

# Zeitschrift für Gefäßmedizin

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie • Hämostaseologie •  
Konservative und endovaskuläre Therapie • Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

## Heparininduzierte

**Thrombozytopenie: Eine Update über  
die Anwendung von direkten oralen  
Antikoagulanzen // Heparin induced  
Thrombocytopenia: An update on the  
use of direct oral anticoagulants**

Bakchoul T, Wanner Y

Nowak-Harnau S

*Zeitschrift für Gefäßmedizin 2017;*

*14 (4), 5-9*

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft  
für Internistische Angiologie (ÖGIA)

Offizielles Organ des Dachverbandes der  
Gefäßmedizinischen Gesellschaften Österreichs

[www.kup.at/gefaessmedizin](http://www.kup.at/gefaessmedizin)

**Homepage:**

**[www.kup.at/  
gefaessmedizin](http://www.kup.at/gefaessmedizin)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)

# Heparininduzierte Thrombozytopenie: Eine Update über die Anwendung von direkten oralen Antikoagulanzen

T. Bakchoul<sup>1,2</sup>, Y. Wanner<sup>2</sup>, S. Nowak-Harnau<sup>2</sup>

**Kurzfassung:** Bei der heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) induziert das Antikoagulans Heparin paradoxerweise venöse und arterielle Thrombosen (HITT), welche lebensbedrohlich sein können. Die Hälfte der HIT-Patienten entwickeln neue Thrombosen nach Absetzen der Heparintherapie, wenn keine alternative Antikoagulation fortgeführt wird. Deswegen muss die Umstellung der Heparintherapie auf eine alternative Antikoagulation bei dringendem Verdacht auf eine HIT noch vor dem Vorliegen aller Labortests erfolgen. Verschiedene Antikoagulanzen stehen derzeit zur Verfügung. Diese variieren in ihren pharmakologischen Eigenschaften, was eine patientenindividualisierte Behandlung bei dem Vorliegen einer HIT oder dem Verdacht auf eine solche essentiell macht. Die direkten oralen An-

tikoagulanzen (DOAK) zeigten in klinischen Studien gute Wirksamkeit bei der Prävention und Behandlung von Thromboembolien. Vorläufige Daten deuten darauf hin, dass DOAK eine wirksame und sichere Behandlungsoption im Management von HIT-Patienten sein könnten. In Abwesenheit von randomisierten Studien kann jedoch derzeit keine evidenzbasierte Aussage getroffen werden.

**Schlüsselwörter:** Thrombozytopenie, Antikörper, Heparin, Thrombose, Antikoagulation, DOAK

**Abstract: Heparin induced Thrombocytopenia: An update on the use of direct oral anticoagulants.** Heparin induced thrombocytopenia (HIT) is a prothrombotic disorder caused by antibodies against platelet factor 4 heparin complex-

es, which can be potentially associated with devastating complications such as life-threatening thrombosis. Therefore, if HIT is strongly suspected, all sources of heparin must be stopped and an alternative non-heparin anticoagulant should be immediately started to prevent new thromboembolic complications. This review highlights characteristic clinical features and the role of laboratory assays in the diagnosis of HIT. In addition, a summary of current therapeutic options with a focus on recent data on the use of direct oral anticoagulants in the management of HIT will be provided. *Z Gefäßmed* 2017; 14 (4): 5–9.

**Key words:** thrombocytopenia, antibody, heparin, thrombosis, anticoagulation, DOAC

## ■ Einleitung

Eine der klinisch relevanten Nebenwirkungen der Heparintherapie ist die heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) [1, 2]. Dabei führt die Gabe des Antikoagulans Heparin paradoxerweise venöse und arterielle Thrombosen herbei, die nicht selten lebensbedrohlich sein können [3]. Antikörper gegen Heparin und PF4-Komplexe sind für diese thromboembolischen Folgen der HIT verantwortlich. Hierfür ausschlaggebend ist eine Untergruppe der Antikörper, die Thrombozyten über Vernetzung der thrombozytären Fcγ-IIA-Rezeptoren aktivieren kann und dadurch zur Freisetzung von Mikropartikeln aus den Plättchen und zur Thrombinbildung führt [1, 3, 4].

