

Seltene Differenzialdiagnose der Thrombose

Carsten Müller

Facharzt für Innere Medizin
und Angiologie, Phlebologie



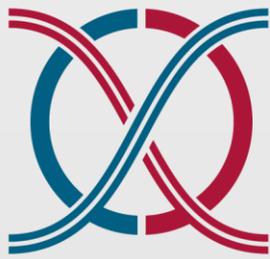
Praxis für Innere-
und Gefäßmedizin



Der Patient...



- Hüftgelenksoperation vor 10 Tagen
- Thromboseprophylaxe mit UFH (da Anamnese Nierenversagen...GFR 39 ml/min)
- Seit gestern zunehmende Beinschwellung
- Thrombozyten 86 Gpt/l



HIT I vs. HIT II

	„Nicht-immunologische HIT“ (früher „HIT I“)	HIT („immunologische HIT“; „HIT II“)
Auslöser	Nicht-immunologisch; direkte Plättchenaktivierung durch Heparin	Immunologisch; PF4/Heparin-IgG-Komplexe
Thrombozytenabfall (im Vergleich zum Ausgangswert)	weniger als 30 %	mehr als 50%; (i.d.R. Absolutwerte zwischen 40.-80.000/ μ l)
PF4/Heparin-Antikörper	fehlen	vorhanden
Zeitpunkt des Thrombozytenabfalls	1 – 2 Tage	5 – 14 Tage
Häufigkeit	10 – 20 % (unter therapeutischer Dosierung von UFH)	<0,1 – 5,0% ¹ (NMH ca. 0,2%, UFH ca. 2,6% ²) (mit großen Unterschieden je nach Patientengruppen)
Rückbildung	Spontan unter Fortführen der Heparin-gabe (nicht lebensbedrohlich)	Sofortiges Umstellen auf alternative Antikoagulanzen notwendig (lebensbedrohlich)
Komplikationen	keine	Venöse und arterielle Thrombosen (4:1) Hautnekrosen, Amputationen, Mortalität von 20-30% ³

modifiziert nach: Gürtler K et al., Anaesthesist 2006; 55:1009–28

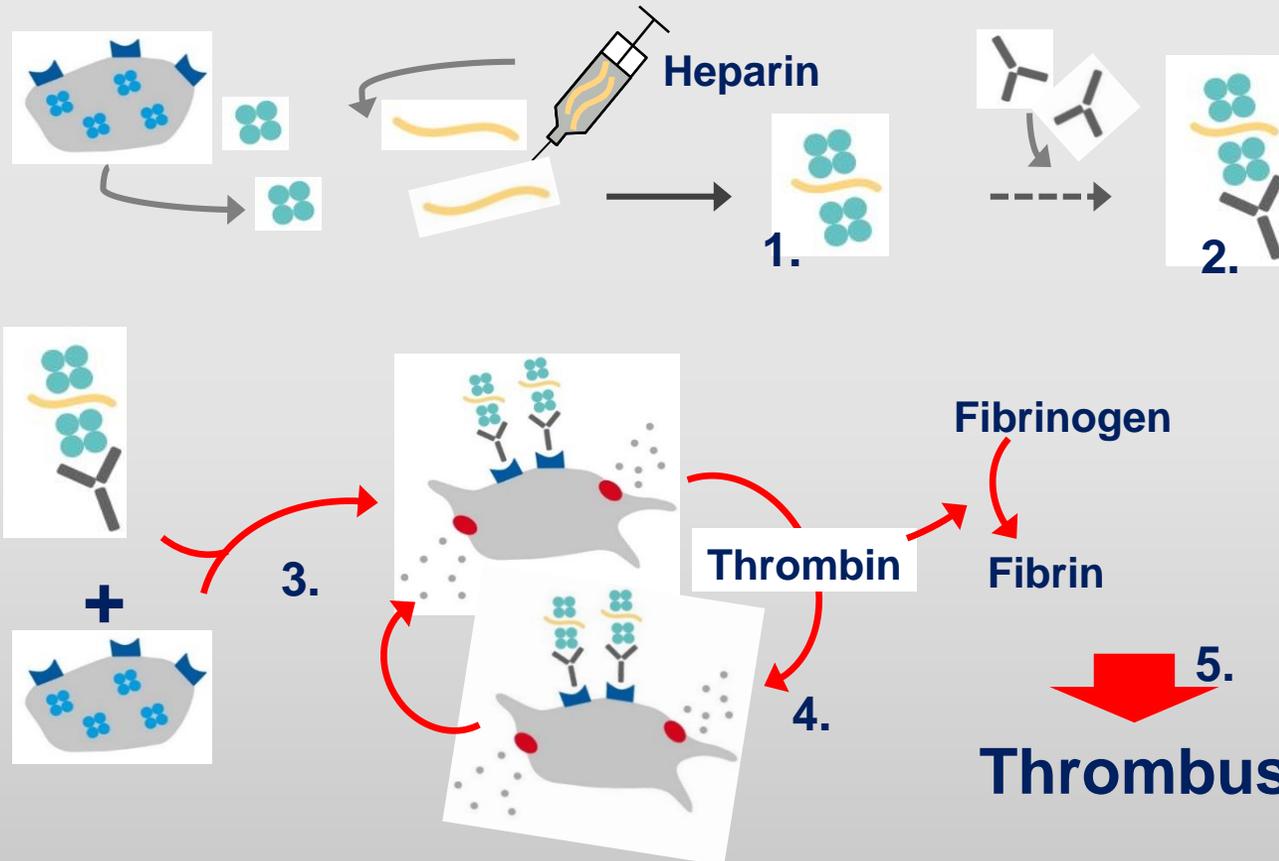
1: Greinacher A et al., Deut Ärzteblatt 2003; 100: A 2220–9

