wurde gezielt nach aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen gefragt, die in der vergangenen Woche beobachtet worden waren. Bei schwerwiegenden Nebenwirkungen bestand zudem die Möglichkeit eines klinisch-pharmakologischen Konsils. Außerdem konnten die aufgetretenen Nebenwirkungen telefonisch gemeldet oder auf monatlich neu auf den Stationen ausgehängten Memory-Zetteln vermerkt werden. Einzelheiten der Erfassung und die detaillierten Ergebnisse dieser Studie werden in zwei weiteren, noch nicht publizierten Dissertationen dargestellt.

Bei der Auswertung dieser Nebenwirkungsstudie fiel eine Häufung schwerer thromboembolischer Komplikationen in Zusammenhang mit der Gabe von Heparin auf, so daß wegen der erheblichen Bedeutung dieser Nebenwirkung beschlossen wurde, die Erfassung der Daten zu neu aufgetretenen Fällen einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II um 1 Jahr zu verlängern.

1.1 Heparin

Heparin ist ein saures Mucopolysaccharid, das aus linear angeordnetem sulfatierten D-Glukosaminen und D-Glukuronsäuren besteht. Je länger die Kette und je höher der Grad der Sulfatierung, desto stärker ist die Wirkung des Heparins (1). Entscheidend für die Wirkung ist ein Pentasaccharid aus drei sulfatierten Glucosaminen und zwei Uronsäuremolekülen, das hochaffin mit Lysinbindungsstellen des Antithrombin III reagiert (2).

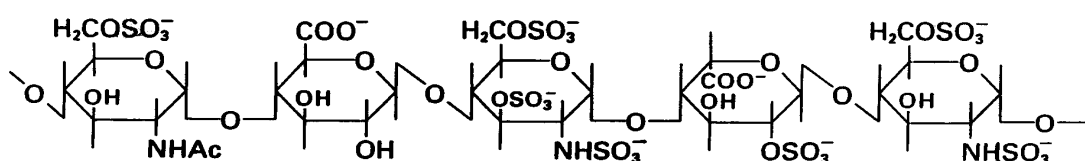


Abb.1: Pentasaccharidsequenz des Heparins (2).

Unfraktioniertes Heparin besteht aus einem Gemisch aus Polyanionen unterschiedlicher Größe mit relativen Molmassen von 3.000 bis 30.000 Dalton (1,3). Therapeutisch verwendetes Heparin wird aus tierischen Organen gewonnen, vor allem aus Lunge, Leber und Darmmukosa von Rindern und Schweinen. In Deutschland ist nur Heparin aus Schweinedarm im Handel. Die chemische Zusammensetzung des gewonnenen Heparins ist prinzipiell dieselbe wie die des endogenen Heparins (2,3).

Fraktioniertes Heparin wird aus unfraktioniertem Heparin hergestellt, und zwar entweder durch Fraktionierung (chromatographische Auftrennung) oder durch Fragmentierung (z.B. enzymatische oder oxidative Spaltung). Dementsprechend weisen die fraktionierten Heparine ebenso wie die unfraktionierten Heparine kein einheitliches Molekulargewicht auf. Die mittlere relative Molmasse liegt bei 4.000 bis 6.000 Dalton (3,4). Die wirksame Struktur der fraktionierten Heparine ist ebenfalls das Pentasaccharid mit 1,4-glykosidischen Bindungen. Die funktionellen Gruppen sind Sulfatreste, die als Sulfamidgruppe oder als Schwefelsäureester vorliegen und die stark negative Ladung des Heparinmoleküls erklären (2). Je nach Herstellungsverfahren variieren Molekülgröße und endständige Gruppen, so daß die verschiedenen fraktionierten Heparin-Präparate nicht direkt miteinander vergleichbar sind (1,3).

Im Organismus wird endogenes Heparin ständig in kleinen Mengen aus den Mastzellen freigesetzt (3). In den Mastzellgranula ist Heparin über ein basisches Protein mit Histamin verknüpft (2). Heparin kommt auch in basophilen Granulozyten vor sowie außerhalb von Mastzellen in Lunge, Leber, Darm und Gefäßendothelien (2). Die physiologische Bedeutung des endogenen Heparins ist nicht eindeutig geklärt; es findet sich in nur sehr geringen Konzentrationen im zirkulierenden Blut (2,5).

1. 2 Pharmakologie

Heparin muß intravenös oder subcutan appliziert werden. Eine nennenswerte Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt oder durch die Haut findet nicht statt. Das Verteilungsvolumen des Heparins ist gering. Als Polyanion bildet Heparin mit einer Reihe von Kationen und Polykationen Komplexe und kann sich daher auch an zelluläre Membranen anlagern. Injiziertes Heparin verläßt die Blutbahn schnell. Die rasche Elimination beruht zum einen auf der Bindung von Heparin an Endothel- und anderen Zellen, zum anderen auf einer glomerulären Filtration und tubulären Sekretion (2). In der Leber wird Heparin durch Depolymerisation abgebaut (6). Aber auch Heparin-abbauende Enzyme, wie die Heparinase und die Heparin-Sulfamidase, sind in der Leber und im Plasma am Abbau beteiligt (2). Im

Urin werden 30% des Heparins als "Uroheparin" ausgeschieden (7). Der größte Teil des verabreichten Heparins wird jedoch unspezifisch gebunden und steht solange für die Antikoagulation nicht zur Verfügung (2).

Nach subcutaner Applikation beträgt die relative Bioverfügbarkeit der fraktionierten Heparine 90%, während unfraktioniertes Heparin nur zu 20 % bioverfügbar ist. Auch die Halbwertszeit, gemessen an der Faktor Xa-Inaktivierung, unterscheidet sich erheblich. Fraktioniertes Heparin hat nach intravenöser Gabe eine Halbwertszeit von 2 Stunden, nach subcutaner Applikation von 4 Stunden. Dies wird auf die im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin geringere Affinität zu Plasmaproteinen, Endothelzellen und Thrombozyten sowie Plättchenfaktor 4 zurückgeführt. Auf Grund der relativ langen Halbwertszeit der fraktionierten Heparine ist eine wirksame Thromboseprophylaxe mit nur einer subcutanen Injektion pro Tag möglich (2,8,9). Bei Gabe höherer Dosen (>20.000IE / Tag) nimmt die Halbwertszeit der fraktionierten Heparine noch weiter zu (1,10).

Bei unfraktioniertem Heparin beträgt die Halbwertszeit nach intravenöser Gabe nur 1 Stunde, nach subcutaner Applikation 2 Stunden (1,2). Störungen der Nieren- oder Leberfunktion können die Elimination des Heparins verzögern, so daß unter Umständen Dosisreduktionen erforderlich sind. Fraktioniertes Heparin wird im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin vermehrt renal ausgeschieden, so daß bei Niereninsuffizienz vor allem die Halbwertszeit der fraktionierten Heparine deutlich zunimmt (2,9).

Die gerinnungshemmende Wirkung des Heparins beruht vor allem auf einer Verstärkung der Wirkung antikoagulatorischer Proteine im Plasma, in erster Linie des Antithrombins III, aber auch des Heparin-Cofaktors II. Antithrombin III ist ein Proteaseninhibitor, der die aktivierten Gerinnungsfaktoren II, IX, X, XI, XII und XIII sowie Kallikrein neutralisieren kann (5). In vitro steigert die Bindung von Heparin an Antithrombin III die hemmende Wirkung des Antithrombins III auf Thrombin (Faktor IIa) um den Faktor 1000. Dazu muß das Heparin mindestens eine Kettenlänge von 18 oder mehr Monosacchariden aufweisen. Für die Inaktivierung des Faktors Xa sind vor allem Heparinmoleküle mit weniger als 18 Monosacchariden oder Bruchstücke, die das spezifische Pentasaccharid enthalten, verantwortlich (fraktioniertes Heparin!) (2). Die Hemmwirkung auf Faktor Xa und Faktor IIa wird für unfraktioniertes Heparin mit einem Verhältnis von 1:1, für fraktionierte Heparine, je nach Präparat, mit 2-4:1 angegeben (2,3). Nach Bindung des Heparin-Antithrombin III-Komplexes an Thrombin oder an Faktor Xa dissoziiert Heparin aus dem Komplex ab und kann erneut Komplexe mit Antithrombin III bilden. Der nun inaktivierte Proteasen-Antithrombin III-Komplex wird über das retikulo-endotheliale System eliminiert (2). Die Hemmwirkung der Heparin-Antithrombin III-Komplexe auf die Bildung von

gerinnungsaktivem Thrombin und gegenüber Faktor Xa ist mit geringeren Heparindosen zu erzielen als die direkte Inaktivierung von Thrombin durch den Komplex aus Heparin und Heparin-Cofaktor II (11). Die ausschließliche Antithrombinwirkung des Heparin-Cofaktors II wird durch hochmolekulare Heparine ähnlich wie durch Heparansulfat und Dextrane verstärkt (2). Durch die Hemmung des Thrombins kommt es zu sekundären Wirkungen, nämlich einer verminderten Bildung von Fibrinmonomeren, einer Hemmung der Fibrinpolymerisation sowie einer Hemmung des aktivierten Faktors V. Auch die Thrombozytenaggregation wird gehemmt (6). Als weitere Heparinwirkung wird eine Hemmung der Komplement-Kaskade auf der Stufe der C3-Aktivierung diskutiert (6).

Sowohl unfraktioniertes als auch fraktioniertes Heparin stimulieren die endotheliale Heparansynthese und setzen vermehrt "Tissue Factor Pathway Inhibitor" (TFPI) frei, einen in Endothelzellen gebildeten physiologischen Proteaseninhibitor des Faktors Xa (2,9).

Die Freisetzung der Lipoprotein-Lipase aus Gefäßendothelien ist umso ausgeprägter, je größer die Heparinmoleküle sind (2,9). Dieses Enzym baut Chylomikronen ab. Die entstehenden Fettsäuren werden unabhängig von der Leber von Geweben aufgenommen. Dies führt zu einer Reduzierung der Triglyceridkonzentration im Blut (2,5).

Bei prophylaktischer Gabe von unfraktioniertem Heparin ("low dose") ist eine Kontrolle der Gerinnungsparameter im allgemeinen nicht erforderlich. Die therapeutische Gabe von unfraktioniertem Heparin ("high dose") muß jedoch individuell dosiert werden und erfordert deshalb Laborkontrollen. Eine Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) um das 1,5 bis 2,5fache des Ausgangswertes wird angestrebt. Auch die Bestimmung der Thrombinzeit ist zur Kontrolle geeignet; hier liegt der therapeutische Bereich bei einer Verlängerung um den Faktor 3 bis 4 (11).

Fraktioniertes Heparin ist über die Hemmung des aktivierten Faktors Xa antikoagulatorisch wirksam und zur Thromboseprophylaxe auch bei Hochrisikopatienten zugelassen, seit 1997 auch zur Therapie tiefer Beinvenenthrombosen (12). Die Hauptwirkung der fraktionierten Heparine beruht auf einer Hemmung des Gerinnungsfaktors Xa. Eine Inhibierung von Thrombin findet nur bei sehr hohen Dosen statt. Deshalb eignet sich die Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit oder der Thrombinzeit nicht zur Kontrolle bei der Therapie mit fraktionierten Heparinen. Hier wird die Bestimmung der Anti-Faktor Xa-Aktivität zur Therapiekontrolle empfohlen. Dieser Test ("Heptest") zeigt jedoch noch methodische Probleme und wird derzeit nicht in jedem Gerinnungslabor routinemäßig durchgeführt (13).

Gesicherte Indikationen für die Anwendung von Heparin sind (2,5,6,11,14):

- Prophylaxe und Therapie der tiefen Venenthrombose und der pulmonalen Embolie
- Begleittherapie bei Thrombolyse
- Prophylaxe und Therapie der disseminierten intravasalen Gerinnung
- Antikoagulation bei extrakorporalem Kreislauf (Hämodialyse oder Herz-Lungen-Maschine)
- Therapie in der Frühphase des Myokardinfarktes

An unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind vor allem bekannt (2,5,6,11,14):

- allergische Reaktionen, z.B. Urtikaria (häufig), anaphylaktischer Schock (selten), Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT-Typ II)
- Haemorrhagien, besonders bei Überdosierung oder vorbestehender Blutung
- Thrombozytopenien
- Osteoporose bei Langzeittherapie (mit dem Risiko von Spontanfrakturen)
- Hemmung der Wundheilung, Störung der Kallusbildung
- reversible Alopezie
- reversibler Anstieg leberspezifischer Enzyme
- Priapismus und Vasospasmen
- lokale Gewebsreaktionen
- Hautnekrosen

Die Verträglichkeit der fraktionierten Heparine ist möglicherweise etwas besser als die der unfraktionierten Heparine. Vor allem bei Langzeitbehandlung soll es seltener zu Osteoporosen mit Spontanfrakturen kommen (9,15). Auch Blutungskomplikationen sollen etwas seltener auftreten (9,16). Die Inzidenz von Thrombozytopenien (HIT-Typ II) ist bei fraktionierten Heparinen offenbar geringer (17,18).

Heparin darf nicht angewendet werden bei (2,5,6,11,14):

- Überempfindlichkeit gegen Heparin
- bekannter Heparin-induzierter Thrombozytopenie Typ II
- hämorrhagischer Diathese
- Mangel an Gerinnungsfaktoren (außer Verbrauchskoagulopathie)
- schwerer Leber- oder Nierenerkrankung
- floriden Magen- oder Darmulcera
- Hämoptoe

- schwerer arterieller Hypertonie
- zerebralem Insult, Hirnverletzung oder OP am ZNS innerhalb der letzten Monate
- Abortus imminens
- Spinalanästhesie oder Lumbalpunktion
- infektiöser Endokarditis

Relative Kontraindikationen sind (2,5,6,11,14):

- Malignom mit Blutungsgefahr
- Nieren- oder Harnleitersteine
- chronischer Alkoholismus

Folgende Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln müssen berücksichtigt werden:

- verstärkte Blutungsneigung (2,14)
 - bei gleichzeitiger Gabe von oralen Antikoagulantien
 - bei Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern (erhöhtes Blutungsrisiko auch bei low-dose Heparin-gabe)
 - bei gleichzeitiger Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika
- Abschwächung der Heparinwirkung (14)
 - bei gleichzeitiger Gabe von Antihistaminika, Digitalispräparaten, Tetrazyklinen, Ascorbinsäure oder bei Nikotinmißbrauch
 - bei intravenöser Gabe von Nitroglycerin

Heparin kann durch Verdrängung aus der Eiweißbindung zu einer Wirkungsverstärkung einiger Pharmaka führen, z.B. bei Phenytoin, Propranolol, Benzodiazepinen und Chinidin (19).

Bei Überdosierung von Heparin oder wenn wegen einer Blutung eine sofortige Aufhebung der Heparinwirkung erforderlich ist, kann Protamin als Antidot intravenös verabreicht werden (2). Protamin neutralisiert mit seinen positiv geladenen Aminogruppen die negativ geladenen Sulfatgruppen des Heparins und hebt so die gerinnungshemmende Wirkung des Heparins für 2-4 Stunden auf (8). Die zur vollständigen Neutralisierung erforderliche Dosis beträgt 1:1 auf Gewichtsbasis. Bei unfraktioniertem Heparin soll die Faktor Xa-Hemmung durch Protamin vollständig, bei fraktioniertem Heparin nur zu 50 % aufgehoben sein (20,21).

1. 3 Inzidenz der Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II

Heparin ist die häufigste Ursache einer medikamentös induzierten Thrombozytopenie (22,23). Man unterscheidet 2 Formen der Heparin-induzierten Thrombozytopenie. Die immunologisch bedingte Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT-Typ II) muß von der klinisch harmlosen Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ I (HIT Typ I) abgegrenzt werden, die bei circa 10% der Patienten zu Beginn einer Heparintherapie auftritt. Bei der HIT-Typ I kommt es zu einem vorübergehenden Abfall der Thrombozytenzahl, weil Heparin die Adenylatzyklase der Thrombozyten hemmt, so daß der Gehalt an zyklischem Adenosinmonophosphat sinkt und damit die Aktivierungsschwelle der Plättchen verringert wird. Diese proaggregatorische Wirkung des Heparins führt zu einer mäßigen Thrombozytopenie (selten unter 100.000 / μ l) (22,24). Bei der HIT-Typ I steigt die Thrombozytenzahl bei Fortsetzung der Heparintherapie jedoch innerhalb von 2-3 Tagen wieder an, und es kommt nicht zu thromboembolischen Komplikationen, so daß die HIT-Typ I klinisch ohne Relevanz ist und lediglich differentialdiagnostisch bedacht werden muß (22,25).

Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II ist eine immunologisch bedingte Nebenwirkung, bei der nach dem derzeitigen Kenntnisstand ein unter Heparingabe erworbener IgG-Antikörper an Heparin-Plättchenfaktor 4-Komplexe bindet. Dieser Heparin-Plättchenfaktor 4-Antikörperkomplex induziert die weitere Freisetzung von Plättchenfaktor 4, so daß es zu einer kaskadenartigen Ausweitung der Thrombozytenaggregation kommt (25,26,27). Im Gegensatz zu den anderen medikamentös-allergisch bedingten Thrombozytopenien ist die Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II mit einem hohen Risiko thromboembolischer Komplikationen verbunden (28). Somit kann Heparin in Form thromboembolischer Komplikationen paradoxerweise genau die Effekte induzieren, zu deren Verhinderung es eigentlich eingesetzt wird.

Die Inzidenz der Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II ist bisher nicht genau bekannt. In neueren prospektiven Studien wird sie auf 1 bis 3 % geschätzt. In der Mehrzahl dieser Studien ist der Heparin-Antikörper jedoch nicht bestimmt worden (18,25,26,29,30,31,32). Relativ viele Patienten bilden unter Gabe von Heparin den Antikörper (ca. 20%), aber nur ein Teil der Patienten mit Heparin-Antikörpern entwickelt ein Thrombose-Thrombozytopenie-Syndrom (33).

Die Bildung Heparin-spezifischer Antikörper wurde sowohl unter der Therapie mit unfraktioniertem als auch mit fraktioniertem Heparin nachgewiesen (18,25). Der Antikörper

tritt meist 6 bis 20 Tage nach Beginn der Heparintherapie auf. Bei Reexposition ist er häufig schon nach wenigen Stunden nachweisbar und kann dann bereits am ersten Tag zu schweren klinischen Störungen führen (29). Nach Absetzen des Heparins ist der Antikörper in der Regel innerhalb von 2 Monaten nicht mehr nachweisbar (29). In der bisher einzigen prospektiven Studie zur Inzidenz der Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II wurden 387 Patienten unabhängig von der Zahl ihrer Thrombozyten auf den Heparin-Antikörper untersucht. Dabei entwickelten 7,8% der Patienten unter Gabe von unfraktioniertem Heparin und 2,2% unter fraktioniertem Heparin den Heparin-Antikörper. Der Heparin-spezifische Antikörper trat bei diesen Patienten zwischen dem 5. bis 10. Tag nach Beginn der Heparin-Therapie auf (18). In einer bisher noch nicht veröffentlichten prospektiven Studie, die im Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen durchgeführt wurde, konnte bei 20% der Patienten die Entwicklung Heparin-spezifischer Antikörper mittels HIPA-Test nachgewiesen werden (34). In einer weiteren prospektiven Studie entwickelten sogar 60% der Patienten mit Heparin-Exposition und chirurgischen Eingriffen Antikörper gegen den Heparin-Plättchenfaktor 4-Komplex (33). Neuere Untersuchungen zeigen, daß von den Patienten mit einem Heparin-Antikörper etwa 30% eine Thrombozytopenie, aber nur wenige thromboembolische Komplikationen entwickeln (33).

1. 4 Pathophysiologie der HIT-Typ II

Bei Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie Typ II findet sich im Serum ein Immunglobulin der Klasse G, das in Anwesenheit von Heparin Thrombozyten aktiviert (35,36). Diese Aktivierung kann in vitro durch monoklonale Antikörper gegen den Thrombozyten-Fc-Rezeptor gehemmt werden (37). Aktivierte Thrombozyten aggregieren und setzen den Inhalt ihrer α -Granula einschließlich Serotonin und Plättchenfaktor 4 (PF4) frei (35,36). Die zirkulierenden Plättchenfaktor 4-Heparin-Immunkomplexe werden an den Fc-Rezeptor der Thrombozyten gebunden und führen so zu einer Aktivierung der Thrombozyten (38). Aktivierte Thrombozyten exprimieren vermehrt Fc-II Rezeptoren und können dann mehr IgG-Plättchenfaktor 4-Heparin-Immunkomplexe binden (39). Dies wiederum führt zu einer verstärkten Freisetzung von PF4 aus den α -Granula der Thrombozyten. Der Plättchenfaktor 4, ein heparinbindendes Protein, liegt beim Menschen als Tetramer mit einem Molekulargewicht von 32.000 Dalton vor (40). Heparin bindet an die Lysin-reichen Bezirke auf der α -Helix nahe dem Carboxyl-Ende eines jeden Monomers (41).

Der Plättchenfaktor 4 kann auch an sulfatierte Oligosaccharide, also an heparinartige Strukturen der Endothelzelloberfläche binden (41). Diese Bindung von PF4 an die

Proteoglykane der Endothelzellen wird für die schnelle Entfernung von experimentell intravenös injiziertem Plättchenfaktor 4 aus der Zirkulation verantwortlich gemacht (42,43,44). In normalem Humanplasma sind nur sehr geringe Mengen von PF4 (etwa 3ng/ml) nachweisbar (44). Nach intravenöser Injektion von Heparin steigt die PF4-Konzentration im Plasma jedoch um das 15-30fache an und bleibt mehrere Stunden lang erhöht, vermutlich weil PF4 durch das injizierte Heparin aus seiner Bindung an der Endothelzelloberfläche mobilisiert wird (42,43,44).

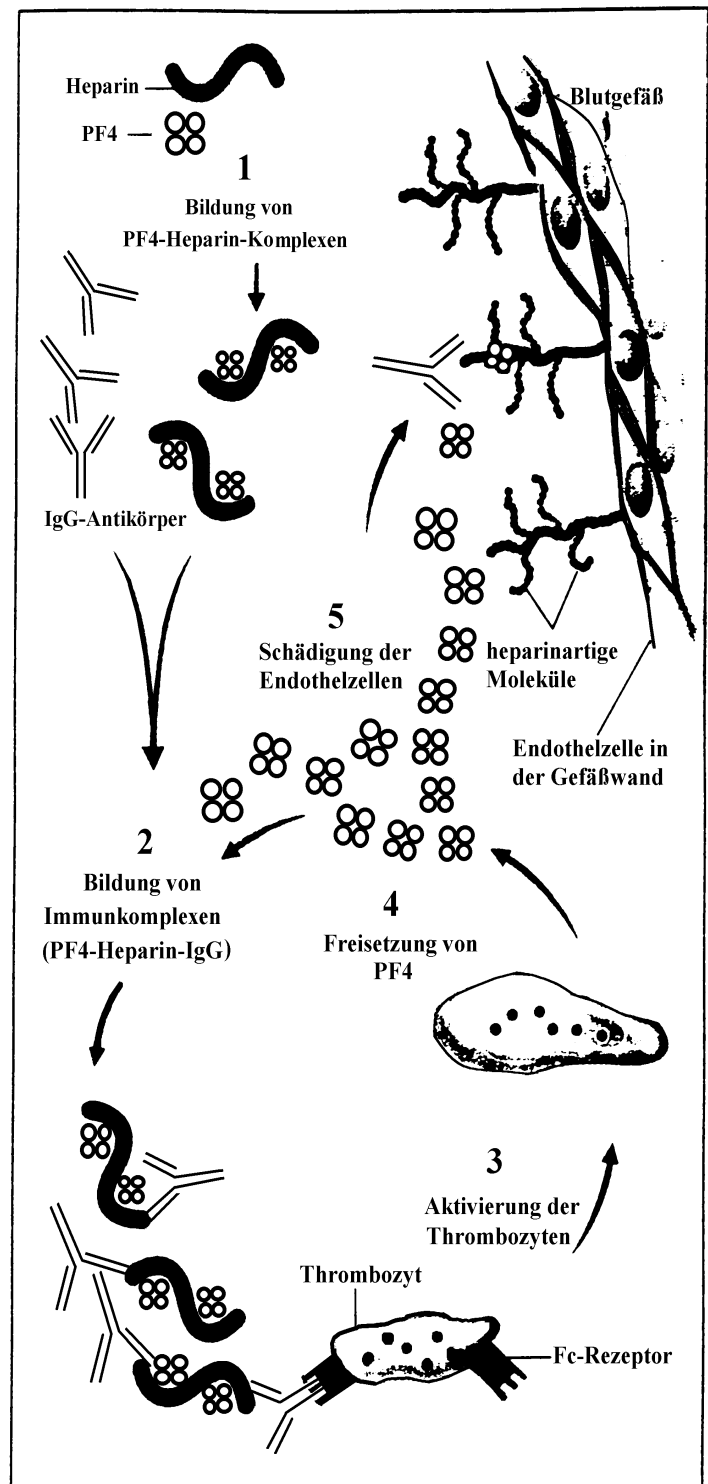
Entscheidend für die Pathogenese der HIT-Typ II ist, daß der plättchenaktivierende IgG-Antikörper nicht spezifisch an Heparin, sondern an Komplexe aus Heparin und Plättchenfaktor 4 bindet (22,41,45,46). Außerdem konnte gezeigt werden, daß der Heparin-Antikörper auch an Komplexe aus PF4 und Proteoglykanen der Endothelzellen bindet (41; Abbildung 2). In der Regel handelt es sich bei dem Heparin-Antikörper um ein Immunglobulin der Klasse G. In einer neueren Untersuchung konnten im Plasma von Patienten mit einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie neben Heparin-PF4-Antikörper der Klasse IgG auch solche der Klasse IgM nachgewiesen werden (41). An den Fc-II Rezeptor der Plättchen binden jedoch nur Heparin-PF4-IgG-Antikörper Komplexe, nicht aber Heparin-PF4-IgM-Antikörper Komplexe (41). Nach heutigem Kenntnisstand tragen Thrombozyten keinen Fc-II Rezeptor für IgM-Antikörper (41).