Das Hauptsymptom der HIT ist ein Thrombozytenabfall um 50 % (bezogen auf den höchsten bekannten Wert vor Beginn der Antikoagulation mit Heparin). Dieser tritt typischerweise 5–10 Tage nach Beginn der Heparintherapie auf [3]. Die Thrombozytenwerte sinken im Mittel auf  $50\text{--}80 \times 10^9/l$  ab. In Fällen, in denen die HIT mit einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) einhergeht, fallen die Thrombozytenwerte üblicherweise auf Werte unter  $20 \times 10^9/l$ . Zusätzlich können lebensbedrohliche thromboembolische Komplikationen auftreten [2]. Beinahe die Hälfte der HIT-Patienten entwickelt Thrombosen, überwiegend tiefe Beinvenenthrombosen der unteren Extremitäten mit oder ohne Lungenembolie [3]. Arterielle thromboembolische Komplikationen treten we-

niger häufig auf als venöse (1:4), wobei typischerweise die Unterschenkel-, Zerebral-, Koronar-, Mesenterialarterien oder die A. brachialis betroffen sind [1]. Selten werden zerebrale Thrombosen bzw. Thrombosen des Splanchnikusgebietes nachgewiesen. Auch wurden bei HIT-Patienten Hautnekrosen an der Applikationsstelle des subkutan applizierten Heparins beschrieben und bei Intensivpatienten Nekrosen der Nebennieren [3].

## ■ Klinische und laborchemische Diagnose einer HIT

Die Diagnose einer HIT muss unverzüglich gestellt werden, indem man die Klinik und die Laborwerte präzise auswertet. Wichtig hierfür ist es, den zeitlichen Zusammenhang zwischen Beginn der Heparintherapie und dem Auftreten der Thrombozytopenie genau zu analysieren. Eine Möglichkeit hierzu bietet der 4T-Score (Tab. 1) [5]. Bei Score-Werten  $< 4$  ist die Aussagekraft, für den Ausschluss einer HIT, sehr hoch. Leider trifft dies für Score-Werte  $\geq 4$  nicht zu. Hier sollten weitere labordiagnostische Schritte zur Diagnosesicherung herangezogen werden [6]. Es sind derzeit 2 unterschiedliche Kategorien von Tests verfügbar: Immunoassays (Schnelltests und ELISA-Tests), welche die Bindung von Anti-PF4/Heparin-Antikörpern detektieren, sowie funktionelle Labortests (HIPA und SRA), die die Fähigkeit der Antikörper, Thrombozyten in Anwesenheit von Heparin zu aktivieren, untersuchen [7].

Die Schnelltests erlauben im Alltag eine unmittelbare Testung der Patientenproben im Routinelabor. Mit einer Meta-Analyse konnte gezeigt werden, dass bei negativem Testausfall eine HIT auszuschließen ist. Das Hauptproblem bleibt jedoch die unbefriedigende Testspezifität (40–60 %) [8]. Die Verwendung eines Schnelltestes in Kombination mit einem geeigneten Scoring-System (Abb. 1) ist daher unerlässlich, um falsch negative bzw. falsch positive Ergebnisse zu verringern [9].

Engelant am 19. Mai 2017; angenommen am 22. Mai 2017; Pre-Publishing Online am 17. Juli 2017

Aus der <sup>1</sup>Medizinischen Fakultät Tübingen, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, und dem <sup>2</sup>Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin gGmbH Tübingen

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul, Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin Tübingen gGmbH (ZKT), D-72076 Tübingen, Otfried-Müller-Straße 4/1; E-Mail: tamam.bakchoul@med.uni-tuebingen.de

**Tabelle 1:** 4T-Score zur Bestimmung des Risikos einer heparininduzierten Thrombopenie (HIT). Erstellt nach Daten aus [5].

4Ts	2 Punkte	1 Punkt	0 Punkte
Thrombozytopenie	Abfall der Plättchenzahl um > 50 % und niedrigster Plättchenwert $\geq 20 \times 10^9/l$	Abfall der Plättchenzahl um 30–50 % oder niedrigster Wert $10–19 \times 10^9/l$	Abfall der Plättchenzahl um < 30 % oder niedrigster Wert < $10 \times 10^9/l$
Zeitpunkt des Plättchenabfalls	Zwischen Tag 5–10 der Heparintherapie oder am Tag des Beginns*	Unbekannt bzw. > Tag 10 der Heparintherapie	< 4 Tage (keine frühere Heparintherapie)
Thrombose	Gesicherte neue Thrombose, Hautnekrosen, anaphylaktische Reaktion	Fortschreitende oder rezidivierende Thrombose, Verdacht auf Thrombose	Keine
Andere Gründe f. Thrombopenie	Keine	Möglich	Definitiv