2. Martel N et al., Blood 2005; 106: 2710-5

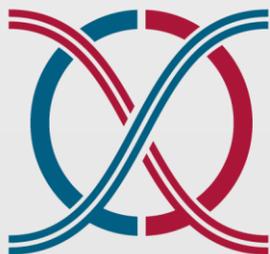
3. Franchini M Thromb J 2005; 3:14



HIT II



1. **Komplexbildung PF4/Heparin**
2. **Einige Patienten bilden Antikörper gegen diesen Komplex**
→ Bildung des Immunkomplexes aus PF4/Heparin/AK
3. **Immunkomplexe können Thrombozyten aktivieren**
- intravasal / ungerichtet
Folge: Thrombozytopenie + Freisetzung prothrombotischer Mikropartikel
4. **Thrombozyten-Aktivierung fördert Bildung von Thrombin**
→ Thrombin aktiviert weitere Thrombozyten und
→ katalysiert die Fibrinbildung
5. **Thrombusbildung / Emboliegefahr**

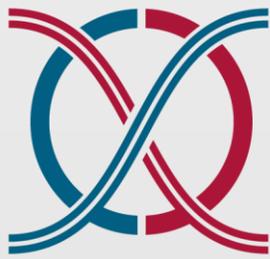


4T-Score

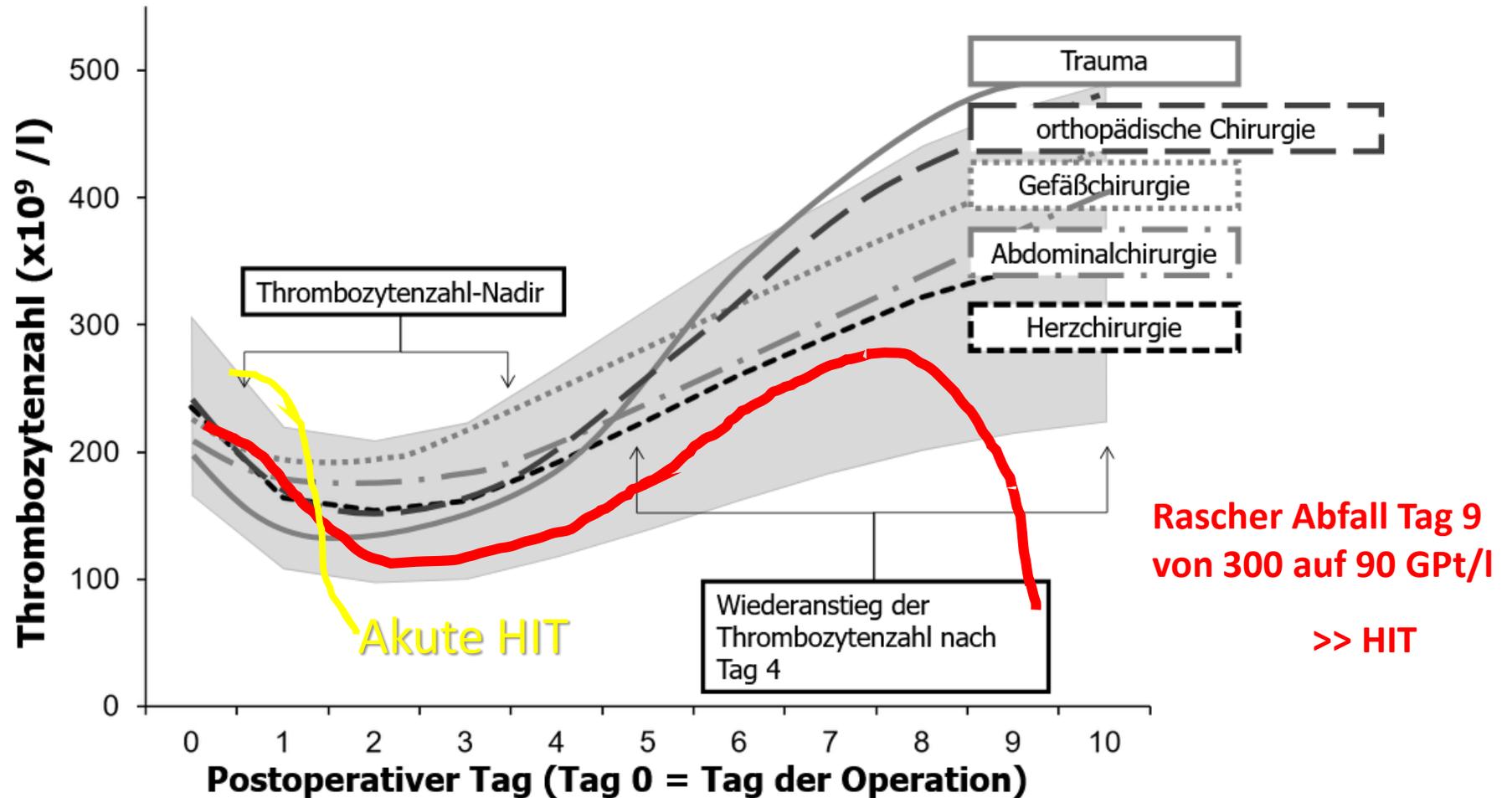
Tab. 1 4T-Score zur Abschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT)

HIT-Verdachtskriterien	Wahrscheinlichkeitskriterien		
	2 Punkte	1 Punkt	0 Punkte