Endothelzellen aus humanen Umbilicalvenen exprimieren auf ihrer Oberfläche Proteoglykane, deren Proteinkern mit sulfatierten heparinähnlichen Oligosacchariden verknüpft ist. An isolierten humanen Endothelzellen aus Umbilicalvenen werden sowohl die IgG- als auch die IgM-Antikörper in Anwesenheit von Plättchenfaktor 4 gebunden (41). Durch die Bindung von Antikörpern an die Komplexe aus Plättchenfaktor 4 und den heparinartigen Glykosaminoglykanen der Endothelzelloberfläche kann es durch Aktivierung des Komplementsystems zu einer Schädigung der Endothelzellen kommen. Dabei können IgM-Antikörper wegen ihrer ausgeprägten Komplement-Aktivierung die Endothelzellen stärker schädigen als IgG-Antikörper (41). Bei den betroffenen Patienten könnte dies zur Entwicklung einer Thrombose oder einer disseminierten intravasalen Gerinnung führen. Bei alleinigem Zusatz von Heparin, ohne Zugabe von PF4, konnte eine Bindung von Antikörpern an Endothelzellen nicht nachgewiesen werden. Wurde Plättchenfaktor 4 und Heparin in Konkurrenz zu den heparinartigen Oberflächenstrukturen des Endothels hinzugegeben, kommt es vorwiegend zur Bildung löslicher Immunkomplexe und nicht zu einer Bindung der Heparin-PF4-Antikörper an die Endothelzellen. Die Bindung von IgG-Antikörpern an Endothelzellen konnte durch Zugabe von Heparin aufgehoben werden. Im Plasma von

Normalpersonen konnte weder ein Heparin-spezifischer Antikörper noch eine Bindung von IgG an Endothelzellen in Anwesenheit von PF4 nachgewiesen werden (41).

Abb. 2: Pathophysiologisches Modell der HIT-Typ II (mod. n. 38).

Injiziertes Heparin bildet mit auf der Endothelzelloberfläche gebundenem oder in geringen Mengen im Serum vorhandenem PF4 Komplexe (s.1). Spezifische IgG-Antikörper gegen den Heparin-PF4-Komplex bilden nun Immunkomplexe (s.2), binden an Fc-Rezeptoren der Thrombozyten und lösen eine Aktivierung aus (s.3), die zur vermehrten Freisetzung von PF4 aus den α -Granula der Thrombozyten führt (s.4). Der freigesetzte PF4 bildet mit Heparin weitere Komplexe. Die Bindung des IgG an diese Komplexe und an den Fc-Rezeptor der Thrombozyten führt zu weiterer PF4 Freisetzung. In Abhängigkeit von der Menge des vorhandenem Heparins bindet PF4 auch an heparinartige Glykosaminoglykane der Endothelzelloberfläche. Die Bindung der Antikörper an die PF4-Glykosaminoglykane führt zu einer immunmodulierten Endothelzellschädigung (s.5). Das Risiko einer Thrombose und einer disseminierten intravasalen Gerinnung wird dadurch erhöht.



Wird einem Patienten mit Heparin-Antikörpern vermehrt Heparin verabreicht, nimmt das Risiko von Thrombosen und/oder einer disseminierten intravasalen Gerinnung deutlich zu.

Das gleiche gilt für die Zufuhr von PF4, beispielsweise in Form einer Thrombozytentransfusion. Die immunologisch bedingte Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II ist insofern auch eine dosisabhängige Reaktion. Patienten mit einer asymptomatischen HIT-Typ II und wahrscheinlich auch solche mit positivem Antikörpernachweis ohne Thrombozytopenie können durch höhere Heparindosen zunehmend gefährdet sein. Thromboembolische Komplikationen einer HIT-Typ II werden vor allem bei Gabe von hohen Heparin-Dosen beobachtet, z. B. im Rahmen einer Bypass-Operation. Das Risiko einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie ist umso niedriger, je weniger Heparin appliziert wird und je weniger immunogen das verwendete Heparin ist. Fraktioniertes Heparin schneidet hier insofern günstig ab, weil es niedriger dosiert wird und weniger immunogen ist. Bei Bindung an den thrombozytären Fc-II Rezeptor setzt es im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin außerdem weniger PF4 frei (47,48).

1.5 Klinik der HIT-Typ II

Die klinisch manifeste HIT-Typ II kann zu schweren thromboembolischen Komplikationen bis hin zu tödlichen Thrombosen oder Embolien führen, bei Verbrauch von Thrombozyten (und sekundär von Gerinnungsfaktoren) auch zu dem klinischen Bild eines Multiorganversagens. Ausgeprägte Fälle können auch durch thrombozytopenische Blutungen kompliziert sein. Die große Variabilität in der Reaktion auf den Antikörper und die unterschiedliche Reaktivität der Thrombozyten auf Heparin-spezifische Antikörper weisen darauf hin, daß zusätzliche Faktoren für die Entwicklung einer Thrombozytopenie und thromboembolischer Komplikationen wahrscheinlich eine Rolle spielen (33,49,50,51). Vermutlich sind jedoch alle Patienten mit positivem Antikörpernachweis, auch ohne Thrombozytopenie, gefährdet, immunologisch bedingte thromboembolische Komplikationen unter Heparin zu entwickeln. Patienten mit einer Thrombozytopenie im Rahmen einer HIT-Typ II sind jedoch im Vergleich zu reinen Antikörperträgern noch stärker gefährdet (18,33). Beim Auftreten thromboembolischer Komplikationen ist das klinische Bild bestimmt vom Ort und dem Ausmaß der Gefäßverschlüsse. Arterielle Verschlüsse, die fast nur aus Thrombozyten bestehen ("white clot syndrome"), betreffen am häufigsten die großen Arterien der Extremitäten, die Koronargefäße und die hirnversorgenden Arterien. Aber auch Verschlüsse von Hautgefäßen und Nieren-, Mesenterial- oder Spinalarterien wurden beschrieben (22). Die Lokalisation der auftretenden Thrombose-Komplikationen ist sehr variabel und wird vermutlich durch lokale und individuelle Faktoren beeinflusst (51). Venöse Thrombosen finden sich häufiger bei Patienten

nach operativen Eingriffen, arterielle Thrombosen sind eher assoziiert mit ausgeprägter Arteriosklerose oder operativen Eingriffen in dem betreffenden arteriellen System (z. B. Bypass-Thrombose nach ACVB-Operation) (33,52). Bei symptomatischen Patienten ist es sehr wichtig, die Diagnose früh zu stellen, damit Heparin rechtzeitig abgesetzt werden kann, um so einen Progreß der thromboembolischen Komplikationen zu verhindern.

1. 6 Heparin-Antikörper Test

Die klinische Diagnose der Heparin-induzierten Thrombozytopenie ist schwierig und wird oft erst dann gestellt, wenn der Patient bereits von schweren Komplikationen betroffen ist. Bei Patienten mit einem Thrombose-Thrombozytopenie-Syndrom ist der schnelle Nachweis des Heparin-Antikörpers erforderlich. Die klinische Situation verlangt eine rasche Entscheidung hinsichtlich Abbruch oder Intensivierung der Heparin-Therapie (53).

Inzwischen stehen vier spezifische und ausreichend empfindliche Testmethoden zur Verfügung. Der Plättchen-Aggregationstest, der Serotonin-Freisetzungstest und der Heparin-induzierte Plättchen-Aggregationstest sind spezifisch für IgG-Antikörper und beruhen auf der Aktivierung der Thrombozyten durch Bindung des Antikörpers an den thrombozytären Fc-II Rezeptor. Nur Immunglobuline der Klasse IgG können mit ihrem Fc-Ende an diesen Rezeptor binden und so eine Aktivierung und Aggregation der Plättchen auslösen (53). Mit dem neu entwickelten Heparin-PF4-ELISA-Test können neben dem IgG-Antikörper auch Antikörper der Klassen IgA und IgM nachgewiesen werden.

Plättchen-Aggregationstest (PA-Test)

Bei diesem Test werden plättchenreiches Plasma und Patientenserum mit Heparin oder mit Puffer in der Kontrollgruppe in einem 4-Kanal-Aggregometer inkubiert. Als positives Ergebnis wird die über 25%ige Aggregation der Plättchen in der Probe mit Heparin gewertet, bei gleichzeitig negativem Ausfall in der Kontrollgruppe (53). Der Test ist schnell und einfach durchführbar, vor allem, wenn nur ein Serum zu testen ist (53). Die Empfindlichkeit des Plättchen-Aggregationstestes ist jedoch geringer als die Empfindlichkeit der anderen Tests (54).

Serotonin-Freisetzungstest (SRA-Test)

Spender-Plättchen werden mit radioaktivem Serotonin markiert und nach dem Waschen mit Patientenserum und Heparin in niedriger und hoher Konzentration inkubiert. Wenn in dem Serum Heparin-Antikörper vorhanden sind, kommt es zu einer Aktivierung der Thrombozyten. Dabei wird unter anderem auch das markierte Serotonin freigesetzt, das dann nach Zentrifugation im Überstand mit Hilfe eines Flüssigkeitsszintillationszählers nachgewiesen wird. Eine Freisetzung von mehr als 20% des Serotonins bei niedrigen und weniger als 20% bei hohen Heparinkonzentrationen wird als positiver Antikörpernachweis gewertet (22). Bei diesem Test wird die Reaktion der Heparin-PF4-Antikörperkomplexe mit den Thrombozyten durch Heparin im Überschuß gehemmt (41). Der Serotonin-Freisetzungstest ist sehr empfindlich. Der Test ist jedoch sehr zeitaufwendig und wegen des Umgangs mit radioaktivem Material nur spezialisierten Laboratorien vorbehalten (22).

Heparin-induzierter Plättchen-Aktivierungstest (HIPA-Test)

Gewaschene Spender-Plättchen werden mit Patientenserum und verschiedenen Heparinen in unterschiedlichen Konzentrationen durchmischt, auf Mikrotiterplatten aufgebracht und inkubiert. Die Aggregation wird nach einer definierten Zeit über einer Lichtquelle abgelesen (22). Das Ergebnis ist positiv, wenn es bei niedrigen Konzentrationen zu einer Aggregation kommt, nicht aber bei hohen Konzentrationen. Wenn es bei den verschiedenen inkubierten Heparinen zu einer Plättchenaktivierung kommt, bevor die mit Puffer versetzte Kontrollgruppe aggregiert, dann wird diese Aggregation als positiver kreuzreagierender Antikörpernachweis gewertet.

Die gleichzeitige Bestimmung der Kreuzreaktivität ist ein wichtiger Vorteil des HIPA-Tests, weil deren Kenntnis für das weitere Vorgehen beim Patienten wichtig ist. Der Heparin-induzierte Plättchen-Aktivierungstest ist so empfindlich wie der Serotonin-Freisetzungstest und kann innerhalb von 3-4 Stunden durchgeführt werden. Ausreichende Erfahrung mit dem Waschen von Thrombozyten ist auch hier erforderlich (22).

Heparin-PF4-ELISA-Test

Gereinigter PF4 wird mit Puffer oder verschiedenen Konzentrationen von Heparin inkubiert und auf Mikrotiterplatten aufgebracht. Die Serumproben werden in einer Verdünnung von 1:50 zugesetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur inkubiert, danach wiederholt gewaschen. Peroxidase-markierte Ziegen-Antikörper gegen menschliche Antikörper der Klassen IgG, IgA und IgM werden zugegeben und bei Raumtemperatur 1 Stunde inkubiert. Nach wiederholtem Waschen wird mit Orthophenylendiamin und Wasserstoffsuperoxid inkubiert. Bei positivem Antikörpernachweis kommt es zu einem Farbumschlag. Die Absorption wird bei 492 nm gemessen (23).

Der ELISA erfordert keine Plättchen und ist leichter zu handhaben als der HIPA-Test, da das aufwendige Waschen von Plättchen entfällt (53). Ein weiterer Vorteil ist, daß mit dem ELISA nicht nur der Nachweis von Antikörpern der Klasse IgG, sondern auch der Klassen IgM und IgA gelingt. Dies könnte entscheidend sein für eine frühere Diagnosestellung, auch wenn die klinische Bedeutung der IgA- und IgM-Antikörper noch nicht klar ist (53). Der IgM-Antikörper soll für die Antikörper-vermittelte Endothelzellschädigung verantwortlich sein (41).

1.7 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Inzidenz und klinische Bedeutung der immunologisch bedingten Heparin-induzierten Thrombozytopenie zu untersuchen. Dazu wurde in dem Zeitraum vom 1.11.1992 bis 31.10.1994 im Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen eine intensive Erfassung sämtlicher HIT-Typ II-Fälle durchgeführt. Durch intensive und ständig wiederkehrende Informationen über die Klinik und Diagnostik der HIT-Typ II wurde bei den klinisch tätigen Kollegen eine erhöhte Aufmerksamkeit erreicht. Die Inzidenz der Heparin-induzierten Thrombozytopenie und die Vielfalt dieses Krankheitsbildes wird nachfolgend umfassend und systematisch beschrieben.

2. PATIENTEN UND METHODEN

Im Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen sind in der Zeit vom 1.11.1992 bis zum 31.10.1994 alle Patienten erfaßt worden, bei denen die Diagnose einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II gestellt wurde. Bei den Patienten mit Thrombozytopenie unter Heparintherapie wurde nach Ausschluß anderer Ursachen (z. B. Sepsis, Verbrauchskoagulopathie, Pseudothrombozytopenie) die Untersuchung auf Heparin-Antikörper durchgeführt. Ebenso wurde bei Patienten mit thromboembolischen Komplikationen unter Antikoagulation mit Heparin verfahren. Auch Patienten mit schmerzhaften, lividen Infiltrationen der Heparin-Injektionsstellen wurden auf Heparin-Antikörper getestet. Den Ärztinnen und Ärzten im Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen wurde in einem Warnhinweis empfohlen, in folgenden Situationen eine Untersuchung auf Heparin-induzierte Antikörper zu veranlassen:

- Abfall der Thrombozyten unter 50% des Ausgangswertes
- schmerzhafte Infiltrationen an den Injektionsstellen
- thromboembolische Komplikationen unter Gabe von Heparin

2. 1 Art der Erfassung

Durch häufig wiederkehrende Informationen über die HIT-Typ II wurde ein relativ hoher Kenntnisstand der klinisch tätigen Kollegen erreicht. In der Zeit vom 1.11.1992 bis zum 31.10.1993 wurden mit Hilfe eines intensivierten Erfassungssystems alle unerwünschten Arzneimittelwirkungen dokumentiert und beurteilt, die zu einem Ab- oder Umsetzen der Therapie oder zu einer stationären Aufnahme geführt hatten. Dazu wurde jede Station (außer in der Psychiatrie, der Psychosomatischen Klinik und der Augenklinik) einmal pro Woche aufgesucht und die Stationsärzte gezielt nach neu aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen befragt. Zusätzlich wurde monatlich einmal ein Memory-Zettel in den Stationszimmern aufgehängt, der durch eine lustige graphische Aufmachung auf die Studie aufmerksam machen sollte. Auf diesem Zettel konnten neu aufgetretene Nebenwirkungen notiert werden. Zusätzlich war eine Telefonnummer der Klinischen Pharmakologie sowie die Funknummer von Professor Breithaupt auf den Memory-Zetteln vermerkt mit der Bitte, bei schwerwiegenden Nebenwirkungen ein klinisch-pharmakologisches Konsil zu vereinbaren. Auf diese Weise wurde ein großer Teil der HIT-Typ II-Fälle erfaßt. Bei einem Teil der Patienten mit Abfall der Thrombozytenzahl hatten auch die Kollegen des Instituts für

Klinische Chemie die Durchführung eines Heparin-Antikörper-Tests angeregt. In einigen Fällen mit Thrombozytopenie unklarer Genese wurde auch ein Transfusionsmediziner konsiliarisch hinzugezogen, der dann ebenfalls den Heparin-Antikörper-Test veranlaßte.

2. 2 Heparin-Antikörpernachweis

Die Untersuchung auf Heparin-Antikörper wurde in dem Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen mit dem Heparin-induzierten Plättchen-Aktivierungstest (HIPA-Test) durchgeführt. Der HIPA-Test wurde sowohl mit unfraktionierten als auch mit verschiedenen fraktionierten Heparinen durchgeführt, so daß gleichzeitig die Kreuzreaktivität des Heparin-Antikörpers mit den verschiedenen Heparinen bestimmt wurde. Die folgenden im Klinikum der Justus-Liebig-Universität verwendeten Heparine wurden auf ihre Kreuzreaktivität getestet:

- unfraktionierte Heparine
 - Liquemin[®]
 - Calciparin[®]
- fraktionierte Heparine:
 - Fragmin[®]
 - Fraxiparin[®]
 - Clexane[®]
 - Mono-Embolex[®]
 - das Heparinoid Orgaran[®]

Der HIPA-Test wurde wie folgt durchgeführt:

Plättchenreiches Plasma aus ACD-A Blut (1,6 Vol. ACD-A und 8,4 Vol. Blut) von vier gesunden Spendern wurde verwendet. Die zu untersuchenden Seren der mutmaßlichen HIT-Typ II-Patienten wurden mit den Spender-Thrombozyten versetzt. Apyrase (Grad III, Sigma, München, Deutschland) wurde sowohl dem plättchenreichen Plasma zugegeben (5 U/ml) als auch dem Puffer (2,5 U/ml), mit dem die Plättchen gewaschen wurden. Die Konzentration des MgCl₂ in der Pufferlösung wurde auf 0.018mol eingestellt. Die Seren wurden mit unfraktioniertem Heparin (Heparin-Calcium 0.2 und 100 IU/ml, Calciparin, Sanofi Labaz, München, Deutschland) bzw. verschiedenen fraktionierten Heparinen versetzt: Kabi 2145 (0.2 Anti-Faktor Xa Einheiten/ml; Handelsname Fragmin[®], Pfrimmer Kabi, Erlangen,

Deutschland), CY 216 (2.2×10^{-6} g/ml; Handelsname Fraxiparin[®], Sanofi Labaz), Enoxaparin (2.2×10^{-6} g/ml; Handelsname Clexane[®], Nattermann, Köln, Deutschland), LMW Heparin Sandoz (2.2×10^{-6} g/ml; Handelsname Mono-Embolex[®], Sandoz, Nürnberg, Deutschland); LMW-Heparinoid Org 10172 (0.2 aFXaU/ml; Handelsname Orgaran[®], Organon Int., Oss, Niederlande). Der HIPA-Test wurde dann als positiv bewertet, wenn eine Plättchenaktivierung bei niedrigen Heparinkonzentrationen auftrat und bei hohen Heparinkonzentrationen keine Plättchenaktivierung nachweisbar war. Trat die Plättchenaktivierung in Anwesenheit von fraktioniertem Heparin oder dem Heparinoid Orgaran vor Aktivierung in der Pufferlösung auf, so wurde dies als positive Kreuzreaktion gewertet. War die Aktivierung zeitgleich zu der Pufferlösung, so wurde dies als unbestimmtes Ergebnis angesehen. Trat die Aktivierung der Plättchen erst nach der Aktivierung in der Pufferlösung auf, war das Ergebnis negativ (53).

2.3 Diagnose der HIT-Typ II

Die Diagnose einer HIT-Typ II wurde gestellt, wenn bei einem Patienten unter Heparintherapie serologisch ein Heparin-spezifischer Antikörper nachgewiesen **und** mindestens ein weiteres Kriterium erfüllt wurde:

- Abfall der Thrombozytenzahl unter 50 % des Ausgangswertes ohne erkennbare andere Ursache
- Auftreten thromboembolischer Komplikationen

Auf Grund der wiederholten Informationen der behandelnden Ärzte über die Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II kann von einem relativ hohen Erfassungsgrad der aufgetretenen HIT-Typ II ausgegangen werden. Jeder Patient, bei dem in der Zeit vom 1.11.1992 bis zum 31.10.1994 Heparin-Antikörper nachgewiesen wurden, ist in dieser Studie enthalten.

2. 4 Erfassung der Daten

Von allen Patienten mit HIT-Antikörpernachweis wurden folgende Daten in standardisierter Form erfaßt:

- Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Körpergröße
- Aufnahme-und Entlassungsdatum der jeweiligen Klinik
- Diagnosen und Grundkrankheiten
- Operationen und Krankheitsverlauf
- Art, Dauer und Dosierung der Heparintherapie
- Verlauf der Thrombozytenwerte
- eventuelle weitere gerinnungshemmende Therapien
- Transfusionen, Gabe von Gerinnungsfaktoren
- Datum des Heparin-Antikörpernachweises
- Zeitpunkt und Art der aufgetretenen Komplikationen
- Krankheitsverlauf

Die Zahl der diagnostizierten Heparin-induzierten Thrombozytopenien wurde zu der Zahl der stationären Aufnahmen und zu dem Heparinverbrauch in dem Beobachtungszeitraum in Beziehung gesetzt.