\*bei Heparintherapie innerhalb der letzten 30 Tage

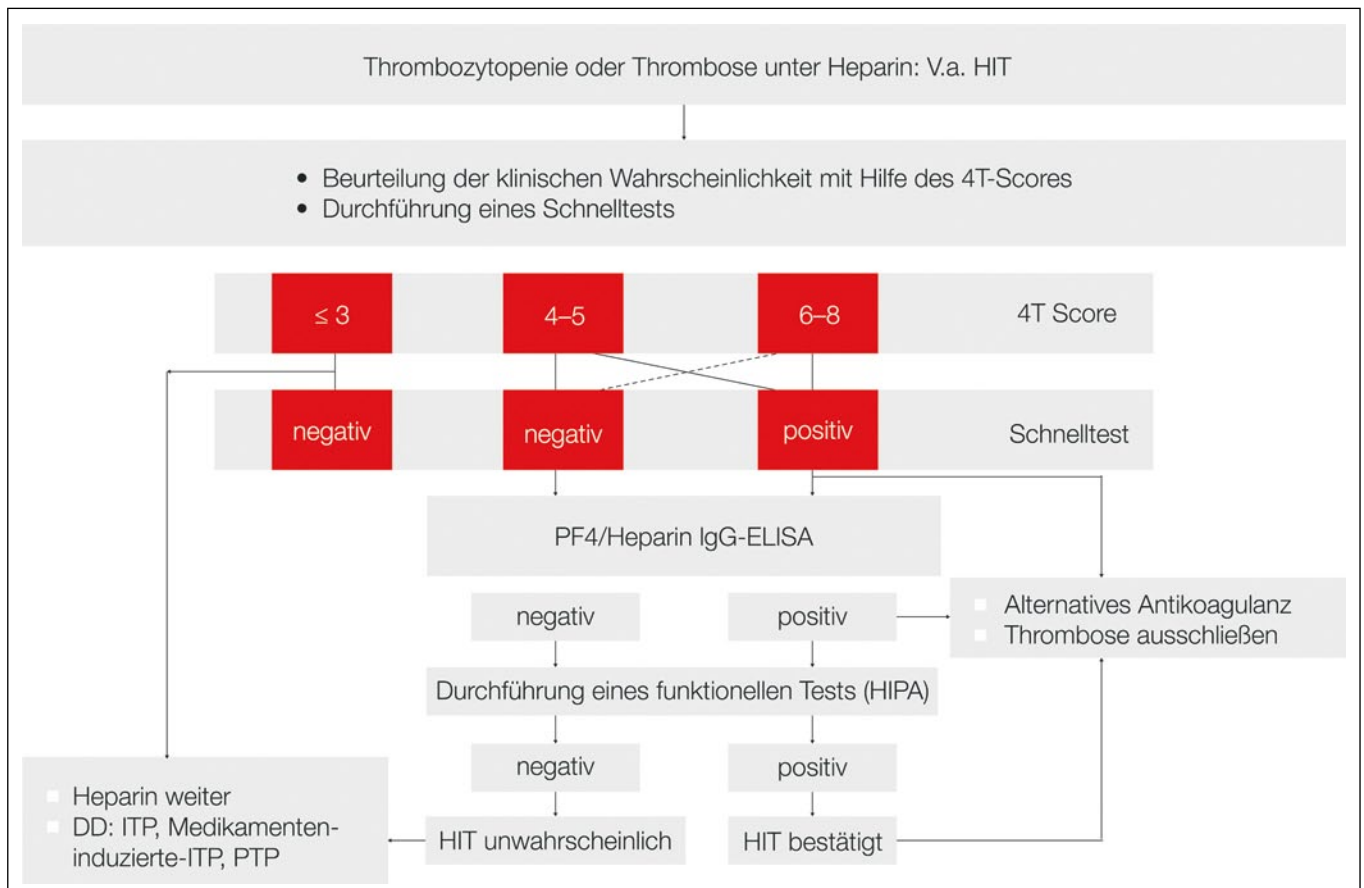
Die Testung im **ELISA** ist aufwendiger und benötigt geschultes Fachpersonal, um Anwenderfehler zu vermeiden. Bei negativem Ergebnis sind die kommerziellen Tests sehr gut geeignet, den Verdacht auf eine HIT zu entkräften (Sensitivität ca. 99 %) [10]. Allerdings liegt die Spezifität der Tests lediglich bei 60–80 %, da die Bindung der Antikörper nachgewiesen wird, aber nicht deren Fähigkeit, Thrombozyten zu aktivieren.