Thrombozytopenie	Niedrigster Wert ≥ 20 Gpt/l und $>50\%$ Abfall	Niedrigster Wert 10–19 Gpt/l oder 30–50 % Abfall (oder $>50\%$ unmittelbar nach chirurgischem Eingriff)	Niedrigster Wert < 10 Gpt/l oder $<30\%$ Abfall
Tag des Auftretens des Thrombozytenabfalls	Tag 5–10 oder ≤ 1 bei früherer Heparintherapie (innerhalb der letzten 30 Tage)	Unbekannt, aber könnte zur HIT passen, bzw. $>$ Tag 10 bzw. \leq Tag 1 bei früherer Heparintherapie (innerhalb der letzten 30 bis 90 Tage)	Tag < 4 (keine frühere Heparintherapie)
Thrombosen oder andere Komplikationen	Gesicherte neue Thrombose, Hautnekrosen, anaphylaktische Reaktion (nach Heparinbolus)	Fortschreitende oder rezidivierende Thrombose, Verdacht auf Thrombose (noch nicht bestätigt) oder nicht nekrotisierende Hautläsionen	Keine Komplikationen
Andere („oTher“) Gründe für Thrombozytenabfall	Keine	Denkbar	Definitiv

Der Score wird durch Addition der Einzelpunktzahlen bestimmt (0–3 Punkte = niedrige Wahrscheinlichkeit; 4–5 Punkte = mittlere Wahrscheinlichkeit; 6–8 Punkte = hohe Wahrscheinlichkeit)