2. 5 Auswertung der Daten

Die Daten der HIT-Typ II-Patienten wurden nach folgenden Gesichtspunkten bearbeitet:

- Geschlechtsverteilung
- Altersverteilung
- Gewichtsverteilung
- Übergewicht [errechnet nach der Formel von Broca: Körpergröße in Zentimeter minus 100 = Normalgewicht. Übergewicht liegt dann vor, wenn das Sollgewicht nach Broca beim Mann um 20% und bei der Frau um 25% überschritten wird (55)]
- Verteilung der HIT-Typ II auf die Kliniken
- HIT-Typ II nach Operationen
- HIT-Typ II nach konservativer Therapie
- Grundkrankheiten
- Thromboserisiko
- Art, Dosis und Dauer der Heparin-gabe

- Heparin-Erst- und Reexposition
- Verlauf der Thrombozytenzahl unter Heparin-gabe
- Verlauf der Thrombozytenzahl nach Absetzen des Heparins
- Talwerte der Thrombozyten
- Zeitpunkt des Heparin-Antikörper-nachweises
- Kreuzreaktionen
- Zeitdauer bis zum Auftreten thromboembolischer Komplikationen
- Abfall der Thrombozytenzahl als Indikator einer HIT-Typ II
- Klinik der HIT-Typ II-Patienten
- Klinik der HIT-Typ II-Patienten unter konservativer Therapie
- Klinik der HIT-Typ II-Patienten unter operativer Therapie

Die Patienten wurden einer der folgenden Thromboserisikogruppen zugeordnet (56,57,58):
(s. a. Tabelle 8, Seite 26)

Hohes Thromboserisiko

- große orthopädische Operationen, z. B. Hüftendoprothese oder Fraktur an Becken, Hüfte, Femur, Tibia
- große chirurgische Eingriffe in der Allgemeinchirurgie, der Urologie, der Gefäßchirurgie, der Neurochirurgie oder der Gynäkologie
- Operation und/oder Trauma bei Patienten mit tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie in der Anamnese
- Patienten mit ausgedehntem Gewebetrauma oder multiplen Frakturen (Polytrauma)
- Patienten mit Lähmung der Beine oder apoplektischem Insult oder Koma

Mittelgroßes Thromboserisiko

- Operation > 1 Stunde Dauer bei Patienten > 40 J. und als weiteren Risikofaktor:
 - schwere internistische Grunderkrankung (Herz- oder Lungenerkrankung, Malignom, entzündliche Darmerkrankung)
 - kleiner chirurgischer Eingriff
 - Verletzung
 - Thromboembolien in der Anamnese

Niedriges Thromboserisiko

- Operation < 30 min, kein weiterer Risikofaktor außer Alter > 40 J.
- Operation > 30 min bei Patienten < 40 J. ohne weitere Risikofaktoren
- geringgradige Verletzung oder geringgradige internistische Erkrankung

Folgende **Risikofaktoren** wurden zur Einstufung des Thromboserisikos berücksichtigt:

- Fraktur des Femurs oder der Tibia
- Rückenmarksverletzung
- Immobilisation
- Hyperkoagulabilität
- orale Kontrazeptiva
- tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie in der Anamnese
- Anaesthesie (allgemein > regional)
- Gewebetrauma
- Herz-Kreislaufkrankung
- Adipositas
- maligne Erkrankung
- Gravidität
- Varikosis

3. ERGEBNISSE

3. 1 Patienten mit Heparin-Antikörpernachweis

Im Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen wurde in der Zeit vom 1.11.1992 bis zum 31.10.1994 bei insgesamt 28 Patienten mit Verdacht auf eine HIT-Typ II der Heparin-Antikörper serologisch nachgewiesen. Von diesen 28 Patienten wiesen 4 (Patient Nr. 14, 19, 20, 26) weder einen Abfall der Thrombozyten unter 50% des Ausgangswertes noch eine thromboembolische Komplikation auf, so daß bei diesen 4 Patienten die Kriterien einer HIT-Typ II nicht erfüllt waren. Im Anhang sind die Daten aller 28 Patienten mit positivem Antikörpernachweis enthalten. In die Auswertung wurden jedoch nur die 24 Patienten aufgenommen, die neben dem Heparin-Antikörper entweder eine Thrombozytopenie und/oder thromboembolische Komplikationen aufwiesen.

3. 2 Inzidenz der HIT-Typ II im Klinikum der Justus-Liebig-Universität

In der Zeit vom 1.11.1992 bis zum 31.10.1994 wurden im gesamten Klinikum (ohne Augenklinik, Psychosomatische Klinik und Psychiatrie) insgesamt 72.215 Patienten stationär aufgenommen. Die durchschnittliche Verweildauer der Patienten im Klinikum lag bei 10 Tagen. Der Heparinverbrauch in demselben Zeitraum lag nach Auskunft der Klinikumsapotheke bei 309.547 Tagesdosen. Bei insgesamt 24 Patienten wurde eine HIT-Typ II diagnostiziert. Die Anzahl der im Klinikum diagnostizierten HIT-Typ II-Fälle wurden zu dem Heparinverbrauch und den stationär behandelten Patienten in demselben Zeitraum in Beziehung gesetzt.

3. 2. 1 Heparinverbrauch

Der Heparinverbrauch in der Zeit vom 1.11.1992 bis zum 31.10.1994 umfaßte laut Auskunft der Apotheke des Klinikums:

- 92.680 Ampullen unfraktioniertes Heparin 25.000 I.E./ 5 ml (Liquemin[®])
- 213.050 Einzelspritzen unfraktioniertes Heparin 7.500 I.E. (Calciparin[®] 0.3ml)
- 252.360 Einzelspritzen unfraktioniertes Heparin 5.000 I.E. (Calciparin[®] 0.2ml)
- 61.730 Einzelspritzen fraktioniertes Heparin 18 mg (Mono-Embolex[®])

Während der Studiendauer wurden insgesamt 309.547 Tagesdosen Heparin verbraucht. Bei einer durchschnittlichen Krankenhausverweildauer von 10 Tagen kann man von 30.955 Patienten ausgehen, die therapeutisch oder prophylaktisch mit Heparin behandelt wurden. Entsprechend errechnet sich eine Inzidenz der HIT-Typ II von 1:1.290 bezogen auf alle Patienten, die Heparin erhalten hatten (Tabelle 1).

Von den insgesamt 24 Patienten, die eine HIT-Typ II entwickelten, verstarben 9 Patienten an dieser Komplikation. Bei 6 der verstorbenen Patienten lagen schwere Grundkrankheiten vor, bei den übrigen 3 Patienten war die HIT-Typ II jedoch die einzige Todesursache. Das Risiko eines Heparinpatienten, an einer HIT-Typ II zu sterben, liegt somit bei 1:3.439 (Tabelle 1).

Die oben genannten Zahlen sind jedoch nur Näherungswerte, da genaue Angaben über die jeweilige Dauer der Heparintherapie sowie die Anzahl der tatsächlich mit Heparin therapierten Patienten nicht ermittelbar ist. Genau bekannt ist die Zahl der stationär aufgenommenen Patienten, die jedoch nicht alle mit Heparin therapiert wurden. Die für alle aufgenommenen Patienten berechnete Inzidenz, unabhängig von einer Heparinabgabe, muß somit falsch niedrig ausfallen. Bezogen auf die 72.215 stationären Aufnahmen in der Zeit vom 1.11.1992 bis 31.10.1994 errechnet sich bei 24 HIT-Typ II-Patienten eine Inzidenz von 1: 3009 und ein Letalitätsrisiko von 1: 8024 (Tabelle 1).

Tabelle 1: Inzidenz der HIT-Typ II, bezogen auf die stationären Aufnahmen bzw. die Heparinpatienten.

Klinikum gesamt	HIT-Typ II	letalere Ausgang
72.215 Aufnahmen	24 Fälle	9 Fälle
Risiko	1 : 3009	1 : 8024
30.955 Heparinpatienten	24 Fälle	9 Fälle
Risiko	1 : 1290	1 : 3439

3. 2. 2 Inzidenz der HIT-Typ II in der Orthopädischen Klinik

Als Beispiel für eine Klinik, in der Patienten auf Grund ihrer Erkrankungen und der häufigen operativen Eingriffe immobilisiert sind und wegen der Thrombosegefahr besonders häufig mit Heparin therapiert werden, sei die Orthopädische Klinik angeführt. In der Orthopädischen Klinik wurden im obigen Zeitraum 4.304 Patienten stationär aufgenommen. Die durchschnittliche Verweildauer lag bei 13 Tagen, der Heparinverbrauch betrug in dieser Zeit:

- 960 Ampullen unfraktioniertes Heparin 25.000 I.E./ 5 ml (Liquemin[®])
- 12.930 Einzelspritzen unfraktioniertes Heparin 7.500 I.E. (Calciparin[®] 0.3ml)
- 49.950 Einzelspritzen unfraktioniertes Heparin 5.000 I.E. (Calciparin[®] 0.2ml)
- 16.490 Einzelspritzen fraktioniertes Heparin 18 mg (Mono-Embolex[®])

Insgesamt 8 Patienten entwickelten in der Orthopädischen Klinik eine HIT-Typ II. Bei einem Heparinverbrauch von 38.410 Tagesdosen ergibt dies, unter der Annahme einer mittleren Therapiedauer von 10 Tagen, 3.841 Heparinpatienten und somit ein HIT-Typ II-Risiko von 1:480 (Tabelle 2). Von den 8 betroffenen Patienten in der Orthopädischen Klinik sind 3 Patienten an den Folgen der Heparin-induzierten Thrombozytopenie verstorben; dies entspricht einem Letalitätsrisiko von 1:1.280. Bezieht man die Zahl der HIT-Typ II-Fälle auf die stationären Aufnahmen in der Orthopädie, so findet man ähnliche Zahlen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Inzidenz der HIT-Typ II in der Orthopädischen Klinik, bezogen auf die stationären Aufnahmen bzw. die Heparinpatienten.

Orthopädie	HIT-Typ II	letaler Ausgang
4.304 Aufnahmen	8 Fälle	3 Fälle
Risiko	1 : 538	1 : 1435
3.841 Heparinpatienten	8 Fälle	3 Fälle
Risiko	1 : 480	1 : 1280

3.3 Charakterisierung der HIT-Typ II-Patienten

Die Charakterisierung der HIT-Typ II-Patienten bezüglich Geschlecht, Alter und Gewicht ist in den Tabellen 3 und 4 dargestellt. Zwei der männlichen und 5 der weiblichen HIT-Typ II-Patienten waren übergewichtig.

Tabelle 3: Geschlechtsverteilung.

männlich	weiblich
9	15

Tabelle 4: Verteilung von Alter und Körpergewicht.

Alter	von-bis	Mittelwert	Median
	24 bis 91 Jahre	65,2 Jahre	70 Jahre
Körpergewicht	von-bis	Mittelwert	Median
	46 bis 103 kg	71,4 kg	70 kg

Die Verteilung der HIT-Typ II-Patienten auf die verschiedenen Kliniken ist aus Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5: Verteilung der HIT-Typ II-Patienten auf die verschiedenen Kliniken.

Klinik	HIT-Typ II	Thrombozytopenie	
		mit Thromboembolien	ohne Thromboembolien
Orthopädische Klinik	8	8	
Medizinische Klinik	6	2	4
Med. Intensivstation	2	2	
Unfallchirurgie	4	3	1
Herzchirurgie	3	3	
Chir. Intensivstation	1	1	

Von den 24 HIT-Typ II-Patienten entwickelten 14 Patienten die HIT-Typ II nach operativen Eingriffen (Tabelle 6) und 10 Patienten unter konservativer Therapie (Tabelle 7).

Tabelle 6: HIT-Typ II-Fälle nach Operationen

Klinik	HIT-Typ II	Art der Operation	Patient Nr.
Orthopädie (8 Pat.)	4	Hüft-TEP	3,10,11,15
	2	Knie-TEP	13, 27
	1	Hüft-Duokopfprothese	16
	1	DHS	9
Unfallchirurgie (3 Pat.)	1	DHS	7
	1	Tibia-Osteosynthese	25
	1	Humerus-Osteosynthese	28
Herzchirurgie (3 Pat.)	3	ACVB-Operation	1, 6, 21
	(1)	Mitralklappenersatz	6

Tabelle 7: HIT-Typ II-Fälle nach konservativer Therapie

Klinik	HIT-Typ II	Einweisungsdiagnose	Patient Nr.
Medizinische Klinik (6 Pat.)	1	infektexazerbierte COPD	4
	1	Non-Hodgkin-Lymphom	5
	1	Rhabdomyolyse n. Lovastatin	8
	1	term. Niereninsuffizienz, Staph. aureus-Septikämie	18
	1	Z.n. Herztransplantation	22
	1	Hypertonie, Z.n. apoplekt. Insult	23
Med. Intensiv (2 Pat.)	1	dekomp. Herzinsuffizienz	2
	1	Koma b. MELAS-Syndrom	12
Unfallchirurgie	1	Radius-, Rippen- und Calcaneusfraktur	24
Chirurgie Intensiv	1	Polytrauma	17

Von den 24 HIT-Typ II-Patienten wiesen 18 Patienten ein hohes und 6 ein mittelhohes Thromboserisiko auf (Tabelle 8).

Tabelle 8: Thromboserisiko der HIT-Typ II-Patienten .

Hohes Thromboserisiko		mittelhohes Thromboserisiko	
Pat.	Risikofaktor	Pat.	Risikofaktor
1	ACVB-OP, 73 J.	4	Herzinsuff. Stad. IV, 72 J.
2	Perikardfensterung, Rethorakotomie, Herzinsuffizienz Stad. IV, Leberzirr., 71 J.	8	Rhabdomyolyse, Z.n. tiefer Beinvenenthromb., 78 J.
3	Hüft-TEP, 70 J.	18	Herzinsuff. Stad. II, Staph. aureus-Septikämie. 79 J.
5	Paraplegie, Malignom(NHL), 68 J.	22	Herztransplantation, 58 J.
6	ACVB-OP, Z. n. tiefer Beinvenenthrombose u. Lungenembolie, 63 J.	24	Z.n. tiefer Beinvenenthrombose, Calcaneusfraktur, 74 J.
7	DHS bei Schenkelhalsfraktur, (32 J.)	28	Osteosynthese d. Humerus, 65 J.
9	DHS bei Schenkelhalsfraktur, AVK, 91 J.	niedriges Thromboserisiko	
10	Hüft-TEP, Z. n. tiefer Beinvenenthromb., 71 J.	keine Patienten	
11	Hüft-TEP, 60 J.		
12	Koma, Leberzirrhose, 42 J.		
13	Knie-TEP, 68 J.		
15	Hüft-TEP, 77J.		
16	Duokopfprothese b. Schenkelhalsfraktur, post-thrombotisches Syndrom bds., 70 J.		
17	Polytrauma, (24 J.)		
21	ACVB-OP, 77 J.		
23	apoplektischer Insult, 70 J.		
25	Osteosynthese b. Tibia-Fraktur, 50 J.		
27	Knie-TEP, 69 J.		

3. 4 Grundkrankheiten

Die 24 Patienten mit HIT-Typ II wiesen folgende Grundkrankheiten auf, die geordnet nach den betroffenen Organsystemen in den Tabellen 9 bis 19 zusammengestellt sind.

Tabelle 9: HIT-Typ II-Patienten mit Herz-Kreislaufferkrankungen.

arterieller Hypertonus	11 Patienten
koronare Herzkrankheit	9 Patienten
Herzinsuffizienz	8 Patienten
Z.n. Beinvenenthrombose	5 Patienten
Vorhofflimmern	5 Patienten
arterielle Verschußkrankheit	4 Patienten
Z.n. Herzinfarkt	3 Patienten
Mitralinsuffizienz	3 Patienten
Mitralstenose	1 Patient
Aorteninsuffizienz	1 Patient
Z. n. apoplektischem Insult	1 Patient
Cor pulmonale	1 Patient

Tabelle 10: HIT-Typ II-Patienten mit Stoffwechselerkrankungen.

Diabetes mellitus	11 Patienten
Adipositas	7 Patienten
Hyperlipidämie	3 Patienten

Tabelle 11: HIT-Typ II-Patienten mit degenerativen Gelenkerkrankungen.

Gonarthrose	5 Patienten
Coxarthrose	4 Patienten

Tabelle 12 : HIT-Typ II-Patienten mit Atemwegserkrankungen.

chronische Bronchitis	3 Patienten
chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung	2 Patienten
Asthma bronchiale	1 Patient

Tabelle 13 : HIT-Typ II-Patienten mit Frakturen.

Schenkelhalsfraktur	3 Patienten
Rippenfraktur	1 Patient
Radiusfraktur	1 Patient
Humerusfraktur	1 Patient
Tibiafraktur	1 Patient
Calcaneusfraktur	1 Patient
Nasenbeinfraktur	1 Patient
Kieferhöhlenfraktur	1 Patient

Tabelle 14: HIT-Typ II-Patienten mit Leber/Gallenwegserkrankungen.

Z.n. Cholecystektomie	3 Patienten
Cholecystolithiasis	2 Patienten
Leberzirrhose	2 Patienten

Tabelle 15: HIT-Typ II-Patienten mit Nierenerkrankungen.

Niereninsuffizienz	6 Patienten
--------------------	-------------

Tabelle 16: HIT-Typ II-Patient mit Infektionen.

Septikämie n. Dialyse	1 Patient
-----------------------	-----------

Tabelle 17: HIT-Typ II-Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen.

Struma	4 Patienten
--------	-------------

Tabelle 18: HIT-Typ II-Patienten mit allergischen Erkrankungen.

Allergien	3 Patienten
-----------	-------------

Tabelle 19: HIT-Typ II-Patient mit hämatologischer Erkrankung.

Non-Hodgkin- Lymphom	1 Patient
----------------------	-----------

3. 5 Art, Dosis und Dauer der Heparintherapie

Die Tabelle 20 zeigt, mit welchen Heparinpräparaten die 24 HIT-Typ II-Patienten behandelt wurden. Patienten, die ausschließlich mit fraktioniertem Heparin behandelt worden waren, wurden im Rahmen dieser Studie nicht beobachtet. Hauptsächlich wurde unfraktioniertes Heparin verwendet. In den Tabellen 21 bis 26 ist die Art der verwendeten Heparine und die Dauer der Therapie bis zur Diagnose der HIT-Typ II zusammengestellt. Die Patienten der Tabellen 21 und 22 waren einheitlich therapiert worden, während bei den übrigen 15 Patienten die eingesetzten Präparate häufig wechselten.

Tabelle 20: HIT-Typ II-Patienten und Art der verabreichten Heparine

Zahl der Patienten	Art der verabreichten Heparine		
6 Patienten	UF-Natrium-Heparin		
3 Patienten		UF-Calcium-Heparin	
7 Patienten	UF-Natrium-Heparin	UF-Calcium-Heparin	
2 Patienten	UF-Natrium-Heparin		LMW-Heparin
3 Patienten		UF-Calcium-Heparin	LMW-Heparin
3 Patienten	UF-Natrium-Heparin	UF-Calcium-Heparin	LMW-Heparin

(UF=unfraktioniertes Heparin, LMW=low-molecular weight heparin=fraktioniertes Heparin)

Tabelle 21: Dauer der Heparintherapie mit UF-Natrium-Heparin.

Patienten	Art und Dauer des verabreichten Heparins		
6 Patienten	UF-Natrium-Heparin		
Nr. 4	20 Tage		
Nr. 5	24 Tage		
Nr. 6	25 Tage		
Nr. 12	4 Tage		
Nr. 17	19 Tage		
Nr. 21	5 Tage		

Tabelle 22: Dauer der Heparintherapie mit UF-Calcium-Heparin.

Patienten	Art und Dauer des verabreichten Heparins		
3 Patienten		UF-Calcium-Heparin	
Nr. 7		11 Tage	
Nr. 27		11 Tage	
Nr. 28		11 Tage	

Tabelle 23: Dauer der Heparintherapie mit UF-Natrium- und UF-Calcium-Heparin.

Patienten	Art und Dauer der verabreichten Heparine		
7 Patienten	UF-Natrium-Heparin	UF-Calcium-Heparin	Heparin insgesamt
Nr. 1	3 Tage ⁽¹⁾	1 Tag ⁽²⁾	4 Tage
Nr. 8	9 Tage ⁽¹⁾	5 Tage ⁽²⁾	14 Tage
Nr. 9	9 Tage ⁽²⁾	13 Tage ⁽¹⁾	22 Tage
Nr. 16	1 Tag ⁽²⁾	12 Tage ⁽¹⁾	13 Tage
Nr. 18	bei Dialysen	7 Tage	unbestimmt
Nr. 23	2 Tage ⁽²⁾	13 Tage ⁽¹⁾	15 Tage
Nr. 24	1 Tag ⁽²⁾	8 Tage ⁽¹⁾	9 Tage

(Die Fußnote gibt die Reihenfolge der entsprechenden Heparine an)

Tabelle 24: Dauer der Heparintherapie mit UF-Natrium- und LMW-Heparin.

Patienten	Art und Dauer der verabreichten Heparine		
2 Patienten	UF-Natrium-Heparin	LMW-Heparin	Heparin insgesamt
Nr. 2	13 Tage ⁽²⁾	6 Tage ⁽¹⁾	19 Tage
Nr. 22	4 Tage ⁽¹⁾	3 Tage ⁽²⁾	7 Tage

(Die Fußnote gibt die Reihenfolge der entsprechenden Heparine an)

Tabelle 25: Dauer der Heparintherapie mit UF-Calcium- und LMW-Heparin.

Patienten	Art und Dauer der verabreichten Heparine		
3 Patienten	UF-Calcium-Heparin	LMW-Heparin	Heparin insgesamt
Nr. 3	13 Tage ⁽¹⁾	8 Tage ⁽²⁾	21 Tage
Nr. 13	11 Tage ⁽¹⁾	4 Tage ⁽²⁾	15 Tage
Nr. 15	4 Tage ⁽¹⁾ , 3 Tage ⁽³⁾	4 Tage ⁽²⁾	11 Tage

(Die Fußnote gibt die Reihenfolge der entsprechenden Heparine an)

Tabelle 26: Dauer der Heparintherapie mit UF-Natrium-, UF-Calcium- und LMW-Heparin.

Patienten	Art und Dauer der verabreichten Heparine			
	UF-Natrium-Heparin	UF-Calcium-Heparin	LMW-Heparin	Heparin insgesamt
3 Patienten				
Nr. 10	9 Tage ⁽³⁾	10 Tage ⁽¹⁾	2 Tage ⁽²⁾	21 Tage
Nr. 11	2 Tage ⁽³⁾	4 Tage ⁽¹⁾	5 Tage ⁽²⁾	11 Tage
Nr. 25	9 Tage ⁽³⁾	16 Tage ⁽¹⁾	6 Tage ⁽²⁾	31 Tage

(Die Fußnote gibt die Reihenfolge der entsprechenden Heparinabgabe an)

3. 6 Patienten mit Erst- und Reexposition von Heparin

Aufgrund der anamnestischen Angaben handelte es sich bei den 24 HIT-Typ II-Patienten um 5 erstexponierte und um 19 reexponierte Patienten. Bei allen Patienten mit Heparin-Erstexposition und bei 16 der Patienten mit Heparin-Reexposition kam es zu einem Abfall der Thrombozytenzahl um mindestens 50 %.

3. 7 Verlauf der Thrombozytenzahl

Ein Abfall der Thrombozytenzahl unter 50 % des Ausgangswertes während der Heparintherapie wurde bei 21 der 24 Patienten beobachtet. Insgesamt 16 der 21 Patienten mit Abfall der Thrombozytenzahl wiesen thromboembolische Komplikationen auf, bei den übrigen 5 Patienten konnten thromboembolische Komplikationen nicht nachgewiesen werden. Bei 3 Patienten mit einem Heparin-Antikörpernachweis wurden thromboembolische Komplikationen ohne einen Abfall der Thrombozytenzahl beobachtet (Tabelle 27).

Tabelle 27: Abfall der Thrombozytenzahl bei HIT-Typ II-Patienten.

Abfall der Thrombozytenzahl	kein Abfall der Thrombozytenzahl
21 Patienten, davon 16 mit Thromboembolien	3 Patienten mit Thromboembolien

Der Abfall der Thrombozytenzahl unter 50% des Ausgangswertes wurde 1 bis 13 Tage nach Beginn der Heparintherapie beobachtet, im Mittel nach 7 Tagen (Median 8 Tage; Tabelle 28).

Tabelle 28: Zeitdauer bis zum Abfall der Thrombozytenzahl unter 50%.

Abfall der Thrombozytenzahl nach Beginn der Heparintherapie	21 HIT-Typ II-Patienten mit Abfall der Thrombozytenzahl
von-bis	1 bis 13 Tage
Mittelwert	7 Tage
Median	8 Tage

Bei Erstexposition erfolgte der 50%ige Abfall der Thrombozytenzahl nach 7 bis 13 Tagen, im Mittel nach 10 Tagen (Median 9 Tage). Der Abfall der Thrombozytenzahl bei Reexposition war nach 1 bis 13 Tagen nachweisbar, im Mittel und im Median nach 6 Tagen (Tabelle 29, Abb. 3). Bei 3 der reexponierten Patienten mit Heparin-Antikörper und Thromboembolien wurde kein Abfall der Thrombozytenzahl nachgewiesen.