Die klinische Relevanz der Antikörper lässt sich nur mit funktionellen Untersuchungen bestätigen. Ein Beispiel dafür ist der **HIPA-Test** (HIPA = heparininduzierte Plättchenaktivierung). In diesem Test werden gewaschene Plättchen von 4 verschiedenen gesunden Spendern mit dem Patientenserum in Anwesenheit von Heparin inkubiert. Sollten im Patientenserum klinisch relevante HIT-Antikörper vorhanden sein, lässt

sich eine Aggregatbildung beobachten. Der HIPA-Test wird als „Goldstandard“ bezeichnet, weil er zwischen den klinisch relevanten plättchenaktivierenden HIT-Antikörpern und den nicht pathogenen PF4-Heparin-Antikörpern unterscheiden kann [2]. Der Test ist jedoch zeit- und personalaufwendig. Zudem müssen ständig gesunde Spender verfügbar sein. Deshalb ist die Durchführung der HIPA-Testung auf wenige Referenzlabore begrenzt.

■ **Vorgehen bei Verdacht auf eine HIT**

Zuerst sollte eine Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit für eine HIT mithilfe des 4T-Scores erfolgen, sowie ein Schnelltest durchgeführt werden. Bei einem 4T-Score  $\leq 3$  und einem negativen Schnelltest erfolgt keine weitere Dia-



**Abbildung 1:** Ein Algorithmus zur Vorgehensweise beim Verdacht auf HIT. Aus [Bakchoul T, Hinz A. Diagnostik von angeborenen und erworbenen Thromozyten-Erkrankungen. Hämotherapie 2017; 28: 4–12]. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von deltacity NET GmbH & Co. KG.

**Tabelle 2:** Mögliche alternative Antikoagulanzen bei HIT-Patienten. Erstellt nach Daten aus [5].

Antikoagulanz	Wirkprinzip	Applikation	Clearance	Halbwertszeit	Monitoring
<b>Parenteral</b>					
Argatroban	Direkte Thrombininhibition	intravenös	hepatisch	40–50 min	aPTT
Bivalirudin	Direkte Thrombininhibition	intravenös	renal	25 min	aPTT
Danaparoid	Indirekte Inhibition des FXa	intravenös, subkutan	renal	24 Stunden	Danaparoid-spez. Anti-Xa
Fondaparinux	Indirekte Inhibition des FXa	subkutan	renal	17–24 Stunden	Fondaparinux-spez. Anti-Xa
<b>Oral</b>					
Dabigatran	Direkte Thrombininhibition	per os	renal (ca. 85 %)	12–14 Stunden	-
Rivaroxaban	Indirekte Inhibition des FXa	per os	renal (ca. 33 %)	5–9 Stunden	-
Apixaban	Indirekte Inhibition des FXa	per os	renal (ca. 25 %)	8–15 Stunden	-
Endoxaban	Indirekte Inhibition des FXa	per os	renal (ca. 50 %)	10–14 Stunden	-

gnostik, die Heparintherapie kann fortgeführt werden. Differentialdiagnostisch sollte das Vorliegen einer medikamenteninduzierten Thrombozytopenie (DITP) oder einer posttransfusionellen Purpura (PTP) in Betracht gezogen werden. Bei einem 4T-Score > 4 wird zusätzlich zum Schnelltest ein ELISA sowie ein HIPA durchgeführt. Fallen beide Teste negativ aus, liegt sehr wahrscheinlich keine HIT vor. Ergibt der Schnelltest alleine oder der nachfolgende ELISA ein positives Ergebnis, sollte direkt eine Thrombose ausgeschlossen werden und eine alternative Antikoagulation verabreicht werden. Bestätigt wird der klinische Verdacht einer HIT letztendlich durch einen positiven HIPA-Test (Abb. 1).

Die erste Maßnahme bei dringendem Verdacht auf eine HIT ist das sofortige Absetzen aller Arten von Heparin. Zu beachten ist, dass 50 % der HIT-Patienten innerhalb eines Monats nach Absetzen der Heparintherapie neue Thrombosen entwickeln, wenn keine alternative Antikoagulation fortgeführt wird. Deshalb muss die Antikoagulation bei klinischem Verdacht umgehend, d. h. noch bevor die Ergebnisse aller Labortests vorliegen, umgestellt werden [3, 11]. Derzeit stehen verschiedene Non-Heparin-Antikoagulanzen zur Verfügung (Tab. 2).

■ **Parenterale alternative Antikoagulanzen**

**Danaparoid** zeigte in den klinischen Studien eine effektive antikoagulatorische Wirkung bei HIT-Patienten ohne und mit Thrombosen [12]. Laboruntersuchungen zeigten, dass Danaparoid PF4/Heparin-Komplexe von der Oberfläche der Plättchen verdrängen und zerstören kann [13]. Dadurch unterdrückt es die Wirkung der plättchenaktivierenden PF4/Heparin-Antikörper. Ein weiterer Vorteil von Danaparoid liegt darin, dass es derzeit das einzige zugelassene Medikament in der Behandlung der HIT ist, welches als subkutane Gabe in prophylaktischer Dosierung verabreicht wird.

Subkutan wird oft auch das Pentasaccharid **Fondaparinux** gegeben [14]. Diese Anwendung ist jedoch „off label“ [15]. Eine Studie ergab, dass Fondaparinux genauso sicher und wirksam bei Patienten mit Verdacht auf eine HIT angewendet werden kann wie Danaparoid oder Argatroban [16].

Das Hirudin-Analogon **Bivalirudin** ist ein direkter Thrombinhemmer, welcher häufig für die Antikoagulation bei einer perkutanen Koronarintervention verwendet wird. Eine sichere

und effektive Antikoagulation konnte auch bei HIT-Patienten gezeigt werden [17].

**Argatroban** ist ein synthetischer, direkter Thrombinhemmer, welcher an die Aktivierungsstelle des Thrombin bindet. Einer der wichtigsten Vorteile von Argatroban ist seine Fähigkeit, sowohl freies als auch gerinnselgebundenes Thrombin zu inhibieren. Die Notwendigkeit der Therapiesteuerung über die Kontrolle der PTT kann jedoch eine wesentliche Limitation insbesondere bei HIT-Patienten mit einer starken Gerinnungsaktivierung – z. B. bei beginnender DIC – darstellen [4, 18, 19].

■ **Die neuen direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK)**

Direkte Hemmer des aktivierten Faktors (FXa) (wie Rivaroxaban, Apixaban oder Endoxaban) bzw. Thrombin (Dabigatran-etexilat) werden oral zur Thromboseprophylaxe nach chirurgischen Eingriffen, tiefer Beinvenenthrombose oder bei Vorhofflimmern verabreicht [20]. Im Gegensatz zu Heparin zeigen die DOAK keine Interaktion mit PF4. In-vitro-Studien zeigten, dass die Anti-PF4/Heparin-Antikörper keine Thrombozytenaktivierung in Anwesenheit von Apixaban, Dabigatran bzw. Rivaroxaban induzieren [13]. Obwohl diese Daten vielversprechend sind, wurden bis jetzt nur wenige Berichte zur Anwendung von DOAK bei HIT-Patienten publiziert [21–31].

Insgesamt wurde im Rahmen dieser Arbeiten über 56 Patienten mit gesicherter HIT-Diagnose berichtet, hiervon wurden 30 Patienten mit Rivaroxaban, 16 Patienten mit Apixaban und 10 Patienten mit Dabigatran behandelt (Stand März 2017). Lediglich 12 Patienten wurden in einer prospektiven Studie eingeschlossen [31]. 10 bzw. 34 Patienten wurden in 2 retrospektiven Fallserien und Case-Report-Studien veröffentlicht [29, 30]. 42 der insgesamt 56 Patienten hatten thromboembolische Komplikationen infolge der HIT (HITT). Es gab keine einheitliche Vorgehensweise bezüglich des Starts der Therapie mit DOAK. 42 Patienten wurden zum Zeitpunkt des Verdachts zunächst auf parenterale Antikoagulation umgestellt: Argatroban (28 Patienten), Bivalirudin (6 Patienten), Fondaparinux (7 Patienten) und Danaparoid (ein Patient).