Tabelle 29: Abfall der Thrombozytenzahl nach Heparin-Erst- und Reexposition.

	Heparin-Erstexposition	Heparin-Reexposition
Abfall der Thrombozytenzahl	5 Patienten	16 Patienten
aufgetreten nach	7 bis 13 Tagen	1 bis 13 Tagen
Mittelwert	10 Tage	6 Tage
Median	9 Tage	6 Tage

3. 7. 1 Wiederanstieg der Thrombozytenzahl

Von den 21 HIT-Typ II-Patienten mit einem Abfall der Thrombozytenzahl unter 50% kam es zu einem Wiederanstieg der Thrombozyten bei 14 Patienten. Der Wiederanstieg der Thrombozyten nach Absetzen des Heparins dauerte 3 bis 24 Tage bis zum Erreichen des Ausgangswertes, im Mittel 12 und im Median 6 Tage (Tabelle 30). Bei 7 Patienten stiegen die Thrombozyten nicht mehr bis zum Ausgangswert an. Von diesen 7 Patienten sind 6 Patienten verstorben.

Tabelle 30: Zeit bis zum Wiederanstieg der Thrombozytenzahl nach Absetzen des Heparins.

Zeit bis zum Wiederanstieg der Thrombozytenzahl nach Absetzen des Heparins	14 Patienten mit Wiederanstieg der Thrombozytenzahl
Dauer	3 bis 42 Tage
Mittelwert	12 Tage
Median	6 Tage

Von den 5 Patienten mit Heparin-Erstexposition fand sich bei 3 Patienten kein kompletter Wiederanstieg, 2 dieser Patienten verstarben. Bei den übrigen 2 Patienten stiegen die Thrombozyten innerhalb von 6 bzw. 32 Tagen wieder auf den Ausgangswert an.

Von den 19 Patienten mit Heparin-Reexposition wurde bei 4 Patienten der Ausgangswert nicht mehr erreicht, alle 4 Patienten verstarben. Bei 12 Patienten stiegen die Thrombozyten wieder bis zum Ausgangswert an. Drei dieser Patienten verstarben, wobei 1 Patient (Nr.21) nach Wiederanstieg der Thrombozyten nochmals Heparin (Füllung der Herz-Lungen-Maschine) erhalten hatte (Tabelle 31, Abb. 4).

Tabelle 31: Wiederanstieg der Thrombozytenzahl bei Heparin-Erstexposition und Heparin-Reexposition.

Zeit bis zum Wiederanstieg der Thrombozytenzahl nach Absetzen von Heparin	Heparin-Erstexposition	Heparin-Reexposition
Wiederanstieg der Thrombozytenzahl bei	2 Patienten	12 Patienten
Dauer bis zum Wiederanstieg	6 bis 32 Tage	3 bis 42 Tage
Mittelwert	-	10
Median	-	6

Der zeitliche Verlauf der Thrombozytenwerte bei den Patienten mit Heparin-Erstexposition ist in Abbildung 3, bei den Patienten mit Heparin-Reexposition in Abbildung 4 dargestellt.

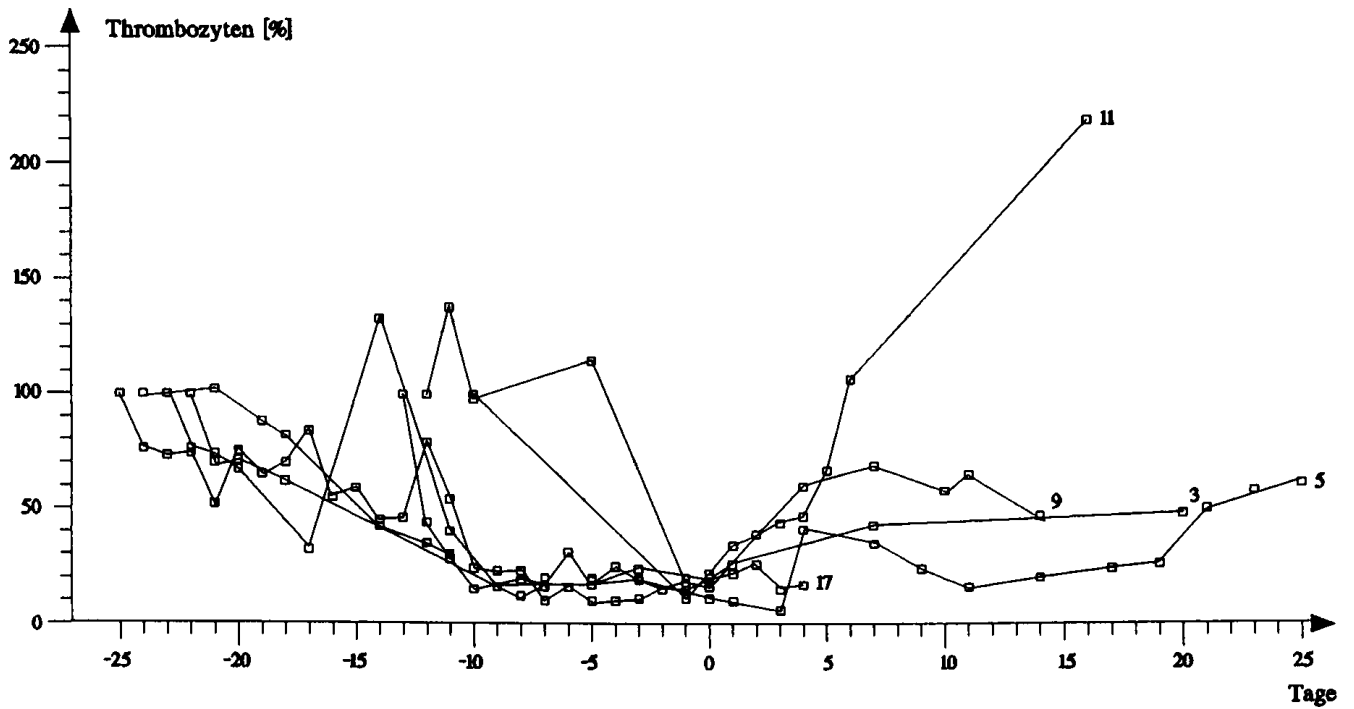


Abbildung 3: zeitlicher Verlauf der Thrombozytenwerte bei Patienten mit Heparin-Erstexposition.

Ordinate: Thrombozyten in Prozent des Ausgangswertes vor Beginn der Heparintherapie.
 Abszisse : Therapiedauer bis zum Absetzen der Heparins (Tag 0) und die Zeit danach.

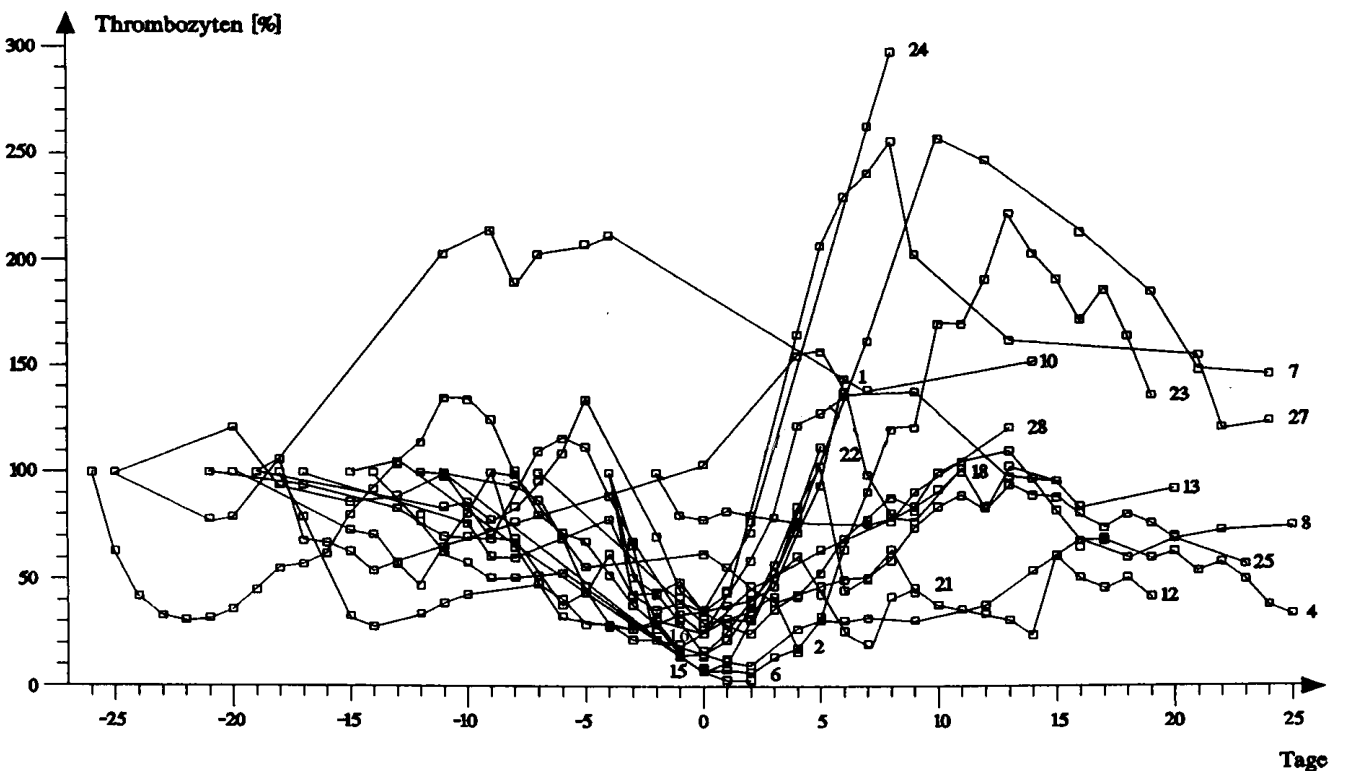


Abbildung 4: zeitlicher Verlauf der Thrombozytenwerte bei Patienten mit Heparin-Reexposition.

Ordinate: Thrombozyten in Prozent des Ausgangswertes vor Beginn der Heparintherapie.
 Abszisse : Therapiedauer bis zum Absetzen der Heparins (Tag 0) und die Zeit danach.

3. 7. 2 Talwert

Die Talwerte, also die niedrigsten gemessenen Thrombozytenwerte, lagen bei den HIT-Typ II-Patienten bei 1 bis 39% der Ausgangswerte, im Mittel und im Median bei 17% (Tabelle 32).

Tabelle 32: Talwerte der Thrombozyten.

Talwert	21 Pat. mit Abfall der Thrombozytenzahl
von-bis	1 bis 39% des Ausgangswertes
Mittelwert	17%
Median	17%

Bei den Patienten mit Erstexposition lagen die Talwerte bei 6 % bis 30 % der Ausgangswerte, im Mittel bei 15 % (Median 11 %). Bei den Patienten mit Reexposition hingegen lagen die Talwerte zwischen 1 % und 57 %, Mittelwert 21 % und Median 18 % (Tabelle 33).

Tabelle 33: Talwerte der Thrombozytenzahl nach Erst- bzw. Reexposition.

Patienten mit Abfall der Thrombozytenzahl	Heparin-Erstexposition	Heparin-Reexposition
	5 Patienten	16 Patienten
Talwert	6 bis 30 %	1 bis 57 %
Mittelwert	15 %	21 %
Median	11 %	18 %

3. 8 Zeitpunkt des Antikörpernachweises

Bei den 24 HIT-Typ II-Patienten war 4 bis 32 Tage nach Beginn der Heparintherapie der Heparin-Antikörpernachweis positiv, im Mittel nach 16 Tagen (Median 15 Tage; Tabelle 34). Allerdings wurde der Heparin-Antikörper Test erst nach gestellter Verdachtsdiagnose durchgeführt, so daß der tatsächliche Zeitpunkt der Serokonversion früher liegen kann.

Tabelle 34: Zeit bis zum Heparin-Antikörpernachweis.

Zeit bis zum Antikörpernachweis nach Beginn der Heparintherapie	24 HIT-Typ II-Patienten
von-bis	4 bis 32 Tage
Mittelwert	16 Tage
Median	15 Tage

Bei den Patienten mit Erstexposition wurde der Heparin-Antikörper 11 bis 27 Tage nach Beginn der Heparintherapie nachgewiesen, im Mittel nach 19 Tagen (Median 22 Tage). Bei den Patienten mit Heparin-Reexposition dauerte es 4 bis 32 Tage, im Mittel und im Median 15 Tage bis zum Antikörpernachweis (Tabelle 35).

Tabelle 35: Zeit bis zum Antikörpernachweis bei Heparin-Erstexposition und Reexposition

Zeit bis zum Antikörpernachweis nach Beginn der Heparintherapie	Heparin-Erstexposition 5 Patienten	Heparin-Reexposition 19 Patienten
von-bis	11 bis 27 Tage	4 bis 32 Tage
Mittelwert	19 Tage	15 Tage
Median	22 Tage	15 Tage

Nach Abfall der Thrombozytenzahl unter 50 % des Ausgangswertes dauerte es bei den 21 HIT-Typ II-Patienten noch 1 bis 16 Tage, im Mittel 8 (Median 6) Tage, bis der Heparin-Antikörper mittels Test nachgewiesen wurde (Tabelle 36).

Tabelle 36: Zeit bis zum Antikörpernachweis nach Abfall der Thrombozytenzahl.

Zeit bis zum Antikörpernachweis nach Abfall der Thrombozytenzahl	21 HIT-Typ II-Patienten
von-bis	1 bis 16 Tage
Mittelwert	8 Tage
Median	6 Tage

Bei Heparin-Erstexponierten wurde der Antikörper 4 bis 14 Tage nach dem Abfall der Thrombozytenzahl nachgewiesen, im Mittel nach 11 Tagen (Median 13 Tage). Der Antikörpernachweis erfolgte bei Reexponierten nach 1 bis 24 Tagen, im Mittel nach 7 Tagen (Median 5 Tage; Tabelle 37).

Tabelle 37: Zeit vom Abfall der Thrombozytenzahl bis zum Antikörpernachweis.

Zeit bis zum Antikörpernachweis nach Abfall der Thrombozytenzahl	Heparin-Erstexposition	Heparin-Reexposition
Patienten mit Abfall der Thrombozytenzahl	5 Patienten	16 Patienten
Antikörpernachweis nach	4 bis 14 Tagen	1 bis 24 Tagen
Mittelwert	11 Tage	7 Tage
Median	13 Tage	5 Tage

3. 9 Kreuzreaktion

Bei allen 24 HIT-Typ II-Patienten war im HIPA-Test eine 100%ige Kreuzreaktivität zwischen den fraktionierten und unfraktionierten Heparinen nachweisbar. Die Testung des Heparinoids Organan[®] ergab bei 4 Patienten (14%) eine positive Kreuzreaktion.

3. 10 Zeitpunkt des Auftretens thromboembolischer Komplikationen

Von den 24 HIT-Typ II-Patienten kam es bei 19 Patienten zu thromboembolischen Komplikationen, die 3 bis 23 Tage (im Mittel 11 Tage; Median 12 Tage) nach Beginn der Heparintherapie auftraten (Tabelle 38).

Tabelle 38: Zeit bis zum Auftreten thromboembolischer Komplikationen

Zeit bis zum Auftreten von Thromboembolien nach Beginn der Heparin-gabe	19 Patienten mit Thromboembolien
von-bis	3 bis 23 Tage
Mittelwert	11 Tage
Median	12 Tage

Bei 4 von 5 erstexponierten Patienten kam es nach 10 bis 15 Tagen (Mittel und Median 12 Tage) zu thromboembolischen Komplikationen, bei 15 von 19 Patienten mit Heparin-Reexposition traten thromboembolische Komplikationen nach 3 bis 23 Tagen (Mittel 10, Median 13 Tage) auf (Tabelle 39).

Tabelle 39: Zeit bis zum Auftreten thromboembolischer Komplikationen bei Heparin-Erstexposition und Heparin-Reexposition.

Zeit bis zum Auftreten von Thromboembolien nach Beginn der Heparin-gabe	Heparin-Erstexposition	Heparin-Reexposition
Patienten mit Thromboembolien	4 Patienten	15 Patienten
von-bis	10 bis 15 Tage	3 bis 23 Tage
Mittelwert	12 Tage	10 Tage
Median	12 Tage	13 Tage

3. 11 Abfall der Thrombozytenzahl als Indikator

Von den 16 Patienten mit einem Abfall der Thrombozytenzahl unter 50% des Ausgangswertes und dem Auftreten thromboembolischer Komplikationen kam es bei 13 Patienten zunächst zu einem Abfall der Thrombozytenzahl und erst 1 bis 9 Tage danach zu thromboembolischen Komplikationen, im Mittel nach 2 und im Median nach 3 Tagen. Bei 2 Patienten (Pat. Nr. 16 und 24) traten der Abfall der Thrombozytenzahl und die thromboembolischen Komplikationen an demselben Tage auf. Nur bei einem der 16 Patienten (Nr. 4) kam es zunächst zu einer thromboembolischen Komplikation und erst 2 Tage später zum Abfall der Thrombozytenzahl. Thromboembolische Komplikationen ohne Abfall der Thrombozytenzahl unter 50% des Ausgangswertes wurden bei 3 Patienten beobachtet. Bei 5 Patienten mit Heparin-Antikörpernachweis kam es zwar zu einem mehr als 50%igen Abfall der Thrombozytenzahl, jedoch nicht zu erkennbaren Komplikationen (Tabelle 40).

Tabelle 40: Zeit zwischen Abfall der Thrombozytenzahl und Auftreten von Thromboembolien.

Zeit zwischen Abfall der Thrombozytenzahl und Thromboembolien	16 HIT-Typ II Pat. mit Abfall der Thrombozytenzahl und Thromboembolien
gleichzeitig	2 Patienten
Abfall 1 Tag vor Thromboembolien	3 Patienten
Abfall 2 Tage vor Thromboembolien	1 Patient
Abfall 3 Tage vor Thromboembolien	8 Patienten
Abfall 9 Tage vor Thromboembolien	1 Patient
Abfall 2 Tage nach Thromboembolien	1 Patient

Bei den Patienten mit Erstexposition dauerte es 0 bis 3 Tage bis zum Auftreten thromboembolischer Komplikationen, im Mittel und Median 2 Tage. Die Komplikationen bei den reexponierten Patienten traten 2 Tage vor bis 9 Tage nach Abfall der Thrombozytenzahl auf, im Mittel nach 2 Tagen (Median 3; Tabelle 41).

Tabelle 41: Zeit zwischen Abfall der Thrombozytenzahl und Auftreten von Thromboembolien bei Heparin-Erstexposition und -Reexposition.

Zeit zwischen Abfall der Thrombozytenzahl und Thromboembolien	Heparin-Erstexposition	Heparin-Reexposition
Patienten mit Abfall der Thrombozytenzahl und Thromboembolien	4 Patienten	12 Patienten
von-bis	0 bis 3 Tage	-2 bis 9 Tage
Mittelwert	2 Tage	2 Tage
Median	2 Tage	3 Tage

Der Nachweis des Heparin-Antikörpers bei den 19 Patienten mit Thromboembolien erfolgte 2 bis 23 Tage nach dem Auftreten thromboembolischer Komplikationen, im Mittel nach 5 Tagen (Median 1). Bei einem Patient (Pat. Nr. 27) wurde der Antikörper bereits 2 Tage vor dem Auftreten der thromboembolischen Komplikation nachgewiesen (Tabelle 42).

Tabelle 42: Zeit zwischen Thromboembolie und Antikörpernachweis.

Zeit zwischen Thromboembolie und Antikörpernachweis	19 HIT-Typ II-Patienten mit Thromboembolien
von-bis	-2 bis 23 Tage
Mittelwert	5 Tage
Median	1 Tag

Die Zeitdauer zwischen dem Auftreten thromboembolischer Komplikationen und dem Antikörpernachweis bei Patienten mit Heparin-Erstexposition und -Reexposition ist in Tabelle 43 zusammengestellt.

Tabelle 43: Zeit zwischen Thromboembolie und Antikörpernachweis bei Heparin-Erstexposition und -Reexposition.

Zeit zwischen Thromboembolie und Antikörpernachweis	Heparin-Erstexposition	Heparin-Reexposition
	4 Patienten	15 Patienten
von-bis	0 bis 12 Tage	-2 bis 23 Tage
Mittelwert	6 Tage	5 Tage
Median	5 Tage	1 Tag

3. 12 Klinik der HIT-Typ II-Patienten

Bei 19 der 24 HIT-Typ II-Patienten wurden thromboembolische Komplikationen festgestellt, während bei 5 Patienten lediglich ein Abfall der Thrombozyten unter 50% des Ausgangswertes ohne klinisch nachweisbare Komplikation beobachtet wurde (Tabelle 44).

Insgesamt 9 der 24 Patienten mit einer symptomatischen HIT-Typ II entwickelten eine Beinvenenthrombose. Bei 8 Patienten wurde eine Lungenembolie diagnostiziert, bei 3 der Patienten ohne phlebographisch nachweisbare Beinvenenthrombose. Insgesamt 3 der Patienten mit Lungenembolie starben. Bei einem Patienten kam es zu einer venösen und arteriellen Thrombose beider Beine. Bei einem weiteren Patienten wurde ein Verschluss der Art. poplitea beobachtet. Ein Patient erlitt eine Bypass-Thrombose wenige Stunden nach einer ACVB-Operation. Bei einem weiteren Patienten wurde ein letaler Hirninfarkt als Komplikation beobachtet. Bei insgesamt 5 Patienten manifestierte sich die HIT-Typ II als schweres Multiorganversagen, an der die Patienten verstarben.

Tabelle 44: Klinik der thromboembolischen Komplikationen bei 19 symptomatischen HIT-Typ II-Patienten

Patienten	Komplikationen	Ausgang
9	Beinvenenthrombose	
8	Lungenembolie	bei 3 Patienten letal
1	venöse u. art. Thrombose beider Beine	
1	Hirninfarkt	letal
1	Nachblutung mit Herz-Kreislaufversagen	letal
1	Verschluss der Art. poplitea	
1	ACVB-Thrombose	
5	Multiorganversagen	bei 5 Patienten letal

3. 13 Klinik der HIT-Typ II-Patienten unter konservativer Therapie

Von den 10 HIT-Typ II-Patienten ohne vorherigen operativen Eingriff entwickelten 4 Patienten ein Multiorganversagen, 2 Patienten eine Beinvenenthrombose, 1 Patient einen Hirninfarkt. Bei einem Patienten wurde ein Verschuß der Art. poplitea festgestellt. Bei 4 Patienten konnten keine thromboembolischen Komplikationen nachgewiesen werden (Tabelle 45).

Tabelle 45: Klinik der thromboembolischen Komplikationen bei HIT-Typ II-Patienten unter konservativer Therapie.

Pat. Nr.	Diagnose	Komplikationen und Ausgang
2	dekomp HI, COPD, D.m.	Multiorganversagen: letal
4	COPD, dekomp. HI, Z.n. HWI, D.m.	Hirninfarkt, Multiorganversagen: letal
5	NHL mit Paraplegie	keine
8	Rhabdomyolyse n. Lovastatin, KHK, Z.n. Infarkt, Z.n. Beinvenenthrombose	keine
12	MELAS-Syndrom, Leberzirrhose, Koma	Multiorganversagen: letal
17	Polytrauma, Asthma bronchiale	Multiorganversagen: letal
18	Staph.aureus-Septikämie, term. NI, HI.	keine
22	Z.n. Herztransplantation, komp. NI, D.m.	keine
23	Z.n. apoplektischem Insult, KHK, D.m.	B-BVT li. Verschuß der Art. poplitea li.
24	Radius-, Rippen-, Calcaneus-Fraktur li., Z.n. Beinvenenthrombose li.	BVT li., bedrohliche Atemnot n. i.v. Heparin-Bolusinjektion

3. 14 Klinik der HIT-Typ II-Patienten unter operativer Therapie

Von den 14 HIT-Typ II-Patienten unter operativer Therapie entwickelten 6 Patienten eine Beinvenenthrombose und 1 Patient eine Becken-Beinvenenthrombose. Bei 5 dieser Patienten war zusätzlich eine Lungenembolie nachweisbar. Drei Patienten entwickelten eine Lungenembolie ohne Nachweis einer Beinvenenthrombose in der Phlebographie, so daß neben einem embolischen Geschehen auch eine lokale Thrombosierung der Lungenstrombahn diskutiert wurde. Je 1 Patient entwickelte eine Bypass-Thrombose, ein Multiorganversagen, einen arteriellen Verschuß beider Beine und eine Nachblutung mit Herz-Kreislaufversagen. Bei einem Patienten konnten thromboembolische Komplikationen nicht nachgewiesen werden (Tabelle 46).

Tabelle 46: Klinische Symptome der HIT-Typ II-Patienten unter operativer Therapie.

Pat. Nr.	Diagnose	OP	Komplikationen und Ausgang
1	KHK, Z.n. Infarkt, D.m.	ACVB	Bypass-Thrombose
3	Coxarthrose li., D.m., Leberzirrhose	Hüft-TEP li.	LAE, Infarktpneumonie
6	Mitralstenose, KHK, D.m., Z.n. Beinvenenthrombose	MKE, ACVB	Multiorganversagen: letal
7	Schenkelhalsfraktur re.	DHS	B-BVT re.
9	Schenkelhalsfraktur li., AVK	DHS	art. Verschuß bd. Beine, LAE: letal
10	Cox-u.Gonarthrose, D.m., Z.n. Unterschenkelvenenthrombose bds.	Hüft-TEP re.	BVT re., klin. LAE
11	Coxarthrose li.	Hüft-TEP	BVT li., fulm. LAE m. Embolektomie
13	Gonarthrose re, Hypertonie, D.m.	Knie-TEP	BVT re.
15	Cox-u. Gonarthrose bds., KHK, HI.	Hüft-TEP li.	Femoralis-BVT li., LAE: letal
16	Schenkelhalsfraktur li., postthromb. Syndrom bds., HI, D.m.	Duokopf- prothese	fulm. LAE m. Embolektomie: letal
21	KHK, AVK, D.m.	ACVB	Nachblutung, HKV: letal
25	Tibiafraktur re., Hypertonie, chron. Bronchitis	Osteosynth.	BVT re., Infarktpneumonie
27	Gonarthrose bds., Hypertonie	Knie-TEP re.	BVT re., Infarktpneumonie
28	Hüftluxation u. Humerusfraktur li.	Osteosynth.	keine

4. DISKUSSION

Die immunologisch bedingte Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT-Typ II) ist eine unerwünschte Arzneimittelwirkung, deren Bedeutung erst in letzter Zeit durch klinische und experimentelle Studien zunehmend erkannt wurde. Die Entwicklung eines Thrombose-Thrombozytopenie-Syndroms ist an die Anwesenheit eines Heparin-Antikörpers gebunden, der gegen Komplexe aus Heparin und Plättchenfaktor 4 gerichtet ist. Heparin kann somit paradoxerweise genau die Komplikationen induzieren, zu deren Prophylaxe es eingesetzt wird.

Während einer Studiendauer von 2 Jahren wurden im Klinikum Gießen insgesamt 72.215 Patienten stationär aufgenommen und 309.547 Tagesdosen Heparin eingesetzt. Bei einer durchschnittlichen Krankenhausverweildauer von 10 Tagen konnte man somit von 30.955 Patienten ausgehen, die therapeutisch oder prophylaktisch mit Heparin behandelt wurden. Davon entwickelten 24 Patienten eine HIT-Typ II. Daraus errechnet sich eine Inzidenz der Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II von 1:1.290, bezogen auf alle Patienten, die Heparin erhalten hatten.

Von den insgesamt 24 Patienten, die eine symptomatische HIT-Typ II entwickelten, verstarben 9 Patienten an dieser Komplikation. Bei 6 der verstorbenen Patienten lagen schwere Grundkrankheiten vor, bei den übrigen 3 Patienten war die Heparin-induzierte Thrombozytopenie jedoch die einzige Todesursache. Das Risiko eines Heparinpatienten, an einer HIT-Typ II zu sterben, lag somit bei 1:3.439.

In der Orthopädischen Klinik wurden in demselben Zeitraum 4.304 Patienten stationär aufgenommen; die durchschnittliche Verweildauer lag bei 13 Tagen. Insgesamt 8 Patienten entwickelten hier eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II. Bei einem Heparinverbrauch von 38.410 Tagesdosen ergibt dies unter der Annahme einer Therapiedauer von 10 Tagen für die 3.841 Heparinpatienten ein HIT-Typ II-Risiko von 1:480. Von den 8 betroffenen Patienten sind 3 Patienten an den Folgen der Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II verstorben; dies entspricht einem Letalitätsrisiko von 1:1.280. Bezieht man die Zahl der HIT-Typ II-Fälle auf die stationären Aufnahmen in der Orthopädie, so errechnete sich ein Erkrankungsrisiko von 1:538 und ein Letalitätsrisiko von 1:1.435.

In der Literatur finden sich stark variierende Angaben zur Inzidenz der HIT-Typ II, und zwar in einem Bereich von 1 bis 30% (29). In prospektiven Studien wird eine Häufigkeit von 1 bis 3% angegeben (18,26,30,31,32,59). Die im Rahmen dieser Nebenwirkungsstudie in Gießen gefundene Inzidenz der HIT-Typ II von 1:500 bis 1:3.000 (0,2 bis 0,03%) liegt somit in einem vergleichsweise niedrigen Bereich. Dies liegt wohl vor allem an den klinisch

asymptomatischen HIT-Typ II-Patienten, die im klinischen Alltag meist nicht, in den prospektiven Studien durch engmaschige Kontrollen der Thrombozyten jedoch sehr viel häufiger erfaßt werden. Auch ist die Definition der HIT-Typ II in den Studien nicht einheitlich; zum Teil genügt allein der Antikörpernachweis zur Diagnose einer HIT-Typ II. In dieser Studie wurde das Vorliegen einer HIT-Typ II angenommen, wenn bei positivem Antikörpernachweis ein Abfall der Thrombozytenzahl unter 50% des Ausgangswertes und/oder eine thromboembolische Komplikation beobachtet wurde.

Für Patienten mit einer symptomatischen HIT-Typ II wird in der Literatur eine Letalität von 20 bis 30% angegeben (29,60). In der hier vorliegenden Studie mit 24 erfaßten Patienten mit symptomatischer HIT-Typ II sind 9 Patienten verstorben, d.h. die Letalität lag mit circa 37% im Bereich der in der Literatur angegebenen Werte.

Das Letalitätsrisiko, bezogen auf alle Heparinpatienten, betrug bei vorwiegender Applikation unfraktionierter Heparine 1:1.300 bis 1:8.000. Bei der Mehrzahl der beobachteten Todesfälle war die HIT-Typ II jedoch lediglich eine Teilursache für den Tod, da diese Patienten schwere Grundkrankheiten aufwiesen. Inwiefern die thromboembolische Komplikation oder die bestehenden Grundkrankheiten ursächlich für den Tod der Patienten waren, konnte nicht sicher ermittelt werden. Bei 3 Patienten war die HIT-Typ II allerdings die alleinige Todesursache, so daß sich auf dieser Basis eine Letalität der symptomatischen HIT-Typ II von etwa 12% ergibt.

In der vorliegenden Studie mit 24 symptomatischen HIT-Typ II-Patienten war in Bezug auf Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Grunderkrankung kein eindeutiger Risikofaktor erkennbar. Auffällig war jedoch, daß ein hoher Prozentsatz der HIT-Typ II-Patienten mit thromboembolischen Komplikationen ein hohes Thromboserisiko aufwiesen, und zwar 13 der 14 Patienten unter operativer Therapie und 4 der 10 Patienten unter konservativer Therapie. Bei den 6 Patienten mit mittelhohem Thromboserisiko konnte bei 4 Patienten keine thromboembolische Komplikation nachgewiesen werden. Bei der relativ kleinen Patientenzahl lassen sich jedoch keine verlässlichen Aussagen über etwaige prognostische Faktoren zur Entwicklung einer symptomatischen HIT-Typ II machen. Die Häufung von thromboembolischen Komplikationen im Rahmen der HIT-Typ II in der Gruppe mit hohem Thromboserisiko ist jedoch auffallend. Die Entwicklung des Heparin-spezifischen Antikörpers muß vorläufig als Risikofaktor für die Entwicklung thromboembolischer Komplikationen angesehen werden. Seine prognostische Bedeutung im Vergleich zu dem allgemeinen Thromboserisiko bezüglich der Entwicklung einer thromboembolischen Komplikation ist noch unklar. Die klinische Situation des Patienten scheint jedoch die Lokalisation thromboembolischer Komplikationen zu beeinflussen. In der Literatur finden

sich Hinweise, daß Patienten mit venöser Schädigung, z.B. im Rahmen einer Operation, häufiger venöse Thrombosen entwickeln. Arterielle Thrombosen im Rahmen einer HIT-Typ II sind vermutlich assoziiert mit operativen Eingriffen im arteriellen System und mit Arteriosklerose (33). Auch in unserem Patientengut wurde bei einem Patienten nach ACVB-Bypass-OP eine Thrombose festgestellt. Von den 9 HIT-Typ II-Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose sind 7 Patienten an der Hüfte bzw. an der unteren Extremität operiert worden, einer der beiden konservativ behandelten Patienten wurde u.a. wegen einer Calcaneus-Fraktur behandelt, der andere wegen einer KHK. Lungenembolien (8 Patienten) konnten ausschließlich bei den operativ behandelten Patienten nachgewiesen werden, bei 3 der Patienten ohne Nachweis einer Thrombose in der Phlebographie. Die Entstehung lokaler Thromben in der Lungenstrombahn im Rahmen einer HIT-Typ II muß deshalb diskutiert werden.

Im Klinikum Gießen wurde in dem Beobachtungszeitraum hauptsächlich unfraktioniertes Heparin zur Thromboseprophylaxe verwendet. Diese Heparine sind nach neuen Erkenntnissen mit einem etwa 3- fach höheren Risiko einer Antikörperbildung in Vergleich zu fraktioniertem Heparin belastet (18). Patienten unter Gabe von fraktioniertem Heparin haben ein geringeres Risiko, Heparin-Antikörper, eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II und/oder thromboembolische Komplikationen zu entwickeln (33,38). Fraktioniertes Heparin ist offenbar weniger immunogen und in geringerem Maße zu einer Aktivierung von Thrombozyten und damit zur Freisetzung von Plättchenfaktor 4 fähig. Außerdem bindet fraktioniertes Heparin weniger gut an Plättchenfaktor 4 als unfraktioniertes Heparin (48).

Bisher wurde über symptomatische HIT-Typ II-Fälle durch fraktioniertes Heparin in der Literatur nur vereinzelt berichtet (59,61). In der vorliegenden Studie findet sich 1 HIT-Typ II Patient, der eine thromboembolische Komplikation unter fraktioniertem Heparin entwickelte. Dieser Patient hatte allerdings einige Tage zuvor unfraktioniertes Heparin erhalten.

Die Art der verabreichten Heparine und die Dauer der Therapie bis zur Diagnose der HIT-Typ II ergibt in der vorliegenden Studie kein klares Bild bezüglich des relativen Risikos der verschiedenen Heparine (unfraktioniertes Natrium- bzw. Calcium-Heparin, fraktioniertes Heparin). Aussagen darüber, ob fraktioniertes Heparin ein niedrigeres Risiko der HIT-Typ II birgt, können aus den vorliegenden Daten nicht gemacht werden, da die Mehrzahl der HIT-Typ II-Patienten zunächst unfraktioniertes Heparin erhalten hatte.

Von den 24 erfaßten HIT-Typ II-Patienten entwickelten 5 Patienten die HIT-Typ II nach Heparin-Erstexposition und 19 nach Heparin-Reexposition. Da jede Heparinexposition mit

dem Risiko einer Antikörperbildung verbunden ist, steigt vermutlich die Wahrscheinlichkeit einer Antikörperbildung mit der Häufigkeit der Exposition. In der Literatur finden sich hierzu jedoch keine Angaben.

Bekannt ist, daß Heparin-Antikörper bei Erstexposition frühestens nach 5 Tagen nachweisbar sind, bei Reexposition aber oft schon innerhalb weniger Stunden (18,29). Da der Heparin-Antikörper innerhalb von 2-3 Monaten nach Absetzen des Heparins verschwindet und die entsprechenden Tests negativ werden, ist ein Antikörper-Screening vor Reexposition nicht möglich (29). In unserem Patientengut wurde der Antikörper im Median 15 Tage (4-32 Tage) nach Beginn der Heparintherapie nachgewiesen, bei den erstexponierten Patienten nach 22 Tagen (11-27 Tage) und bei Reexposition nach 15 Tagen (4-32 Tage). Da die Studie jedoch nicht prospektiv angelegt war, können gültige Aussagen über die Zeitdauer bis zur Antikörperbildung nicht gemacht werden. Bei allen Patienten mußte zunächst auf Grund klinischer Kriterien die Verdachtsdiagnose gestellt werden, bevor der Antikörpersuchtest durchgeführt werden konnte. Auch das Zeitintervall vom Abfall der Thrombozytenzahl bis zum Antikörpernachweis ist zu relativieren, da diese Zeit vor allem von der Aufmerksamkeit der behandelnden Ärzte abhing.

Bei allen 24 HIT-Typ II-Patienten dieser Studie fand sich in Übereinstimmung mit der Literatur eine positive Kreuzreaktion aller untersuchten fraktionierten und unfraktionierten Heparine (62,63). Noch nicht eindeutig geklärt ist, ob eine Kreuzreaktion in vitro auch zu einer Kreuzreaktion in vivo führen muß (62). In der Literatur wird ein Patient mit einer symptomatischen HIT-Typ II (tiefe BVT unter Natrium-Heparin) beschrieben, der nach gestellter Verdachtsdiagnose mit fraktioniertem Heparin über 3 Tage weiter behandelt wurde, ohne daß es zu einem Wiederanstieg der Thrombozyten kam. Erst nach Behandlung mit dem nicht kreuzreagierenden Orgaran[®] kam es innerhalb von 48 Stunden zu einer Normalisierung der Thrombozytenzahlen (64).

Das Risiko einer Kreuzreaktion des Heparin-Antikörpers mit dem Heparinoid Danaparoid (Orgaran[®]) wird in der Literatur mit 10% angegeben (65,66). In unserem Patientenkollektiv fand sich eine Kreuzreaktion bei 4 der 28 Patienten mit Heparin-Antikörper (14%).

Da der Antikörper bei Erstexposition frühestens nach 5 Tagen nachweisbar ist, bei Reexposition jedoch oft innerhalb von wenigen Stunden, sollte auch der Antikörper vermittelte Abfall der Thrombozytenzahl unterschiedlich rasch auftreten. In dieser Studie trat bei den 5 Patienten mit Heparin-Erstexposition der Abfall der Thrombozytenzahl 7-13 Tage (Median 9 Tage), bei den 16 Patienten mit Heparin-Reexposition 1-13 Tage (Median 6 Tage) nach Beginn der Heparintherapie auf. Bei 3 Patienten mit symptomatischer HIT-Typ II war

ein Abfall der Thrombozytenzahl nicht nachweisbar. Somit trat der Abfall der Thrombozytenzahl bei den erstexponierten Patienten tendenziell später auf als bei den reexponierten Patienten. Auffällig war jedoch die große Streubreite in der Zeitdauer bis zum Abfall der Thrombozytenzahl, und zwar vor allem bei den reexponierten Patienten. Möglicherweise haben nicht alle dieser Patienten bei vorherigen Heparin-Gaben bereits den Heparin-Antikörper entwickelt.

Thromboembolische Komplikationen traten bei den 19 HIT-Typ II-Patienten 3 bis 23 Tage nach Beginn der Heparintherapie auf, bei den 4 Patienten mit Erstexposition frühestens nach 10 Tagen, bei den 15 Patienten mit Reexposition frühestens nach 3 Tagen. Der Median war mit 12 bzw. 13 Tagen in beiden Gruppen jedoch nahezu identisch. Aussagen über die Zeitdauer bis zum Eintreten der Komplikationen können wegen der unterschiedlichen Gruppengrößen und auch wegen der Unterschiede in der diagnostischen Qualität nicht gemacht werden.

Die unter der Therapie mit Heparin beobachteten thromboembolischen Komplikationen betrafen die verschiedensten Gefäßprovinzen, und zwar 9 Beinvenenthrombosen, 8 Lungenembolien sowie 4 arterielle Verschlüsse (Beine, ZNS, ACVB). In der Literatur wird diskutiert, daß die Thromboselokalisation durch die Grundkrankheit des Patienten mitbeeinflusst wird. Eine arterielle Thrombose wird beispielsweise häufiger bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen, eine venöse Thrombose häufiger bei postoperativen Patienten bzw. bei Patienten mit hohem Thromboserisiko beschrieben (33,51,52). In dem hier vorliegenden Patientengut wurden in Übereinstimmung mit der Literatur venöse Thrombosen bei 50% der Patienten nach Operationen beobachtet und nur bei 20% der Patienten unter konservativer Therapie.

Bei der HIT-Typ II können die verschiedensten Organsysteme von der Thrombose-manifestation betroffen sein. Am häufigsten findet man Thrombosen im Bereich der tiefen Beinvenen und der Lungenstrombahn. Inwieweit es sich bei pulmonalen Verschlüssen um Embolien oder lokal entstandene Thrombosen handelt, ist bisher nicht geklärt. Auch Verschlüsse zerebraler Venen wurden beschrieben (22,38,60). Arterielle Thrombosen betreffen vor allem die großen Gefäße der Extremitäten, die Koronargefäße, Mesenterialgefäße und Spinalarterien (22,38,60). Auch über Verschlüsse der Nierengefäße, der Hautgefäße sowie über bilaterale Nebenniereninfarkte wurde berichtet (22,66,67).

Das Vollbild eines Thrombose-Thrombozytopenie-Syndroms mit positivem Antikörpernachweis wurde in dieser Studie bei 16 der 24 HIT-Typ II-Patienten (67%) beobachtet. Von den 24 beobachteten HIT-Typ II-Fällen wiesen 5 Patienten einen Abfall der

Thrombozytenzahl unter 50% des Ausgangswertes auf, ohne daß es zu klinisch nachweisbaren thromboembolischen Komplikationen kam. Inwieweit diese Patienten dennoch asymptomatische bzw. klinisch nicht nachweisbare thromboembolische Komplikationen entwickelt hatten, kann nicht beurteilt werden. Bei 3 Patienten mit positivem Antikörpernachweis und Thromboembolien konnte kein Abfall der Thrombozytenzahl beobachtet werden. Die Kontrolle der Thrombozytenzahl ist bei Patienten nach großen Operationen jedoch oft ohne Vorhersagewert, da hier nicht selten mit postoperativen "Reizthrombozytosen" zu rechnen ist und insofern "pseudonormale" Thrombozytenwerte einen vermehrten Verbrauch maskieren.

Eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II wird in der Literatur als Risikofaktor für thromboembolische Komplikationen angesehen (18,33). Bei bis zu 25% der HIT-Typ II-Patienten treten die thromboembolischen Komplikationen jedoch vor dem Abfall der Thrombozytenzahl oder zeitgleich mit dem Abfall auf (68). In manchen Fällen war trotz ausgeprägter Gefäßverschlüsse und positivem Heparin-Antikörpernachweis ein Abfall der Thrombozytenzahl nicht nachweisbar (69,70). In dem hier untersuchten Patientengut trat der Abfall der Thrombozyten im Durchschnitt 2 Tage vor dem Eintritt klinischer Komplikationen auf, 3 der 24 Patienten (12%) entwickelten jedoch auch ohne einen Abfall der Thrombozytenzahl thromboembolische Komplikationen. Auch in der Literatur wurden HIT-Typ II-Fälle mit thromboembolischen Komplikationen trotz normaler Thrombozytenzahlen beschrieben (70). Normale Thrombozytenzahlen sind demzufolge kein sicheres Ausschlußkriterium einer HIT-Typ II. Derzeit wird zur Verhütung einer symptomatischen HIT-Typ II das regelmäßige Monitoring der Thrombozyten (alle 1 bis 3 Tage) und künftig wohl auch die Bestimmung des Heparin-Antikörpers empfohlen. Die präzise klinische Beobachtung des Patienten auf eventuelle thromboembolische Komplikationen kann dadurch jedoch nicht ersetzt werden. Aus Sicherheitsgründen sollte deshalb bei jedem Patienten mit Entwicklung oder Verschlimmerung einer Thrombose unter Heparin bei positivem Antikörpernachweis die Antikoagulation auf Hirudin, bei fehlender Kreuzreaktion auf das deutlich weniger teure Orgaran[®] umgesetzt werden.

Von den 24 HIT-Typ II-Patienten wiesen 21 Patienten einen Abfall der Thrombozyten um mehr als 50% auf. Die Talwerte lagen bei allen diesen Patienten unter 100.000 / μ l. In dem Patientengut dieser Studie stieg die Letalität mit dem Ausmaß des Abfalls der Thrombozyten. Bei 9 Patienten dieser Studie fielen die Thrombozytenzahlen auf Werte unter 30.000/ μ l ab, 5 dieser Patienten starben.

Bei 5 Patienten manifestierte sich die HIT-Typ II in Form eines Multiorganversagens. Laborchemisch fand sich eine ausgeprägte Thrombozytopenie, so daß die Ausbildung

plättchenreicher Thromben in der Mikrozirkulation angenommen wurde. Andere Ursachen , wie z.B. eine Verbrauchskoagulopathie im Rahmen einer Sepsis oder andere Formen eines systemic-inflammatory-response Syndroms (SIRS) waren weniger wahrscheinlich. In der Literatur wird übereinstimmend hierzu eine begleitende disseminierte intravasale Gerinnung vor allem bei Patienten mit Abfall der Thrombozyten unter 20.000/ μ l beschrieben, meist in Verbindung mit einem Multiorganversagen (62,66).

Nach Absetzen des Heparins kommt es in der Regel innerhalb weniger Tage zu einem Wiederanstieg der Thrombozyten. Ein rasche Wiederanstieg der Thrombozyten wird in der Literatur als prognostisch günstig bewertet (65). In dieser Studie stiegen bei 7 Patienten die Thrombozyten nicht oder nur sehr verzögert wieder an, und 6 dieser Patienten starben.

Grundsätzlich sollten Patienten, die unter Heparin eine venöse und/oder arterielle Thrombose in irgendeiner Gefäßprovinz entwickeln, auf einen Abfall der Thrombozytenzahl und das Vorliegen des Heparin-Antikörpers untersucht werden . Bis zum Ausschluß einer HIT-Typ II sollte die Gabe von fraktioniertem oder unfraktioniertem Heparin ausgesetzt werden. Zur Überbrückung kann hier Hirudin oder das Heparinoid Orgaran[®] gegeben werden, letzteres allerdings mit dem Risiko einer positiven Kreuzreaktion von circa 10% (65).

Die Entwicklung künftiger Heparine geht wahrscheinlich in Richtung kurzkettiger desulfatierter Polyanionen, wie sie bereits in Form des Danaparoids (Orgaran[®]) in Ansätzen vorliegt. Alternativ dazu kommt Hirudin in Betracht, dessen Anwendung jedoch durch sehr hohe Kosten belastet ist.

Die Inzidenz der Bildung von Heparin-Antikörpern wurde in einer noch nicht veröffentlichten prospektiven Studie mit 500 Heparinpatienten in der Unfallchirurgie und der Orthopädie des Klinikums der Justus-Liebig Universität Gießen gezielt untersucht. Die Patienten erhielten vorwiegend unfraktioniertes Heparin zur Prophylaxe. Von diesen Patienten entwickelten 20% den Heparin-Antikörper. Zu klinischen Komplikationen in Form von Beinvenenthrombosen kam es bei 3 Patienten, während ein weiterer Patient eine tödliche Lungenembolie ohne vorherige Thrombozytopenie entwickelte. Etwa 20% der Patienten mit unfraktioniertem Heparin entwickeln somit den Heparin-Antikörper, allerdings sind weniger als 1% der Patienten durch die Entwicklung klinischer Symptome in Form eines Thrombose-Thrombozytopenie-Syndroms bedroht.