Die meisten Erfahrungen für DOAK in der Behandlung der HIT leiten sich aus Berichten über die Nutzung von **Rivaro-**



**xaban** ab. In einer multizentrischen, einarmigen, prospektiven Kohortenstudie wurde die Anwendung von Rivaroxaban (15 mg 2× tägl. initial) bei Patienten mit gesicherter HIT bzw. bei Patienten mit Verdacht auf HIT untersucht [31]. Die Diagnose HIT wurde bei 22 Patienten vermutet (4T-Score > 3) und bei 12 Patienten gesichert (mit dem funktionellen Test „Serotonin Release Assay“). Die Studie wurde aufgrund der niedrigen Zahl der rekrutierten Patienten abgebrochen. Sechs Patienten hatten thromboembolische Komplikationen infolge der HIT erlitten. Die Therapie mit Rivaroxaban wurde entweder ohne (n = 6) oder nach einer kurzen Einleitung (n = 6) mit Fondaparinux für 1–3 Tage gestartet. Eine Normalisierung der Thrombozytenzahl wurde bei 9 von 10 der thrombozytopenen HIT-Patienten nach 7–11 Tagen beobachtet. Darüber hinaus konnte ein Rückgang der Thrombosen bei 11 der 12 Patienten mit thromboembolischen Komplikationen dokumentiert werden. Allerdings hatte ein Patient unter Therapie mit Rivaroxaban in therapeutischer Dosis einen progredienten Verlauf einer bestehenden Thrombose im Bereich eines Katheters entwickelt. Schwere Blutungsereignisse infolge der Behandlung mit Rivaroxaban wurden nicht berichtet. In dieser Studie wurden jedoch Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 mL/min ausgeschlossen. Damit kann das Blutungsrisiko für thrombopene Patienten, bei denen durch eine Niereninsuffizienz eine Medikamentenakkumulation anzunehmen ist, nicht beurteilt werden.

In einer retrospektiven Studie wurden 11 Patienten mit Rivaroxaban behandelt, bei denen der klinische Verdacht auf eine HIT bestand [30]. Die Patienten bekamen zunächst Argatroban für ca. 32 Stunden. Die Gabe von Rivaroxaban erfolgte ca. 2 Stunden nach dem Stopp von Argatroban. Auch in dieser Studie konnten keine Blutungen bzw. neue thromboembolische Komplikationen unter Rivaroxaban beobachtet werden. Neben diesen beiden Studien haben mehrere Fallberichte die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie mit Rivaroxaban bei HIT Patienten bestätigt [21, 22, 24, 25].

**Apixaban** wurde ebenfalls als eine wirksame und sichere therapeutische Option im Zusammenhang mit der Behandlung von HIT-Patienten dargestellt. 15 Patienten wurde Apixaban in einer retrospektiven Studie verabreicht, entweder direkt (n = 5) oder nachdem die Thrombozytenzahl unter Argatroban bzw. Bivalirudin > 50×10<sup>9</sup>/L angestiegen war (n = 10) [29]. Von den 7 Patienten mit einer bestehenden Thrombose zum Zeitpunkt der HIT-Diagnose entwickelte unter der Therapie mit Apixaban keiner neue bzw. rezidivierende Thrombosen. Allerdings wurde bei einem Patienten unter der Therapie eine gastrointestinale Blutung diagnostiziert.

Die Anwendung von **Dabigatran** wurde in einer retrospektiven Studien bei 6 Patienten mit Verdacht auf HIT ausgeführt [30]. Es wurden in dieser Studie keine Daten über den Beginn und die Dauer der Therapie bzw. über die Dauer bis zum Anstieg der Thrombozytenzahl genannt, jedoch sind weder Blutungen noch Thrombosen im Rahmen dieser Behandlung aufgetreten. In einem Fallbericht wurde über eine schnelle Normalisierung der Thrombozytenzahl und Rekanalisierung einer tiefen Beinvenenthrombose unter Dabigatran (2 × 110 mg tgl.) berichtet [27]. Dabigatran zeigte in 2 weiteren Fallberichten Wirksamkeit bei der Behandlung von Patienten mit HITT

und Thrombophilie (kombiniert Prothrombin 20210A und MTHFR bzw. essentielle Thrombozytose) [28].

## ■ Diskussion

Die primäre Sorge im Management von HIT-Patienten ist nicht die Blutungsneigung durch Thrombozytopenie, sondern die Thrombosegefahr durch Thrombozytenaktivierung, welche durch heparinabhängige Antikörper getriggert wird. Daher sollte bei Patienten mit einem Thrombozytenabfall im zeitlichen Verlauf nach Beginn einer Heparintherapie oder bei Auftreten thromboembolischer Komplikationen in diesem Zusammenhang Heparin sofort abgesetzt und eine alternative Antikoagulation eingeleitet werden. Für Patienten mit HIT stehen verschiedene Antikoagulanzen zur Verfügung. Diese variieren in ihren pharmakologischen Eigenschaften, was eine patientenindividualisierte Behandlung des Krankheitsbildes essentiell macht.