Als weitere Indikatoren für das Vorliegen einer HIT-Typ II wird eine ungenügende Verlängerung der aPTT trotz Verabreichung hoher Heparindosen betrachtet, ferner die Ausbildung schmerzhafter Infiltrationen an den s. c. Injektionsstellen (71). Bei i. v. Bolusgaben

wird eine akute lebensbedrohliche systemische Reaktion, ähnlich einer febrilen Transfusionsreaktion, als Hinweis auf eine HIT-Typ II diskutiert (72). Auch in der vorliegenden Studie konnte bei einer Patientin ein dramatisches Atemnotsyndrom unmittelbar nach Injektion eines Heparin-Bolus beobachtet werden (DD: akute Thrombose in der Lungenstrombahn?).

Weitere Faktoren, die zur Entwicklung einer symptomatischen HIT-Typ II bei Patienten mit positivem Heparin-Antikörpernachweis beitragen, werden derzeit untersucht. Vor allem eine Resistenz des aktivierten Protein C (aPC) wird als Risikofaktor diskutiert (73).

Auch ein spezifischer Fc-II Rezeptor Subtyp der Thrombozyten und damit eine unterschiedliche Reaktivität der Plättchen auf den Heparin-Antikörper wird als Risikofaktor diskutiert und soll bei manchen Heparin-Antikörper Trägern zur Entwicklung thromboembolischer Komplikationen geführt haben (49,50,51).

Bei dem heutigen Kenntnisstand muß die Entwicklung eines Heparin-Antikörpers als Risikofaktor thromboembolischer Komplikationen angesehen werden, vor allem dann, wenn es zu einer Thrombozytopenie kommt (18,33). Bei Patienten mit Heparin-Antikörpernachweis, aber ohne Thrombozytopenie, soll das Thromboserisiko nach Meinung einiger Autoren nicht wesentlich erhöht sein (18). In einer neueren prospektiven Studie wurde die HIT-Typ II mit einem Eisberg verglichen: von den etwa 30% der Patienten, die unter Heparintherapie Heparin-Antikörper bilden, entwickelt ein Drittel der Patienten eine Thrombozytopenie und von diesen wiederum nur einer kleiner Teil thromboembolische Komplikationen (33). Dem steht jedoch entgegen, daß bei etwa 25% der HIT-Typ II-Patienten thromboembolische Komplikationen trotz normaler Thrombozytenzahlen beobachtet wurden (68). Auch in dem von uns untersuchten Patientengut entwickelten 3 der 24 Patienten (12%) thromboembolische Komplikationen ohne einen Abfall der Thrombozytenzahl.

Angesichts des hohen Letalitätsrisikos der Heparintherapie muß die Indikation zur Heparin-Prophylaxe neu überdacht werden. Bei Patientem mit niedrigem Thromboserisiko sollten anstelle des Heparins vermehrt physikalische Maßnahmen eingesetzt werden, z.B. Kompressionsstrümpfe, Hochlagern der Beine, gezielter Einsatz der Muskelpumpe sowie die Frühmobilisation.

In Deutschland werden derzeit jährlich 90 Millionen Tagesdosen Heparin verwendet (Mitteilung der Fa. Sandoz, Basel). Bei Annahme einer Prophylaxedauer von 10 Tagen ist somit von 9 Millionen Heparinpatienten auszugehen. Bei einem Letalitätsrisiko von 1:1.300 bis 1:8.000 muß demnach mit 1.000 bis 7.000 Todesfällen pro Jahr gerechnet werden, die durch die HIT-Typ II bedingt sind. Die meisten dieser Heparin-bedingten Todesfälle werden

jedoch wegen des paradoxen Charakters der HIT-Typ II nicht diagnostiziert bzw. als Versagen der erwünschten antithrombotischen Wirkung fehlinterpretiert.

Der derzeitige Kenntnisstand zur Inzidenz der HIT-Typ II ist nicht befriedigend. Die jetzt vorgelegten Daten müssen durch kontrollierte prospektive Studien mit regelmäßiger Kontrolle von Klinik, Thrombozytenzahl und Heparin-Antikörper weiter überprüft werden. In diesen Studien ist der Stellenwert der fraktionierten Heparine im Vergleich zu den unfraktionierten Heparinen zu untersuchen. Auch eine genauere Kenntnis zusätzlicher Risikofaktoren, die zu thromboembolischen Komplikationen bei Heparin-Antikörperträgern führen, ist dringend erforderlich.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Im Klinikum Gießen wurden über einen Zeitraum von zwei Jahren alle diagnostizierten Fälle einer symptomatischen Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT-Typ II) erfaßt. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Kenntnisse zur Klinik und Häufigkeit der HIT-Typ II zu vertiefen. Außerdem sollten die HIT-Typ II-Patienten auf das Vorliegen besonderer Risikofaktoren hin untersucht werden.

Bei 72.215 stationären Aufnahmen in der Zeit vom 1. 11. 1992 bis zum 31. 10. 1994 ergibt sich bei 24 gesicherten Fällen einer symptomatischen HIT-Typ II eine Inzidenz von etwa 1 : 3000. Bei einem Heparinverbrauch in dieser Zeit von 309.547 Tagesdosen kann bei einer durchschnittlichen Krankenhausverweildauer von 10 Tagen von etwa 31.000 Patienten ausgegangen werden, die Heparin erhielten. Daraus errechnet sich eine Inzidenz der HIT-Typ II unter den Heparinpatienten von etwa 1:1.300. In der Orthopädischen Klinik wurden 8 Patienten mit einer HIT-Typ II diagnostiziert. Bei 4304 Aufnahmen in dieser Klinik ergibt sich eine HIT-Typ II-Inzidenz von etwa 1:500. Bezieht man die 8 HIT-Typ II-Fälle auf den Heparinverbrauch der Orthopädischen Klinik (38.410 Tagesdosen, also etwa 3.841 Patienten, die 10 Tage Heparin erhielten), ergibt sich ebenfalls eine Inzidenz von etwa 1:500. Von den 24 Patienten mit HIT-Typ II sind 9 verstorben, 3 davon in der Orthopädie. Für das gesamte Klinikum lag somit, bezogen auf den Heparinverbrauch, das Letalitätsrisiko bei etwa 1:3.400, in der Orthopädie bei 1:1.300.

Von den 24 symptomatischen HIT-Typ II-Patienten entwickelten 5 der Patienten ohne klinisch nachweisbare Thrombose einen Abfall der Thrombozyten unter 50% des Ausgangswertes. Bei 19 der Patienten kam es jedoch zu thromboembolischen Komplikationen:

9 Beinvenenthrombosen, 8 Lungenembolien, davon 3 mit letalem Ausgang, 1 arteriell-venöse Thrombose beider Beine, 1 Hirninfarkt, 1 ACVB-Thrombose sowie 5 Patienten mit einem Multiorganversagen. Die Mehrzahl der HIT-Typ II-Patienten (84%) wies ein hohes Thromboserisiko auf.

Neun der 24 Patienten mit einer HIT-Typ II sind verstorben, davon 3 Patienten ohne Vorliegen einer schweren Grundkrankheit. Die übrigen 6 verstorbenen Patienten wiesen so schwere Grundkrankheiten auf, daß man die HIT-Typ II nicht als alleinige Todesursache betrachten kann.

Aus den jetzt vorliegenden Daten ergibt sich für die Thromboseprophylaxe mit Heparin ein Thrombose-Thrombozytopenie-Risiko von 1:500 bis 1:3.000. Das Risiko, an einer HIT-Typ II zu sterben, liegt bei 1:1.300 bis 1:8.000.

LITERATUR

- (1) J. HARENBERG, R. MALSCH
Vergleichbarkeit und Unterschiede niedermolekularer Heparine.
Ellipse 11: Heft Nr.2, Dezember (1994)
- (2) E. GLUSA, E. WENZEL, W. FORTH, W. RUMMEL
Antikoagulantien, Aggregationshemmer, Fibrinolytika, Hemmstoffe der Fibrinolyse und
Hämostyptika. In:
W. FORTH, D. HENSCHLER, W. RUMMEL, K. STARKE (Hrsg.)
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie für Studenten der Medizin,
Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie, Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker.
Spektrum, Akad. Verlag., Heidelberg, Berlin, Oxford, 7. Auflage, 473-485 (1996)
- (3) E. SCHWEITZER
Die neue Deklaration niedermolekularer Heparine im DAB 10/Ph.Eur.
Krankenhauspharmazie 18: 7-10 (1997)
- (4) E. HOLMER, K. KURACHI, G. SÖDERSTRÖM
The molecular weight dependence of the rate-enhancing effect of heparin on the inhibition of
thrombin, factor Xa, factor IXa, factor XIIa and kallikrein by antithrombin.
Biochem. J. 193: 395-400 (1981)
- (5) R. A. REILLY Goodman and Gilman
Anticoagulant, antithrombotic, and thrombolytic drugs. In:
A. GOOGMAN GILMAN, L. S. GOODMAN, A. GILMAN (Hrsg.)
The pharmacological Basis of Therapeutics
Macmillan Publishing Co. Inc., New York, 6. Auflage, 1347-1366 (1980)
- (6) H. WELLHÖHNER
Pharmakologische Wirkungen auf die Blutgerinnung und Fibrinolyse. In:
H. WELLHÖHNER (Hrsg.)
Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie.
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 4. Auflage, 104-114 (1988)
- (7) H. BREDDIN
Blutungen und Thrombosen. In:
K. H. RAHN (Hrsg.)
Erkrankungen durch Arzneimittel. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York,
3. Auflage, 310-314 (1984)
- (8) J. HARENBERG, G. STEHLE, J. AUGUSTIN, R. ZIMMERMANN
Comparative human pharmacology of low molecular weight heparins.
Semin. Thromb. Hemostas. 15: 414-423 (1989)
- (9) D. BERGQUIST
Low molecular weight heparins.
J. Int. Med. 240: 63-72 (1996)

- (10) J. HARENBERG, CH. GIESE, CE. DEMPFLER, G. STEHLE, DL. HEENLE
Biological activity and safety of the subcutaneous administration of high doses of low molecular weight heparin for 8 days in human volunteers.
Thromb. Haemost. 61: 357-362 (1989)
- (11) H. REUTER
Antikoagulantien. In:
C. ESTLER (Hrsg.)
Pharmakologie und Toxikologie: Lehrbuch für Mediziner, Veterinärmediziner, Pharmazeuten und Naturwissenschaftler.
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 4. Auflage, 335-342 (1995)
- (12) M. KOOPMAN, P. PRANDONI, F. PIOVELLA, P. OCKELFORD
Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home.
N. Engl. J. Med. 334: 682-687 (1996)
- (13) J. HARENBERG, CH. GIESE, A. KNÖDLER, R. ZIMMERMANN
Comparative study on a new one-stage clotting assay for heparin and its low molecular weight derivatives.
Haemostasis 19: 13-20 (1989)
- (14) LIQUEMIN[®] N 25.000 Injektionslösung
Gebrauchsinformation der Fa. Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen.
Stand: Juli 1995
- (15) M. MONREAL, E. LAFOZ, A. OLIVE, L. DELRIO, C. VEDIA
Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindication to coumarin
Thromb. Haemost.: 71: 7-11 (1994)
- (16) A. LEIZOROVIC, G. SIMONNEAU, H. DECOUSUS, J. P. BOISSEL
Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis.
BMJ 309: 299-304 (1994)
- (17) J. HARENBERG, P. ROEBRUCK, D. L. HEENE, and the HESIM GROUP
Subcutaneous low molecular weight heparin (LMW) against unfractionated (UF) heparin for prophylaxis of thromboembolism in medical patients.
Ann. Hematol. 68: 51 (1994)
- (18) T. E. WARKENTIN, M. N. LEVINE, J. HIRSH, P. HORSEWOOD, R. S. ROBERTS, M. GENT, J. G. KELTON
Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin.
N. Engl. J. Med. 332 : 1330-1335 (1995)
- (19) CLEXANE[®] 40
Gebrauchsinformation der Fa. Rhône-Poulenc , Köln. Stand: 1995

- (20) J. HARENBERG, B. WÜRZNER, R. ZIMMERMANN, G. SCHETTLER
Bioavailability and antagonization of the low-molecular weight heparin CY 216 in man.
Thromb. Res. 44: 549-555 (1986)
- (21) S. MASSONET-CASTEL, E. PELISSIER, L. BARA, E. TERRIER, B. ABRY, P. GUIBOURT, J. SWANSON, B. JAULMES, A. CARPENTIER, M. SAMAMA
Partial reversal of low-molecular-weight heparin (PK 10169) anti-Xa activity by protamine sulfate: in vitro and in vivo study during cardiac surgery with extracorporeal circulation.
Haemostasis 16: 139-145 (1986)
- (22) A. GREINACHER, C. MUELLER-ECKHARDT
Diagnostik der Heparin-assoziierten Thrombozytopenie.
Dtsch. med. Wschr. 116: 1479-1482 (1991)
- (23) A. GREINACHER, B. PÖTZSCH, J. AMIRAL, V. DUMMEL, A. EICHNER, C. MUELLER-ECKHARDT
Heparin-associated thrombocytopenia: isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4-heparin complex as the major antigen.
Thromb. Haemost. 71: 247-251 (1994)
- (24) E. W. SALZMAN, R. D. ROSENBERG, M. H. SMITH, J. N. LINDON, L. FARREAU
Effect of heparin and heparin fractions on platelet aggregation.
J. Clin. Invest. 65: 64-73 (1980)
- (25) A. GREINACHER, C. MUELLER-ECKHARDT, H. STÜRZ, U. HARLAND, J. SMEETS, H. BREITHAUPT
Inzidenz der Heparin-induzierten Thrombozytopenie.
(in Vorbereitung)
- (26) B. H. CHONG, M. C. BERNDT
Heparin-induced thrombocytopenia.
Blood 58: 53-57 (1989)
- (27) B. H. CHONG, C. S. GRACE, M. C. ROZENBERG
Heparin-induced thrombocytopenia. Effect of heparin platelet antibody on platelets.
Brit. J. Haematol. 49: 531-540 (1981)
- (28) D. J. CHRISTIE, P. C. MULLEN, R. H. ASTER
Fab-mediated binding of drug-dependent antibodies to platelets in quinidine and quinine-induced thrombocytopenia.
J. Clin. Invest. 75: 310-314 (1985)
- (29) D. J. KING, J. G. KELTON
Heparin associated thrombocytopenia.
Ann. intern. Med. 100: 535-540 (1984)
- (30) W. R. BELL, P. A. TOMASULA, B. M. ALVING, T. P. DUFFY
Thrombocytopenia occurring during the administration of heparin. A prospective study in 52 patients.
Ann. intern. Med. 85: 155-160 (1976)

- (31) A. GREINACHER, J. AMIRAL, V. DUMMEL, A. M. VISSAC, V. KIEFEL, C. MUELLER-ECKHARDT
Laboratory diagnosis of heparin-associated thrombocytopenia: comparison of platelet aggregation test, heparin-induced platelet activation (HIPA) test, and PF4/heparin ELISA. *Transfusion* 34: 381-385 (1994)
- (32) J. G. KELTON
Heparin-induced thrombocytopenia. *Haemostasis*:173-186 (1986)
- (33) J. G. KELTON, T. E. WARKENTIN
Heparin-induced thrombocytopenia: what the serologists have taught us. *J. Lab. Clin. Med.* 128: 346-348 (1996)
- (34) H. BREITHAUPT
(Text in Vorbereitung)
- (35) T. E. WARKENTIN, J. G. KELTON
Heparin-induced thrombocytopenia. *Prog. Hemost. Thromb.* 10: 1-34 (1991)
- (36) B. H. CHONG
Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Rev.* 2: 108-114 (1988)
- (37) J. G. KELTON, D. SHERIDAN, A. SANTOS, J. SMITH, K. STEEVES, C. SMITH, C. BROWN, W. G. MURPHY
Heparin-induced thrombocytopenia: laboratory studies. *Blood* 72: 925-930 (1988)
- (38) R. H. Aster
Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 332: 1374-1376 (1995)
- (39) K. R. McCRAE, S. J. SHATTIL, D. B. CINES
Platelet activation induces increased Fc gamma receptor expression. *J. Immunol.* 144: 3920-3927 (1990)
- (40) R. RYO, R. T. PROFFITT, M. E. POGER, R. O'BEAR, T. F. DEUEL
Platelet factor 4 antigen in megakaryocytes. *Thromb. Res.* 17: 645-652 (1980)
- (41) G. P. VISENTIN, S. E. FORD, J. P. SCOTT, R. H. ASTER
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.* 93: 81-88 (1994)
- (42) J. DAWES, C. W. PUMPHREY, K. M. McLAREN, C. V. PROWSE, D. S. PEPPER
The in vivo release of human platelet factor 4 by heparin. *Thromb. Res.* 27: 65-76 (1982)

- (43) A. K. RAO, S. NIEWIAROWSKI, P. JAMES, J. C. HOLT, M. HARRIS, B. ELFENBEIN, C. BASTL
Effect of heparin on the in vivo release and clearance of human platelet factor 4.
Blood 61: 1208-1214 (1983)
- (44) J. R. O'BRIEN, M. D. ETHERINGTON, M. PASHLEY
Intra-platelet platelet factor 4 (IP PF4) and the heparin-mobilizable pool of PF4 in health and atherosclerosis.
Thromb. Haemost. 51: 354-357 (1984)
- (45) J. G. KELTON, J. W. SMITH, T. E. WARKENTIN, C. P. M. HAYWARD, G. A. DENOMME, P. HORSEWOOD
Immunoglobulin G from patients with heparin-induced thrombocytopenia binds to a complex of heparin and platelet factor 4.
Blood 83: 3232-3239 (1994)
- (46) J. AMIRAL, F. BRIDEY, M. WOLF
Antibodies to macromolecular platelet factor 4-heparin complexes in heparin-induced thrombocytopenia: a study of 44 cases.
Thromb. Haemost. 73: 21-28 (1995)
- (47) J. HIRSH, M. N. LEVINE
Low molecular weight heparin.
Blood 79: 1-17 (1992)
- (48) M. A. BARRADAS, D. P. MIKHAILIDIS, O. EPEMOLU, J. Y. JEREMY, V. FONSECA, P. DANDONA
Comparison of the platelet pro-aggregatory effect of conventional unfractionated heparins and a low molecular weight heparin fraction (CY222).
Brit. J. Haematol 67: 451-457 (1987)
- (49) B. H. CHONG, R. L. PILGRIM, M. A. COOLEY, C. N. CHESTERMAN
Increased expression of platelet IgG Fc receptors in immune heparin-induced thrombocytopenia.
Blood 81: 988-993 (1993)
- (50) B. H. CHONG, J. BURGESS, F. ISMAIL
The clinical usefulness of the platelet aggregation test for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia.
Thromb. Haemost. 69: 344-350 (1993)
- (51) C. E. ISENHART, J. T. BRANDT
Platelet aggregation studies for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia.
Am. J. Clin. Path. 99: 324-330 (1993)
- (52) L. K. BOSHKOV, T. E. WARKENTIN, C. P. M. HAYWARD, M. ANDREW, J. G. KELTON
Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis: clinical and laboratory studies.
Brit. J. Haematol. 84: 322-328 (1993)

- (53) A. GREINACHER, J. AMIRAL, V. DUMMEL, A. VISSAC, V. KIEFEL, C. MUELLER-ECKHARDT
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 34: 381-385 (1994)
- (54) J. G. KELTON, D. SHERIDAN, H. BRAIN, P. J. POWERS, A. G. TURPIE
Clinical usefulness of testing for a heparin-dependent platelet-aggregation factor in patients with suspected heparin-associated thrombocytopenia.
J. Lab. clin. Med. 103: 606-612 (1984)
- (55) U. N. RIEDE
Störungen des Stoffwechsels. In:
U. N. RIEDE, H. E. SCHAEFER, H. WEHNER (Hrsg.)
Allgemeine und spezielle Pathologie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 2. Auflage: 81-128 (1989)
- (56) W. H. GEERTS, K. I. CODE, R. M. JAY, E. CHEN, J. P. SZALAI
A prospective study of venous thromboembolism after major trauma.
N. Engl. J. Med. 331: 1629-1641 (1994)
- (57) K. KOPPENHAGEN, R. HÄRING
Aktuelle Aspekte zur stationären und ambulanten Thromboembolie-Prophylaxe.
Beilage zu den Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Heft 3 (1995)
- (58) ANONYMUS
Thromboembolie-Prophylaxe: auch bei niedrigem Risiko heparinisieren?
Arznei-Telegramm 6: 51-53 (1994)
- (59) T. E. WARKENTIN, J. G. KELTON
Heparin-induced thrombocytopenia. In:
B. S. COLLER (Hrsg.)
Progress in Hemostasis and Thrombosis.
Saunders, Philadelphia. 1-34 (1991)
- (60) N. SCHEFFOLD, A. GREINACHER, J. CYRAN
Intrakardiale Thrombenbildung bei Heparin-assoziiertes Thrombozytopenie Typ II.
Dtsch. med. Wschr. 120: 519-522 (1995)
- (61) E. de RAUCOURT, C. VINSONNEAU, K. JUVIN, AM. FISCHER, G. MEYER
Heparin-induced thrombocytopenia with thrombotic complications during prophylactic treatment with low-molecular-weight heparin.
Blood Coagulation & Fibrinolysis 7(8): 786-788 (1996)
- (62) A. GREINACHER, I. MICHELS, V. KIEFEL, C. MUELLER-ECKHARDT
A rapid and sensitive test for diagnosing heparin-associated thrombocytopenia.
Thromb. Haemost. 66: 734-736 (1991)

- (63) A. GREINACHER, I. MICHELS, C. MUELLER-ECKHARDT
Heparin-associated thrombocytopenia: the antibody is not heparin specific.
Thromb. Haemost. 67: 545-549 (1992)
- (64) M. MUHN, L. CLAEY, I. HUK, R. KOPPENSTEINER, P. KYRLE, E. MINAR, A. STÜMPFLEN, H. EHRINGER, P. POLTERAUER
Thromboembolic complications in a patient with heparin-induced thrombocytopenia (HIT) showing cross-reactivity to all low molecular weight heparin - treatment with Org 10172 (Lomoparan).
Wien. Klin. Wochenschr. 109: 128-131 (1997)
- (65) H. N. MAGNANI
Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): an overview of 230 patients treated with Orgaran (Org 10172).
Thromb.Haemost. 70: 554-561 (1993)
- (66) T. E. WARKENTIN, B. C. CHONG, A. GREINACHER
Thrombocytopenia and/or thrombosis caused by heparin.
Am. J. Med. Sci. 305 :208-215 (1993)
- (67) T. E. WARKENTIN, J. G. KELTON
Heparin-induced thrombocytopenia.
Ann. Rev. Med. 40: 31-44 (1989)
- (68) A. GREINACHER, A. EICHNER, U. BUDDE, C. MUELLER-ECKHARDT
Ann. Hematol. 70: 1-221 (1995)
- (69) V. HACH-WUNDERLE, K. KAINER, B. KRUG, G. MÜLLER-BERGHAUS, B. PÖTZSCH
Heparin-associated thrombosis despite normal platelet counts.
Lancet 344: 469-470 (1994)
- (70) I. BUX-GEWEHR, E. HELMLING, UT. SEYFERT
Hyperkoagulabilität infolge Heparin-assoziiertes Thrombozytopenie Typ II.
Zeitschrift für Kardiologie 85(9): 656-660 (1996)
- (71) T. E. WARKENTIN
Heparin-induced skin lesions.
Brit. J. Haematol. 92: 494-497 (1996)
- (72) T. E. WARKENTIN, R. L. SOUTAR, A. PANJU, J. S. GINSBERG
Acute systemic reactions to intravenous bolus heparin therapy: characterization and relationship to heparin-induced thrombocytopenia.
Blood 80: 160a (1992)
- (73) A. GREINACHER
Heparin-induzierte Thrombozytopenie. In:
V. HACH-WUNDERLE, S. HAAS (Hrsg.)
Thromboembolie-Prophylaxe in der Inneren und operativen Medizin.
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 93-100 (1997)

Patient 1: L. B. 73 J w 51 kg 168 cm

Klinik : Herzchirurgie Gießen 23. 11. - 04. 12. 1992

Diagnosen : koronare Herzkrankheit, Dreifäßerkrankung
Z. n. Vorderwandinfarkt und Re-Infarkt 1985
Linksherzinsuffizienz
instabile Angina pectoris
Diabetes mellitus

Operation : ACVB-4fach- u. Mammaria-Bypass 24. 11. 1992
Re-Op wg. zunehmender myokardialer Insuff. u. CK-Anstieg 27. 11. 1992
Thrombektomie eines Venengrafts mit Fogarty-Katheter
(kein Anschluß an HLM, Antikoagulation mit Orgaran®)

Heparin : Na - Heparin (Füllung HLM) 15000 E 24. 11.
Na - Heparin i. v. 12000 E / 24 h 24. 11. - 26. 11.
Ca - Heparin s. c. 5000 E 27. 11.
desulf. Heparin i. v. 4500 - 7200 E / 24 h 27. 11. - 04. 12.

Datum :

	23.11.	24.11.	25.11.	26.11.	27.11.	28.11.	29.11.	30.11.	1.12.	2.12.	3.12.
Thromb.(x1000/ μ l):	107	61	56	50	34	46	38	43	62	107	154
		63	54	43	33	53	46	44	78	95	
		53	41	36	39	36	46	54	72		
		43	43	30	42	37		51	98		
			41	121		36		56			
				33		36					

Cumarine : Phenprocoumon nach Plan ab 03. 12.

Serologie : Heparin-Antikörpernachweis 27. 11.
keine Kreuzreaktion mit desulfatiertem Heparin (Orgaran®)

Komplikationen : Bypass-Thrombose 27. 11.

Patient 2 : W. D. 71 J m 63 kg 167 cm

Klinik : Medizinische Klinik Gießen, Intensivstation 06. 02. - 23. 02. 1993

Diagnosen : Herzinsuffizienz Stad. IV
koronare Herzkrankheit
Vorhofflimmern
chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung
Leberzirrhose
Diabetes mellitus, insulinpflichtig
Hyperlipidämie
Narbenbruch n. Nephrektomie wg. Kriegsschußverletzung
Niereninsuffizienz (Kreatinin 2,6 mg %)

Operation : Perikardfensterung n. rechtsventrikulärer Verletzung bei Drainage eines massiven Perikardergusses (kein Anschluß an HLM) 12. 02. 1993
Rethorakotomie wg. Nachblutung (1500 ml Blutverlust in 3 h) 12. 02. 1993

Heparin : LMW - Heparin s. c. 1 x 18 mg 01. 02. - 06. 02.
Na - Heparin i. v. 5000 - 20000 E / 24 h 06. 02. - 18. 02.
desulf. Heparin i. v. 800 E / 24 h 19. 02. - 23. 02.

Datum : Thromb.(x1000/ μ l)

29.1.	2.2.	6.2.	7.2.	8.2.	9.2.	10.2.	11.2.	12.2.	13.2.	14.2.	15.2.
138	130	120	107	96	96	105	105	105	69	46	80
		108	105			84	83	49	56	57	93
								105	44	56	
									43	60	
										81	

16.2.	17.2.	18.2.	19.2.	20.2.	21.2.	22.2.	23.2.
65	56	35	42	41	48	77	25
58	49	70	42	43		51	
55	41	57		49		46	

Prostaglandine : PGE 1 (Prostvasin[®]) i. v. 50 mg / 2 h 14. 02.

Prothrombinkomplex: PPSB (enthält Heparin) i. v. 1000 E / d 21.02. - 22. 02.

Transfusionen : Thrombozytenkonzentrat aus 6 Einheiten 18. 02.

Serologie : Heparin-Antikörpernachweis 19. 02.
keine Kreuzreaktion mit desulfatiertem Heparin (Orgaran[®])

Komplikationen : Multiorganversagen 14. 02.
akutes Nierenversagen bei vorbestehender Niereninsuffizienz
(Dialyse ab 21. 02.)
Exitus im Herz-Kreislaufversagen 23. 02.

Patient 3 : H. K. 70 J m 68 kg 170 cm

Klinik : Orthopädie Gießen 01. 02. - 15. 02. 1993

Medizinische Klinik Gießen 15. 02. - 19. 03. 1993

Diagnosen : Coxarthrose li.
Emphysebronchitis
Diabetes mellitus
Z. n. Oberschenkelamputation 1943

Operation : totale Endoprothese li. Hüfte 02. 02. 1993

Heparin : Ca - Heparin s. c. 3 x 5000 E 02. 02. - 14. 02.
LMW – Heparin s. c. 1 x 18 mg 15. 02. - 22. 02.
desulf. Heparin s. c. 2 x 750 E 23. 02. - 18. 03.

Datum :

	1.2.	2.2.	3.2.	5.2.	15.2.	16.2.	18.2.	20.2.	23.2.	24.2.	2.3.	15.3.
Thromb.(x1000/ μ l):	393	266	279	245	49	62	67	95	80	104	170	190
		265										

Cumarine : Phenprocoumon nach Plan ab 04. 03.

Serologie : Heparin-Antikörpernachweis 23. 02.
keine Kreuzreaktion mit desulfatiertem Heparin (Orgaran[®])

Komplikationen : klinische Zeichen einer Lungenembolie 13. 02.
Phlebographie ohne Nachweis einer Thrombose 14. 02.
Infarktpneumonie 15. 02.

Patient 4 : E. K. 72 J m 83 kg 168 cm

Klinik : Medizinische Klinik Gießen 02. 03. - 16. 04. 1993

Diagnosen : chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung, infektexazerbiert
Herzinsuffizienz Stad. IV
koronare Herzkrankheit, Dreigefäßerkrankung
Z. n. Hinterwandinfarkt
Mitralinsuffizienz Grad III
Vorhofflimmern
Diabetes mellitus II b
Hyperlipidämie

Heparin : Na – Heparin i. v. 5000 - 20000E / 24 h 02. 03. - 21. 03.
desulf. Heparin i. v. 3000 E / 24 h 22. 03. - 16. 04.

Datum :
Thromb.(x1000/ μ l):

3.3.	4.3.	5.3.	6.3.	7.3.	8.3.	9.3.	10.3.	11.3.	12.3.	13.3.	14.3.
226	239	153	151	142	122	132	106	146	183	227	152

15.3.	16.3.	17.3.	18.3.	19.3.	20.3.	21.3.	22.3.	23.3.	24.3.	25.3.	26.3.
109	93	61	58	61	60	77	67	60	56	82	103
	90	72	75		66			71			91
					72						

27.3.	28.3.	29.3.	30.3.	31.3.	1.4.	2.4.	3.4.	4.4.	5.4.	6.4.	7.4.
120	157	176	198	189	199	237	239	219	186	154	149
					251		257				157

9.4.	10.4.	11.4.	12.4.	13.4.	14.4.	15.4.	16.4.
136	141	121	131	114	86	76	76
	144						

Serologie : Heparin-Antikörpernachweis 22. 03.
keine Kreuzreaktion mit desulfatiertem Heparin (Orgaran[®])

Komplikationen : Hirnfunktionsstörungen ab 06. 03.
Lichtstarre der rechten Pupille 17. 03.
Exitus im progredienten Multiorganversagen 16. 04.

Patient 5 : A. A. 68 J w 62 kg 163 cm

Klinik : Medizinische Klinik Gießen 05. 01. - 28. 05. 1993

Diagnosen : Non-Hodgkin-Lymphom mit
Paraplegien bei Wirbelkörperinfiltrationen

Heparin : Na - Heparin i. v. 20000 E / 24 h 12. 03. - 17. 03.
30000 E / 24 h 18. 03. - 23. 03.
15000 E / 24 h 24. 03. - 04. 04.
desulf. Heparin s. c. 1500 E / 24 h 05. 04. - 28. 05.

Datum :
Thromb.(x1000/ μ l):

12.3.	15.3.	17.3.	18.3.	22.3.	24.3.	25.3.	26.3.	28.3.	29.3.	31.3.	2.4.
122	124	107	100	51	43	37	18	23	220	23	23

5.4.	6.4.	7.4.	8.4.	9.4.	12.4.	14.4.	16.4.	19.4.	21.4.	23.4.	26.4.
14	12	10	7	50	43	29	19	25	29	32	61

28.4.	30.4.	3.5.	5.5.	7.5.	10.5.	12.5.	14.5.	17.5.	19.5.	21.5.	22.5.
71	74	96	116	119	149	171	165	148	191	174	197

24.5.	26.5.	28.5.
181	183	204

Serologie : Heparin-Antikörpernachweis 05. 04.
keine Kreuzreaktion mit desulfatiertem Heparin (Orgaran[®])

Komplikationen : keine

Patient 6 : H. B. 63 J w 64 kg 158 cm

Klinik : Herzchirurgie Gießen 23. 03. - 21. 04. 1993

Diagnosen : Mitralstenose
Vorhofflimmern
koronare Herzkrankheit, Eingefäßerkrankung
arterieller Hypertonus
kompensierte Niereninsuffizienz bei Schrumpfniere re.
Diabetes mellitus II
Z. n. Beinvenenthrombose u. Lungenembolie n. Hysterektomie
Z. n. Eklampsie bei 6. Schwangerschaft 1957
Z. n. Cholezystektomie

Operation : Mitralklappenersatz und ACVB-2fach OP 25. 03. 1993

Heparin : Na - Heparin i. v. HLM 20000 E 25. 03.
Na - Heparin i. v. 12000 E / 24 h 25. 03. - 18. 04.
desulf. Heparin i. v. 6000 E / 24 h 19. 04. - 21. 04.

Datum :
Thromb.(x1000/ μ l) :

24.3.	25.3.	26.3.	27.3.	28.3.	29.3.	30.3.	31.3.	1.4.	2.4.	3.4.	4.4.
183	136	96	69	49	67	74	85	92	107	116	130
	136	79	60	58	57	62	78	98	101	107	147
	93	83	58	58	63	60	77	96	109	110	145
	97	73	64	57	62	67	87	107	96	109	156
		66	54	57	60	67	86	105	104	114	164
		64	56		55	69			107	124	141
					42				108		

5.4.	6.4.	7.4.	8.4.	9.4.	10.4.	11.4.	12.4.	13.4.	14.4.	15.4.	16.4.
164	206	194	253	250	251	214	169	134	196	127	88
155	194	192	225	255	251	182	168	123	114	101	75
146	145	203	226	245	234	195	132	132	121	89	62
155	167	227	239	238	225	191	130	135	125	102	61
162	184	212	270	236	214	168	149	141	128	15	59
192	187	213	268	249	217	169	138	131	128	74	
	214	214			209	172	142	129	115	88	

17.4.	18.4.	19.4.	20.4.	21.4.
62	43	17	7	5
55	34	15	10	
48	24	17	6	
46	24	10	5	
32	21	7	4	
	19	8	2	

Serologie : Heparin-Antikörpernachweis 19. 04.
keine Kreuzreaktion mit desulfatiertem Heparin (Orgaran[®])

Komplikationen : respiratorische Insuffizienz 27. 03.
akutes Nierenversagen 06. 04.
protrahierter Schock mit Multiorganversagen ab 08. 04.
Exitus im Herz - Kreislaufversagen 21. 04.

Patient 7 : L. L. 32 J m 88 kg 183 cm

Klinik : Unfallchirurgie Gießen 14. 04 - 26. 05. 1993

Diagnosen : traumatische Schenkelhalsfraktur re.
Z. n. Innenmeniskus-Op li. 1986
Z. n. Leistenbruch-Op li. 1961
Z. n. Pankreatitis bei Alkoholabusus 1984

Operation : dynamische Hüftschraube re. 14. 04. 1993

Heparin : Ca - Heparin s. c. 3 x 7500 E 14. 04. - 24. 04.
desulf. Heparin i. v. 3000 E / 24 h 28. 04. - 14. 05.

Datum :

14.4.	24.4.	25.4.	26.4.	28.4.	29.4.	2.5.	5.5.	7.5.	11.5.	13.5.	15.5.	18.5.
213	34	19	26	95	161	345	548	526	454	393	315	312
203	36			110								
				118								

Thromb.(x1000/ μ l):

Gammaglobuline : 2 x 60 g i. v. 24. / 25. 04.

Serologie : Heparin-Antikörpernachweis 28. 04.
keine Kreuzreaktion mit desulfatiertem Heparin (Orgaran[®])

Komplikationen : tiefe Becken-Beinvenenthrombose re., phlebographisch gesichert 28. 04.

Patient 8 : M. S. 78 J w 55 kg 156 cm

Klinik : Medizinische Klinik Gießen 18. 03. - 26. 04. 1993

Diagnosen : Rhabdomyolyse n. Lovastatin
koronare Herzkrankheit, Eingefäßerkrankung
Z. n. Hinterwandinfarkt 2 / 91
Mitralinsuffizienz II
arterieller Hypertonus
Z. n. Nephrektomie re. 1970 wg. Hydronephrose
chronische Niereninsuffizienz (Kreatinin 2.8mg%)
Z. n. Beinvenenthrombose 1947
Z. n. Hysterektomie 1956
rez. vasovagale Synkopen
multiple Allergien
Hyperlipidämie IIb

Heparin : Na - Heparin i. v. 10000 - 20000 E / 24 h 18. 03. - 26. 03.
Ca - Heparin s. c. 3 x 7500 E / 24 h 27. 03. - 31. 03.

Datum :

18.3.	20.3.	21.3.	22.3.	23.3.	24.3.	25.3.	26.3.	29.3.	31.3.	1.4.	2.4.
412	315	253	221	217	200	206	208	107	69	58	51
376	269	242	204	186					68		

3.4.	5.4.	6.4.	7.4.	8.4.	10.4.	13.4.	15.4.	17.4.	18.4.	26.4.
40	105	121	123	127	123	150	212	255	270	296

Serologie : Heparin-Antikörperrnachweis 01. 04.
positive Kreuzreaktion mit desulfatiertem Heparin (Orgaran®)

Komplikationen : keine

Patient 9 : M. K. 91 J w 46 kg 160 cm

Klinik : Orthopädie Gießen 26. 06. - 03. 09. 1993

Diagnosen : traumatische Schenkelhalsfraktur li.
Herzinsuffizienz
intermittierendes Vorhofflimmern
arterielle Verschlußkrankheit beider Beine Stad. II

Operationen : dynamische Hüftschraube li. 26. 06. 1993
chirurgische Embolektomie u. Reembolektomie 10. 07. 1993

Heparin : Ca - Heparin s. c. 3 x 5000 E 27. 06. - 09. 07.
Na - Heparin i. v. 20000 E / 24 h 10. 07. - 18. 07.
desulf. Heparin s. c. 3 x 750 E 19. 07. - 02. 08.

Datum :

26.6.	27.6.	28.6.	29.6.	5.7.	8.7.	10.7.	11.7.	12.7.	13.7.	14.7.	15.7.
323	238	238	233	428	129	51	53	66	64	64	81
	252		203			51					
						52					

16.7.	17.7.	18.7.	19.7.	21.7.	23.7.	25.7.	26.7.	29.7.	30.7.	2.8.	30.8.
66	54	64	45	127	195	211	223	188	210	153	320
	45	52	60			183					

Serologie : Heparin-Antikörpernachweis 19. 07.
keine Kreuzreaktion mit desulfatiertem Heparin (Orgaran®)

Komplikationen : akute arterielle Verschlüsse beider Beine 10. 07.
klinisch Zeichen einer Lungenembolie 13. 07.

Patient 10 : A. W. 71 J w 73 kg 143 cm
 Klinik : Orthopädie Gießen 23. 07. - 10. 09. 1993

Diagnosen : Coxarthrose bds.
 Gonarthrose bds.
 Cor pulmonale
 arterieller Hypertonus
 Diabetes mellitus
 Z. n. Unterschenkelvenenthrombose bds.
 Z. n. Ablatio mammae li. 1991
 Z. n. Cholezystektomie 1979
 Z. n. Uterusexstirpation 1978

Operation : totale Endoprothese re. Hüfte 30. 07. 1993

Heparin : Ca - Heparin s. c. 3 x 5000 E / 24 h 30. 07. - 01. 08.
 3 x 7500 E / 24 h 02. 08. - 08. 08.
 LMW – Heparin s. c. 1 x 18 mg / 24 h 09. 08. - 10. 08.
 Na - Heparin i. v. 25000 E / 24 h 11. 08. - 19. 08.
 desulf. Heparin s. c. 3 x 750 E / 24 h 20. 08. - 23. 08.

Datum :	26.7.	30.7.	31.7.	9.8.	11.8.	12.8.	13.8.	15.8.	16.8.	27.8.	3.9.
Thromb.(x1000/ μ l):	204	150	161	415	436	388	414	425	433	283	311
		171									

Cumarine : Phenprocoumon nach Plan ab 19. 08.

Serologie : Heparin-Antikörpernachweis 20. 08.
 keine Kreuzreaktion mit desulfatiertem Heparin (Orgaran[®])

Komplikationen : Atemnot und Brustschmerz 03. 08.
 Lungenembolie und Infarktpneumonie 11. 08
 frische Ober- und Unterschenkelvenenthrombose re. ,
 phlebographisch gesichert 19. 08.

Patient 11 : G. N. 60 J w 72 kg 174 cm

Klinik : Orthopädie Gießen 02. 12. - 15. 12. 1993
Herzchirurgie Gießen 15. 12. - 22. 12. 1993
Orthopädie Gießen 22. 12. 93 - 10. 01. 1994

Diagnosen : Coxarthrose li.
Allergien gegen Jod, Pflaster, Diclofenac

Operation : totale Endoprothese li. Hüfte 06. 12. 1993

Heparin : Ca - Heparin s. c. 3 x 5000 E / 24 h 06. 12. - 09. 12.
LMW – Heparin s. c. 1 x 18 mg 10. 12. - 14. 12.
Na - Heparin i. v. 12000 E / 24 h 15. 12.
Na - Heparin (Füllung HLM) 21000 E 16. 12.
desulf. Heparin i. v. 100 - 400 E / h 16. 12. - 22. 12.

Datum :

	6.12.	15.12.	16.12.	17.12.	18.12.	19.12.	20.12.	21.12.	22.12.	1.1.
Thromb.x(1000/ μ l):	228	25	27	77	91	115	117	113	243	500
		27	35	77	88	88	88	153		
			45	72	92	98	109	191		
			58	82						
			67	78						
			69							

Cumarine : Phenprocoumon nach Plan ab 20. 12.

Serologie : Heparin-Antikörpernachweis 16. 12.
keine Kreuzreaktion mit desulfatiertem Heparin (Orgaran[®])

Komplikationen : fulminante Lungenembolie 15. 12.
Pulmonalisembektomie n. Trendelenburg 16. 12.
komplette Unterschenkelvenenthrombose li. sowie Poplitea - und distale
Femoralisvenenthrombose li., phlebographisch gesichert 20. 12.
Implantation eines passageren Cavaschirms 22. 12.

Patient 12 : B. A. 42 J w extreme Kachexie

Klinik : Neurologie Gießen 30. 12. - 31. 12. 1993

Medizinische Klinik, Intensivstation, Gießen 31. 12. 93 - 13. 01. 1994

Neurologie Gießen 13. 01. - 19. 01. 1994

Medizinische Klinik, Intensivstation, Gießen 19. 01. - 23. 01. 1994

Diagnose : Koma (bei stat. Aufnahme Ausschluß einer zerebralen Blutung)
MELAS-Syndrom (Enzephalomyelopathie mit Laktazidose
u. schlaganfallähnlichen Episoden durch Störung im Komplex I
der Atmungskette [L-Carnithinmangel])
alkoholtoxische Leberzirrhose
Z. n. Unterschenkelfraktur re.

Heparin : Na - Heparini. v. 5000 E / 24 h 31. 12. 1993 - 03. 01. 1994

Datum :

31.12.	1.1.	2.1.	3.1.	4.1.	5.1.	6.1.	7.1.	8.1.	9.1.	10.1.	11.1.
165	129	41	31	9	47	29	67	96	93	47	30
140	118	29		70		28	47		58	35	28
	62					87			51	42	34

12.1.	13.1.	14.1.	15.1.	16.1.	17.1.	18.1.	19.1.	20.1.	21.1.	22.1.	23.1.
32	81	59	57	49	48	38	96	90	52	85	66
83	66			49				91	64	75	
82				61				69	101		

Transfusion : Thrombozytenkonzentrat (6 Einheiten) 19. 01.
Thrombozytenkonzentrat (6 Einheiten) 21. 01.

Serologie : Heparin-Antikörpernachweis (nur im HIPA-Test) 04. 01.
keine Kreuzreaktion mit desulfatiertem Heparin (Orgaran®)

Komplikationen : akutes Nierenversagen u. AV-Filtration 31. 12. - 09. 01.
Koma bei frischer epiduraler Blutung links frontal 04. 01.
Aspirationspneumonie n. massiver Blutaspiration 19. 01.
Tod im septischen Multiorganversagen 23. 01.

Patient 13 : E. S. 68J w 75kg 159 cm

Klinik : Orthopädie Gießen 16.02. - 06.04. 1994

Diagnosen : Gonarthrose re.
arterieller Hypertonus
Diabetes mellitus II b
Struma nodosa
Nierenbeckenausgußstein u. hydronephrotische Sackniere re.
Z. n. Hysterektomie

Operation : totale Endoprothese re.Knie 21. 02. 1994

Heparin : Ca - Heparin s. c. 3 x 5000 -7500 E / 24 h 21. 02. - 03. 03.
LMW - Heparin s. c. 1 x 18 mg 04. 03. - 07. 03.
desulf. Heparin i. v. 4000 - 6000 E / 24 h 08. 03. - 27. 03.

Datum :
Thromb.(x1000/ μ l):

16.2.	21.2.	22.2.	23.2.	28.2.	8.3.	12.3.	13.3.	14.3.	17.3.	21.3.	23.3.
319	234	228	183	246	332	495	501	640	439	312	305

24.3.	28.3.	6.4.
269	294	360

Cumarine : Phenprocoumon nach Plan ab 22. 03.

Serologie : Heparin-Antikörpernachweis 8. 03.
keine Kreuzreaktion mit desulfatiertem Heparin (Orgaran[®])

Komplikationen : Verwirrtheit 22. 02.
lokale schmerzhaftige Hautinfiltrationen an Heparin-Injektionsstellen
ab 07. 03.
Ober - und Unterschenkelvenenthrombose re., phlebographisch
gesichert 08. 03.

Patient 14 : M. M. 52 J m 95 kg 187 cm

Klinik : Krankenhaus Limburg 03. 03. - 05. 03. 1994
Herzchirurgie Gießen 05. 03. - 07. 03. 1994
Medizinische Klinik Gießen 07. 03. - 31. 03. 1994

Diagnosen : V. a. Prothesenendokarditis durch Staph. aureus
Z. n. Aortenklappenersatz 1986
arterieller Hypertonus
Hyperlipidämie

Heparin : Na - Heparin i. v. 15000 - 30000 E / 24 h 03. 03. - 22. 03.
Hirudin (Studie) i. v. 5 ml / h 23. 03. - 29. 03.

Datum :	6.3.	7.3.	8.3.	10.3.	11.3.	12.3.	13.3.	16.3.	17.3.	18.3.	19.3.
Thromb.(x1000/ μ l):	89	148	37	55	26	28	39	251	35	28	139

21.3.	21.3.	22.3.	23.3.	25.3.	26.3.	28.3.	29.3.	30.3.
13	239	225	241	245	272	325	296	274

EDTA-induzierte Pseudothrombozytopenie;
keine Thrombozytopenie im Citratblut

Cumarine : Phenprocoumon nach Plan ab 30. 03.