DOAK nehmen inzwischen bei der Prävention und Behandlung von Thromboembolien eine größere Bedeutung ein. Vorläufige Daten deuten darauf hin, dass DOAK eine wirksame und sichere Behandlungsoption auch im Management von HIT-Patienten sein könnten. In Abwesenheit von randomisierten Studien kann jedoch derzeit keine evidenzbasierte Aussage getroffen werden. Eine Limitation solcher Studien liegt insbesondere an der geringen Anzahl von Patienten mit HIT, die alle Laborparameter sowie klinischen Parameter für die Diagnose dieser Erkrankung erfüllen. Trotzdem bieten die in diesem Übersichtsartikel diskutierten Studien und Fallberichte eine gute Möglichkeit, die klinischen Herausforderungen der Behandlung von HIT-Patienten mit DOAK kennenzulernen. Anzumerken ist, dass die Anwendung von DOAK bei HIT-Patienten derzeit ein „off label use“ ist. Ein wichtiger praktischer Aspekt ist die längere Halbwertszeit der DOAK (17–20 Stunden) im Vergleich zu Argatroban (25–40 Minuten) bzw. Bivalirudin (40–50 Minuten). Die Kombination von Thrombozytopenie und einer Behandlung mit DOAK stellt deshalb sicherlich ein mögliches Blutungsrisiko dar. Bis zur Sicherung der Diagnose HIT muss der behandelnde Arzt dieses Risiko tragen. Möglicherweise ist dies der Grund, weshalb die meisten Patienten zunächst mit parenteralen Antikoagulanzen behandelt und erst im Verlauf auf DOAKs umgestellt werden (am ehesten bei einer Thrombozytenzahl 50–100×10<sup>9</sup>/l). Welche Änderungen hier die Entwicklung und Anwendung von neuen Antidota beispielweise von Idarucizumab bzw. Andexanet zur Antagonisierung der Wirkung der DOAK bringen werden, bleibt derzeit noch offen. Durch die direkte und schnelle therapeutische Wirkung der DOAK ist eine Überlappung mit alternativen Antikoagulanzen theoretisch nicht notwendig. Klinische Studien zeigten, dass eine Therapie mit Rivaroxaban bzw. Apixaban zur Behandlung von Beinvenenthrombosen direkt gestartet werden kann. Damit sind beide Medikamente theoretisch gut für die Therapie von HITT geeignet. Trotzdem kann hierfür derzeit aufgrund fehlender Erfahrungen bei HIT-Patienten keine sichere Empfehlung ausgesprochen werden.

Zusammenfassend muss darauf hingewiesen werden, dass derzeit die Fallzahl der HIT-Patienten, die mit DOAK behandelt wurden, noch sehr gering ist und deshalb keine abschließende Beurteilung hinsichtlich der Vorteile einer solchen Be-

handlung möglich ist. Möglicherweise können ein zu geringer Wirkspiegel der Medikamente und eine damit einhergehende unzureichende Antikoagulation HIT-Patienten in der akuten Phase gefährden.

### ■ Fazit für die Praxis

- Bei starkem Verdacht auf eine heparininduzierte Thrombozytopenie muss Heparin sofort abgesetzt und eine alternative Antikoagulation gestartet werden.
- Die Diagnosesicherung erfolgt durch einen funktionellen Test (z. B. HIPA) unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufs (z. B. hoher 4T-Score).
- Die alternativen Antikoagulanzen haben unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften, was eine patientenindividualisierte Behandlung bei HIT essentiell macht.
- Die aktuelle Datenlage zur HIT-Behandlung mit DOAK erlaubt keine abschließende Beurteilung hinsichtlich der klinischen Vorteile bzw. Risiken einer solchen Behandlung.

### ■ Interessenkonflikt

Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt.