Serologie : Heparin-Antikörpernachweis 21. 03.
positive Kreuzreaktion mit desulfatiertem Heparin (Orgaran[®])

Komplikationen : keine

Patient 15 : A. W. 77 J w 65 kg 160 cm

Klinik : Orthopädie Gießen 01. 03. - 16. 03. 1994

Diagnosen : Coxarthrose bds.
Gonarthrose bds.
Herzinsuffizienz
koronare Herzkrankheit
arterieller Hypertonus
arterielle Verschlusskrankheit
Cholezystolithiasis

Operation : totale Endoprothese li. Hüfte 07. 03. 1994

Heparin : Ca - Heparin s.c. 3 x 5000 E / 24 h 07. 03. - 10. 03.
LMW – Heparin s. c. 1 x 18 mg 11. 03. - 13. 03.
Ca - Heparin s. c. 3 x 5000 E / 24 h 14. 03. - 16. 03.

Datum :

1.3.	7.3.	8.3.	9.3.	13.3.	15.3.	16.3.
353	268	217	212	277	109	58

Thromb.(x1000/ μ l):

Serologie : Heparin-Antikörpernachweis 16. 03.
keine Kreuzreaktion mit desulfatiertem Heparin (Orgaran[®])

Komplikationen : klinische Zeichen einer Lungenembolie 15. 03.
Femoralisvenenthrombose li., phlebographisch gesichert 16. 03.
Lungenembolie, szintigraphisch gesichert 16. 03.
Exitus im Herz-Kreislaufversagen 16. 03.

Obduktion : multiple Lungenembolien und plättchenreiche venöse Thromben

Patient 16 : L. G. 70 J w 91 kg 165 cm

Klinik : Orthopädie Gießen 28. 02. - 11. 03. 1994

Diagnosen : traumatische Schenkelhalsfraktur li.
Gonarthrose bds.
postthrombotisches Syndrom bds.
Herzinsuffizienz
arterieller Hypertonus
Diabetes mellitus II b
Z. n. Sectio caesarea 1954

Operation : Duokopfprothese li. Hüfte 28. 02. 1994
Splenektomie u. pulmonale Embolektomie n. Trendelenburg 11.03. 1994

Heparin : Ca - Heparin s. c. 3 x 5000 E / 24 h 28. 02. - 02. 03.
Ca - Heparin s. c. 3 x 7500 E / 24 h 03. 03. - 11. 03.
Na - Heparin (Füllung HLM) 25.000 E 11. 03.

Datum :
Thromb.(x1000/ μ l):

28.2.	1.3.	2.3.	7.3.	11.3.
151	174	124	145	45
101				6

Serologie : Heparin-Antikörpernachweis 11. 03.
keine Kreuzreaktion mit desulfatiertem Heparin (Orgaran[®])

Komplikationen : fulminante Lungenembolie 11. 03.
Milzruptur bei Reanimation 11. 03.
Exitus in tabula trotz Splenektomie und pulmonaler
Embolektomie im katecholaminrefraktären Herz-Kreislauf-
versagen (HLM Heparin-gefüllt) 11. 03.

Patient 17 : M. B. 24 J m 75 kg 180 cm

Klinik : Chirurgie Gießen,
Abt. Anaesthesiologie u. Operative Intensivmedizin 29. 03. - 30. 04. 1994

Diagnosen : Polytrauma 29. 03. 1994
Asthma bronchiale
Hepatitis B und C

Heparin : Na - Heparin i. v. 12000 E / 24 h 29. 03. - 24. 04.
desulf. Heparin i. v. 200 - 300 E / 24 h 24. 04. - 30. 04.

Datum :
Thromb.(x1000/ μ l):

29.3.	30.3.	31.3.	1.4.	2.4.	3.4.	4.4.	5.4.	6.4.	7.4.	8.4.	9.4.
251	263	200	191	194	136	196	172	183	221	144	154

10.4.	11.4.	12.4.	13.4.	14.4.	15.4.	16.4.	17.4.	18.4.	19.4.	20.4.	21.4.
118	122	203	143	63	61	60	25	42	25	25	24
											29
											36

22.4.	23.4.	24.4.	25.4.	26.4.	27.4.	28.4.
33	37	42	41	136	44	44
42	44	54	74	53	35	
35	35			45		
				37		

Serologie : Heparin-Antikörpernachweis 24. 04.
positive Kreuzreaktion mit desulfatiertem Heparin (Orgaran[®])

Komplikationen : Multiorganversagen
Exitus im katecholaminrefraktären Herz-Kreislaufversagen 30. 04.

Obduktion : Todesursache: akutes Rechtsherzversagen bei Schock

Patient 18 : K. L. 79 J m 56 kg 155 cm

Klinik : Medizinische Klinik Gießen 08. 05. - 31. 05. 1994

Diagnosen : Staph. aureus-Septikämie bei Shaldon-Dialysekatheter
Niereninsuffizienz bei Schrumpfnieren bds. (Dialyse seit 3 / 94)
Nephrolithiasis
Herzinsuffizienz Stad. II
arterieller Hypertonus
Vorhofflimmern
Aortenklappeninsuffizienz Grad II
Leukenzephalopathie mit multiplen kleinen lakunären Defekten
Prostatahyperplasie
Struma
WS-Syndrom
Rezidivleistenbruch li.
Z. n. Oberarmamputation li.

Heparin : Ca - Heparin s. c. 3 x 5000 E / 24 h 08. 05. - 14. 05.
Na - Heparin bei Dialysen 3 / 94 bis 25. 05.
desulf. Heparin bei Dialysen ab 26. 05.

Datum :	8.5.	9.5.	11.5.	12.5.	14.5.	15.5.	16.5.	19.5.	20.5.	23.5.	24.5.	26.5.
Thromb.(x1000/ μ l):	179	150	62	52	74	74	82	91	63	54	60	51
	199				59							
	171											

28.5.	31.5.	4.6.	6.6.
83	121	145	184

Serologie : Heparin-Antikörpernachweis 26. 05.
keine Kreuzreaktion mit desulfatiertem Heparin (Orgaran[®])

Komplikationen : keine

Patient 19 : E. S. 88 J w 80 kg 170 cm

Klinik : Unfallchirurgie Gießen 24. 04. - 7. 06. 1994

Diagnosen : traumatische subtrochantäre Femurfraktur li.
Herzinsuffizienz Stad. II
Cholezystolithiasis

Operation : dynamische Hüftschraube li. 25. 04. 1994

Heparin : Ca - Heparin s. c. 3 x 7500 E / 24 h 25. 04. - 06. 05.
desulf. Heparin s. c. 2-3 x 750 E / 24 h 07. 05. - 06. 06.

Datum :

24.4.	25.4.	26.4.	30.4.	1.5.	3.5.	4.5.	6.5.	8.5.	9.5.	11.5.	12.5.
225	98	63	72	99	159	158	114	264	301	345	357
		63	83				230				

13.5.	14.5.	17.5.	18.5.	21.5.	24.5.	27.5.	3.6.	4.6.
320	309	298	249	227	224	253	242	270

Transfusion : Thrombozytenkonzentrat (6 Einheiten) 28. 04.

Serologie : Heparin-Antikörpernachweis 06. 05.
keine Kreuzreaktion mit desulfatiertem Heparin (Orgaran[®])

Komplikationen : Nachblutung mit Verbrauch 25. 04.
Leukozytose und Fieber bis 38.6 °C 03. 05.
Phlebographie ohne Thrombosenachweis 06. 05.

Patient 20 : G. K. 68 J w 57 kg 168 cm

Klinik : Medizinische Klinik Gießen 02. 06.- 16. 08. 1994

Diagnosen: Diabetes mellitus II mit
terminaler Niereninsuffizienz (Dialyse seit 04 / 94)
arterieller Hypertonus
Retinopathie (Amaurose seit 93)
Polyneuropathie
Prurigo diabeticum
Mikro- und Makroangiopathie
Z. n. Mittelfußamputation li.
Z. n. Oberschenkelamputation re.
Aortenstenose Grad II
euthyreote Struma

Heparin : Na - Heparin i. v. 5000E/ 24 h 22. 06. - 23. 06.
bei Dialysen seit 04. / 94
desulf. Heparin i. v. 1500 - 2400 E / 24 h 24. 06. - 16. 08.
bei Dialysen seit 24. 06.

Datum :
Thromb.(x1000/ μ l):

22.6.	23.6.	24.6.	25.6.	26.6.	27.6.	30.6.	1.7.	2.7.	3.7.	4.7.	5.7.
311	249	244	254	249	238	236	246	256	291	316	259
									280		

6.7.	12.7.	13.7.	14.7.	15.7.	16.7.	19.7.
320	255	266	246	293	276	330

Serologie : Heparin-Antikörpernachweis 24. 06.
keine Kreuzreaktion mit desulfatiertem Heparin (Orgaran[®])

Komplikationen : keine

Patient 21 : L. Z. 77 J w 65 kg 160 cm

Klinik : Herzchirurgie Gießen 01. 08. - 14. 08. 1994

Diagnosen : koronare Herzkrankheit, Zweigefäßerkrankung
arterieller Hypertonus
Mitralsuffizienz Grad I-II
arterielle Verschlusskrankheit
Diabetes mellitus II a
Z. n. Ulcus pepticum

Operation : ACVB-Operation 02. 08. 1994
2 Re-Operationen wegen Nachblutung 05. 08. 1994
Re-Operation wegen Nachblutung 10. 08. 1994

Heparin : Na - Heparin i. v. 6000 - 12000 E / 24 h 02. 08. - 05. 08.
Na - Heparin (Füllung HLM) 20.000 E 02. 08.
Na - Heparin (Füllung HLM) 20.000 E 05. 08.
Na - Heparin (Füllung HLM) 20.000 E 10. 08.
desulf. Heparin i. v. 120 E / 24h 05. 08. - 14. 08.

Datum :

	1.8.	2.8.	3.8.	4.8.	5.8.	6.8.	7.8.	8.8.	9.9.	10.8.	11.8.	12.8.	13.8.	14.8.
Thromb.(x1000/ μ l):	242	95	106	72	41	44	75	129	174	257	91	116	144	129
		96	114	81	31	50	84	145	184	243	99	122	153	92
		111	118	79	29	51	89		217	58	106	114	162	106
			100	76	29	55	109		243	65	112	136	163	109
			79	76	35	69				66	114	131	148	106
				74	39					76				95

Serologie : Heparin-Antikörpernachweis 06. 08.
keine Kreuzreaktion mit desulfatiertem Heparin (Orgaran[®])

Komplikationen : Re-Operationen wegen chirurgischer Nachblutung 05. 08. , 10. 08.
Exitus im katecholaminrefraktären Herz-Kreislaufversagen 14. 08.

Patient 22 : R. D. 58 J m 70 kg 180 cm

Klinik : Medizinische Klinik Gießen 11. 08. - 21. 08. 1994

Diagnosen : Z. n. Herztransplantation am 09. 08. 94 bei
dilatativer Kardiomyopathie
koronare Herzkrankheit
ventrikuläre Extrasystolen Lown IV B
Arteria carotis interna - Stenose re.
kompensierte Niereninsuffizienz
Diabetes mellitus II a
Struma
Prurigo simplex

Heparin : Na - Heparin i. v. 15000 E / 24 h 09. 08. - 12. 08.
LMW - Heparin s. c. 1 x 18 mg 13. 08. - 15. 08.
desulf. Heparin s. c. 3 x 750 E / 24 h 16. 08. - 22. 08.

Datum :

	9.8.	10.8.	11.8.	12.8.	13.8.	14.8.	16.8.	17.8.	18.8.	19.8.	20.8.	21.8.
Thromb.(x1000/ μ l):	177	170	89	56	41	40	31	46	71	96	144	202
	157	143	87	46	37							
	137	135	93									
		111	81									
		119	87									
		104	71									
		96										

Serologie : Heparin-Antikörpernachweis 16. 08.
keine Kreuzreaktion mit desulfatiertem Heparin (Orgaran[®])

Komplikationen : keine

Patient 23 : E. N. 70 J m 103 kg 182 cm

Klinik : Medizinische Klinik Gießen 10. 08. - 30. 09. 1994

Diagnosen : arterieller Hypertonus
Z. n. 2 apoplektischen Insulten (zuletzt 8/94)
koronare Herzkrankheit
Herzinsuffizienz Stad. II
Arteria carotis interna - Stenose re.
ischämische Leukenzephalopathie
Diabetes mellitus II b

Heparin : Ca - Heparin s. c. 3 x 5000 E / 24 h 10. 08. - 22. 08.
Na - Heparin i. v. 25.000 E / 24 h 23. 08. - 24. 08.
Hirudin i. v. 5ml/h (Studie) 25.08. - 30. 08.

Datum :

10.8.	12.8.	17.8.	23.8.	25.8.	26.8.	27.8.	28.8.	29.8.	30.8.	31.8.	1.9.
184	191	120	41	14	15	13	25	30	60	117	168
					13						

2.9.	3.9.	4.9.	5.9.	6.9.	7.9.	8.9.	9.9.	10.9.	11.9.	12.9.	13.9.
220	223	313	312	352	409	335	351	316	343	301	251
						390					
						394					

Serologie : Heparin-Antikörpernachweis 25. 08.
positive Kreuzreaktion mit desulfatiertem Heparin (Orgaran®)

Komplikationen : Becken-Beinvenenthrombose li. 22. 08.
Art. poplitea-Verschluß li. 25. 08.
Embolektomie des arteriellen Verschlusses 26. 08.

Patient 24 : H. L. 74 J w 75 kg 170 cm

Klinik : Unfallchirurgie Gießen 29. 08. – 29. 09.1994

Diagnosen : Radius- , Rippenserien- , und Calcaneusfraktur li. 29. 08. 1994
Z. n. tiefer Beinvenenthrombose links 1983
Z. n. Cholecystektomie 1987
Z. n. Sepsis 1967

Heparin : Ca - Heparin s. c. 3 x 7500 E / 24 h 29. 08. - 05. 09.
Na - Heparin i. v. Bolus 5000 E 05. 09.
Hirudin (Studie) i. v. 100mg 05. 09. – 19. 09.

Datum :

30.8.	5.9.	6.9.	8.9.	13.9.	14.9.	16.9.
-------	------	------	------	-------	-------	-------

Thromb.(x1000/ μ l):

180	76	64	129	474	536	569
-----	----	----	-----	-----	-----	-----

Serologie : Heparin-Antikörpernachweis 05. 09.
keine Kreuzreaktion mit desulfatiertem Heparin (Orgaran[®])

Komplikationen : tiefe Beinvenenthrombose li. , phlebographisch gesichert 04. 09.
bedrohliche Atemnot (z.B. akuter Verschluß der Lungenstrombahn)
nach Gabe von 5000 E Heparin als Bolus i. v. 05. 09.

Patient 25 : W. M. 50 J m 70 kg 172 cm

Klinik : Unfallchirurgie Gießen 04. 09. - 20. 09. 1994
Unfallchirurgie Gießen 26. 09. - 12. 10. 1994
Medizinische Klinik Gießen 12. 10. - 31. 10. 1994

Diagnosen : Tibiakopffraktur re. 03. 09. 1994
Z. n. Calcaneusfraktur li. 1989
arterieller Hypertonus
chronische Bronchitis bei Nikotinabusus
Alkoholabusus
Struma Stad. II
Penicillinallergie

Operation : offene Reposition u. Plattenosteosynthese 09. 09. 1994

Heparin : Ca - Heparin s. c. 3 x 7500 E / 24 h 04. 09. - 20. 09.
LMW - Heparin s. c. 1 x 18mg 20. 09. - 26. 09.
Na - Heparin i. v. 20000 - 30000 E / 24 h 26. 09. - 04. 10.
Hirudin i. v. 5ml/h (Studie) 05. 10. - 24. 10.

Datum :
Thromb.(x1000/ μ l):

4.9.	7.9.	9.9.	12.9.	26.9.	27.9.	30.9.	5.10.	6.10.	7.10.
465	349	427	510	903	985	689	559	509	427
8.10.	9.10.	10.10.	11.10.	12.10.	13.10.	14.10.	15.10.	16.10.	17.10.
365	381	425	451	451	533	670	761	802	761
18.10.	19.10.	20.10.	21.10.	22.10.	23.10.	24.10.	25.10.	28.10.	
848	806	794	733	669	724	673	629	512	

Cumarine : Phenprocoumon nach Plan ab 18. 10.

Serologie : Heparin-Antikörperrnachweis 05. 10.
keine Kreuzreaktion mit desulfatiertem Heparin (Orgaran[®])

Komplikation : Beinvenenthrombose re. , phlebographisch gesichert 26. 09.
Infarktpneumonie (40 °C Fieber) 05. 10.

Patient 26 : P. Z. 16 J m 90 kg 170 cm

Klinik : Unfallchirurgie Gießen 15. 10. - 11. 11. 1994

Diagnosen : Sprengung von Symphyse und Iliosakralgelenk 15. 10. 1994

Operation : Plattenosteosynthese 19. 10. 1994

Heparin : Ca - Heparin s. c. 3 x 7500 E 16. 10. - 03. 11.
 desulfat. Heparin s. c. 3 x 750 E 04. 11. - 11. 11.

Datum :

19.10.	20.10.	4.11.	5.11.
--------	--------	-------	-------

Thromb.(x1000/ μ l):

297	285	683	432
-----	-----	-----	-----

Serologie : Heparin-Antikörpernachweis 04. 11.
 keine Kreuzreaktion mit desulfatiertem Heparin (Orgaran[®])

Komplikationen : keine

Patient 27 : W. V. 69 J w 92 kg 160 cm

Klinik : Orthopädie Gießen 29. 09. - 28. 11. 1994

Diagnosen : Gonarthrose bds.
 Hypertonie
 Cholezystolithiasis
 Z. n. Thyreoidektomie 1984

Operation : totale Endoprothese re. Knie 7. 10. 1994

Heparin : Ca - Heparin s. c. 3 x 5000 E / 24 h 07. 10. - 17. 10.
 desulf. Heparin i. v. 4500 E / 24 h 18. 10. - 20. 11.

Datum :

7.10.	8.10.	9.10.	10.10.	11.10.	12.10.	13.10.	16.10.	17.10.	18.10.	19.10.
-------	-------	-------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

Thromb.(x1000/ μ l):

203	209	189	203	234	264	326	171	110	80	108
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	-----

20.10.	22.10.	23.10.	24.10.	25.10.	26.10.	27.10.	31.10.	8.11.
186	402	502	560	586	621	493	393	376

Cumarine : Phenprocoumon nach Plan ab 14. 11.

Serologie : Heparin-Antikörpernachweis 18. 10.
 keine Kreuzreaktion mit desulfatiertem Heparin (Orgaran[®])

Komplikationen : Beinvenenthrombose re. , phlebographisch gesichert 20. 10.
 Infarktpneumonie 18. 10.

Patient 28 : E. H. 65 J w 80 kg 160 cm

Klinik : Unfallchirurgie Gießen 25. 10. - 01. 12. 1994

Diagnosen : Hüftluxation u. Humerusschaftfraktur li. 13. 10. 1994
chronische Bronchitis bei Nikotinabusus
Adipositas
Z. n. Venenstripping 1978
Z. n. Hysterektomie 1980
Z. n. Strumektomie 1989

Operation : Plattenosteosynthese 13. 10. 1994

Heparin : Ca - Heparin s. c. 3 x 7500 E / 24 h 14. 10. - 24. 10.
desulf. Heparin s. c. 3 x 750 E / 24 h 25. 10. - 02. 12.

Datum :
Thromb.(x1000/ μ l):

13.10.	14.10.	16.10.	18.10.	19.10.	20.10.	21.10.	22.10.	24.10.	25.10.	26.10.
195	194	140	215	227	218	174	132	63	53	87

27.10.	28.10.	29.10.	30.10.	31.10.	1.11.	2.11.	3.11.	7.11.	3.12.
116	155	238	250	265	193	158	177	235	245

Serologie : Heparin-Antikörpernachweis 25. 10.
keine Kreuzreaktion mit desulfatiertem Heparin (Orgaran[®])

Komplikationen : keine

Abkürzungsverzeichnis

Abb.= Abbildung

ACD-A= Acidum citricum, Dextrosum monohydrat, ad usum parenterale, Natrii citras,
Aqua ad inject

ACVB= aorto-coronar venöse Bypassoperation

aFXaU = anti-FaktorX-a-Einheit

apoplekt. = apoplektischer

aPTT= aktivierte partielle Thromboplastinzeit

Art. = Arterie

art. = arteriell

AVK = arterielle Verschlusskrankheit

b. = bei

B-BVT = Becken- Beinvenenthrombose

bds.= beidseits

BVT = Beinvenenthrombose

chron. = chronische

COPD = chronisch obstruktive Atemwegserkrankung

d. = des

D. m. = Diabetes mellitus

dekomp. = dekompensiert

desulf. = desulfatiert

DHS = dynamische Hüftschraube

ELISA = Enzyme-linked immunosorbent-assay

fulm. = fulminant

g = Gramm

Herzinsuff. = Herzinsuffizienz

HI. = Herzinsuffizienz

HIPA-Test = Heparin-induzierter Plättchen-Aktivierungstest

HIT = Heparin-induzierte Thrombozytopenie

HIT-Typ I = Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ I

HIT-Typ II = Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II

HKV = Herz-Kreislauf-Versagen

HWI = Hinterwandinfarkt

I.E.= internationale Einheit

i.v. = intra venös

IgA = Immunglobulin A
IgG = Immunglobulin G
IgM = Immunglobulin M
Int. = International
IU = internationale Einheiten
Kg = Kilogramm
KHK = koronare Herzkrankheit
komp. = kompensiert
LAE = Lungenarterien-Embolie
li. = links
LMW = low molecular weight
m. = mit
MKE = Mitralklappenersatz
ml = Milliliter
mod. = modifiziert
n. = nach
NHL = Non Hodgkin Lymphom
NI. = Niereninsuffizienz
OP = Operation
Osteosynth. = Osteosynthese
PA-Test = Plättchen-Aggregationstest
PF4 = Plättchenfaktor 4
postthromb. = postthrombotisch
PTT = partielle Thromboplastinzeit
re. = rechts
RES = retikulo-endotheliales System
s.a. = siehe auch
s.c. = subcutan
SRA-Test = Serotonin-Freisetzungstest
Stad. = Stadium
Staph. = Staph. aureus
TEP = totale Endoprothese
term. = terminal
TFPI= Tissue-Factor-Pathway-Inhibitor
U = Einheiten
u. = und

UF = unfraktioniertes Heparin

Vol. = Volumen

wg. = wegen

z. B. = zum Beispiel

Z.n. = Zustand nach

ZNS = Zentrales Nervensystem

μL = Mikroliter

Lebenslauf

Karin Sabine Alexandra Barth

geboren am 24. 11. 1966

Eltern: Hilde Barth, geb. Grass

Walter Barth

1972 Einschulung Ludwig-Uhland Schule Gießen

1974 Gesamtschule Schwingbach

1982 Goethe-Gymnasium Wetzlar

1986 Abitur

1988 Studium der Betriebswirtschaftslehre an der Justus-Liebig Universität Gießen

1988 Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig Universität Gießen

1990 Physicum

1992 1. Staatsexamen Medizin

1994 2. Staatsexamen Medizin, praktisches Jahr

1995 3. Staatsexamen und Teilapprobation

1996-1997 Ärztin im Praktikum in der Medizinische Klinik II, Leiter: Prof. Dr. Autenrieth,
Klinikum Landshut

seit 1998 Assistenzärztin im Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin,
Leiter: Prof. Dr. Bein, Klinikum der Justus-Liebig Universität Gießen

Danksagung

Herrn Prof. Dr. H. Breithaupt, Zentrum für Innere Medizin, danke ich für die Überlassung des interessanten Themas sowie die vielen wertvollen Anregungen bei der Verwirklichung der Arbeit.

Den Mitarbeitern des Universitätsklinikums Gießen danke ich für die Meldungen der aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Ohne die Aufmerksamkeit der Kolleginnen und Kollegen sowie der Schwestern und Pfleger und deren Kooperation wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Meinen Eltern danke ich für die beständige finanzielle und moralische Unterstützung während des Studiums und der Promotion.

Ohne diese Unterstützung wäre meine akademische Ausbildung nicht möglich gewesen.

Mutzi, Veruschka und Lola haben mich stets aufgemuntert.