#### Literatur:

1. Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *New Engl J Med* 2015; 73: 252–61.
2. Bakchoul T. An update on heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *Expert Opinion Drug Saf* 2016; 15: 787–97.
3. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 340S–380S.
4. Linkins LA, Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: real-world issues. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37: 653–63.
5. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, et al. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 759–65.
6. Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, et al. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2012; 120: 4160–7.
7. Althaus K, Hron G, Strobel U, et al. Evaluation of automated immunoassays in the diagnosis of heparin induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2013; 131: e85–90.
8. Sun L, Gimotty PA, Lakshmanan S, et al. Diagnostic accuracy of rapid immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2016; 115: 1044–55.
9. Linkins LA, Bates SM, Lee AYY, et al. Combination of 4Ts score and PF4/H-PaGIA for diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: prospective cohort study. *Blood* 2015; 126: 597–603.
10. Nagler M, Bachmann LM, Cate H, et al. Diagnostic value of immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2016; 127: 546–57.
11. Bakchoul T, Greinacher A. Recent advances in the diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol* 2012; 3: 237–51.
12. Lubenow N, Warkentin TE, Greinacher A, et al. Results of a systematic evaluation of treatment outcomes for heparin-induced thrombocytopenia in patients receiving danaparoid, ancrod, and/or coumarin explain the rapid shift in clinical practice during the 1990s. *Thromb Res* 2006; 117: 507–15.
13. Krauel K, Hackbarth C, Furl B, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: in vitro studies on the interaction of dabigatran, rivaroxaban, and low-sulfated heparin, with platelet factor 4 and anti-PF4/heparin antibodies. *Blood* 2012; 119: 1248–55.
14. Kang M, Alahmadi M, Sawh S, et al. Fondaparinux for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia: a propensity score-matched study. *Blood* 2015; 125: 924–9.
15. Schindewolf M, Steindl J, Beyer-Westendorf J, et al. Frequent off-label use of fondaparinux in patients with suspected acute heparin-induced thrombocytopenia (HIT) – findings from the GerHIT multi-centre registry study. 40). *Thromb Res* 2014; 134: 29–35.
16. Snodgrass MN, Shields J, Rai H. Efficacy and Safety of Fondaparinux in Patients With Suspected Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016; 22: 712–7.
17. Kiser TH, Fish DN. Evaluation of bivalirudin treatment for heparin-induced thrombocytopenia in critically ill patients with hepatic and/or renal dysfunction. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 452–60.
18. Warkentin TE. Anticoagulant failure in coagulopathic patients: PTT confounding and other pitfalls. *Expert Opinion Drug Saf* 2014; 13: 25–43.
19. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 49–60.
20. Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, et al. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 206–32.
21. Sartori M, Favaretto E, Cini M, et al. Rivaroxaban in the Treatment of Heparin-Induced Thrombocytopenia. 26). *J Thromb Thrombolysis* 2015; 40: 392–4.
22. Abouchakra L, Khabbaz Z, Abuoussi S, et al. Rivaroxaban for treatment of heparin-induced thrombocytopenia after cardiac surgery: A case report. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 150: e19–20.
23. Larsen PB, Jorgensen M, Friis-Hansen L, et al. Apixaban used for the management of heparin-induced thrombocytopenia in a 72-year-old woman with lung cancer. *Clin Case Rep* 2015; 3: 987–9.
24. Tardy-Poncet B, Piot M, Montmartin A, et al. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia without thrombosis in a patient receiving postoperative thromboprophylaxis with rivaroxaban. *Thromb Haemost* 2015; 114: 652–4.
25. Ng HJ, Than H, Teo EY. First experiences with the use of rivaroxaban in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2015; 135: 205–7.
26. Annicchero FJ, Alonso JL, Urbieta M, et al. Dabigatran como posibilidad terapeutica en el síndrome de trombocitopenia inducida por heparina tipo II. *An Sist Sanit Navar* 2012; 35: 521–4.
27. Mirdamadi A. Dabigatran, a direct thrombin inhibitor, can be a life-saving treatment in heparin-induced thrombocytopenia. *ARYA atherosclerosis* 2013; 9: 112–4.
28. Bircan HA, Alanoglu EG. Massive Pulmonary Embolism in a Patient with Heparin Induced Thrombocytopenia: Successful Treatment with Dabigatran. *Eurasian J Med* 2016; 48: 65–8.
29. Kunk PR, Brown J, McShane M, et al. Direct oral anticoagulants in hypercoagulable states. *J Thromb Thrombolysis* 2017; 43: 79–85.
30. Sharif M, Bay C, Vajo Z, et al. New oral anticoagulants in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2015; 135: 607–9.
31. Linkins LA, Warkentin TE, Pai M, et al. Rivaroxaban for treatment of suspected or confirmed heparin-induced thrombocytopenia study. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1206–10.

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Die meistgelesenen Artikel



## Journal für Kardiologie

## Zeitschrift für Gefäßmedizin



## Journal für Hypertonie