Verlauf der Thrombozytenzahlen nach größeren operativen Eingriffen

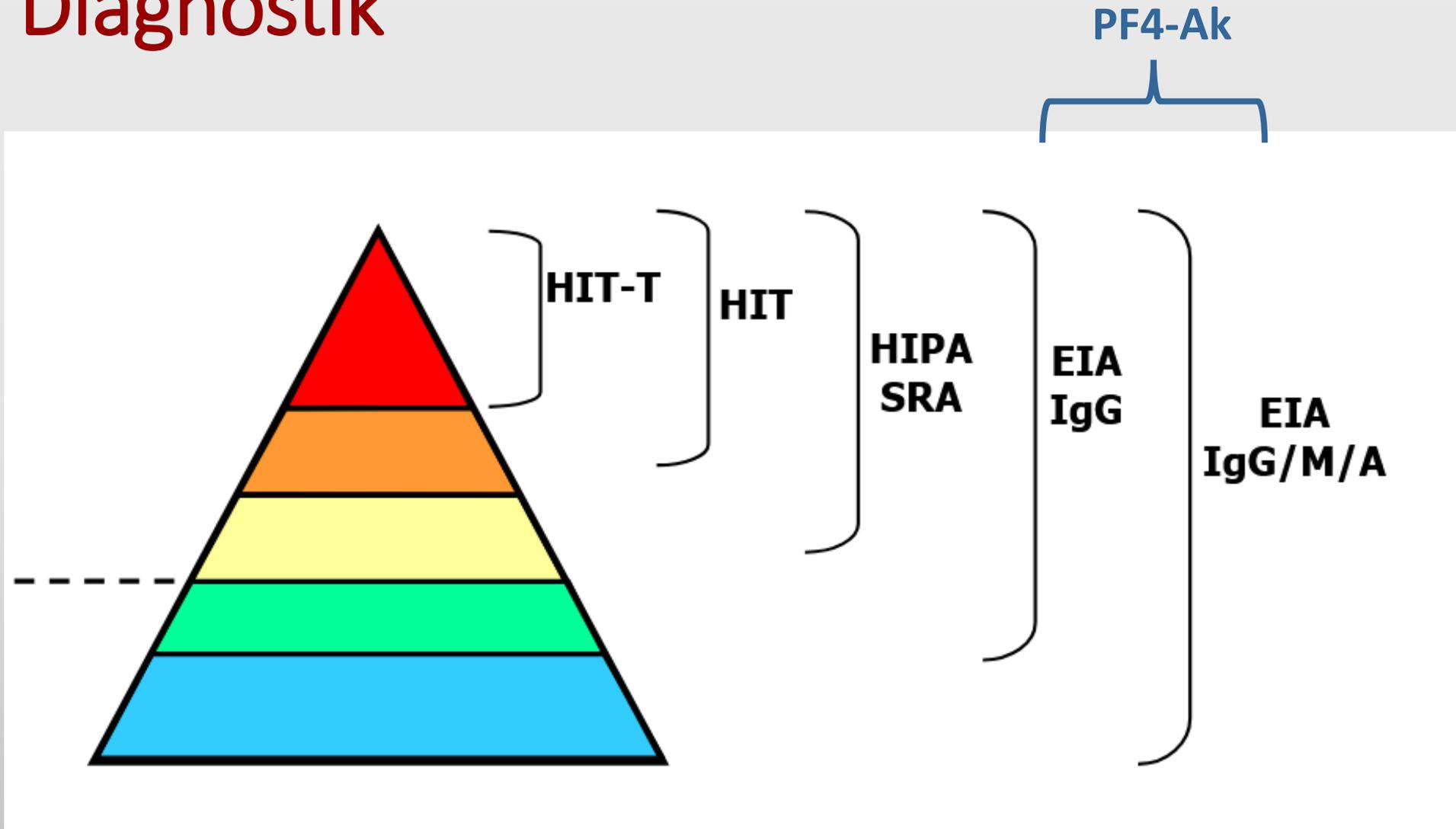


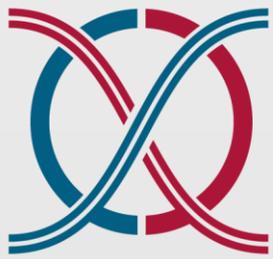
Greinacher A & Selleng K; Hämatologie 2010; Nijsten et al. Crit Care Med. 2000;28:3843-3846; Akca et al. Crit Care Med. 2002;30:753-756

Lo GK et al. J Thromb Haemost 2006; 4: 759-65
Warkentin TE. Circulation 2004; 110: e454-8



Diagnostik





Patient 1

Tage	-1	0 (OP)	+5	+7	+9
Thrombozyten (Gpt/l)	355		288	320	86

- Antigentest: PF4-Ak positiv
- CRP 24 mg/l
- Medikamentenverlauf bis auf Heparin ohne Änderung

4-T-Score

Thrombocytes: 2 Punkte

Time: 2 Punkte

Thrombosis: 2 Punkte

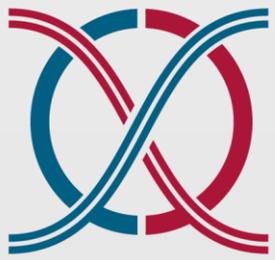
Other: 2 Punkte

hohe Wahrscheinlichkeit

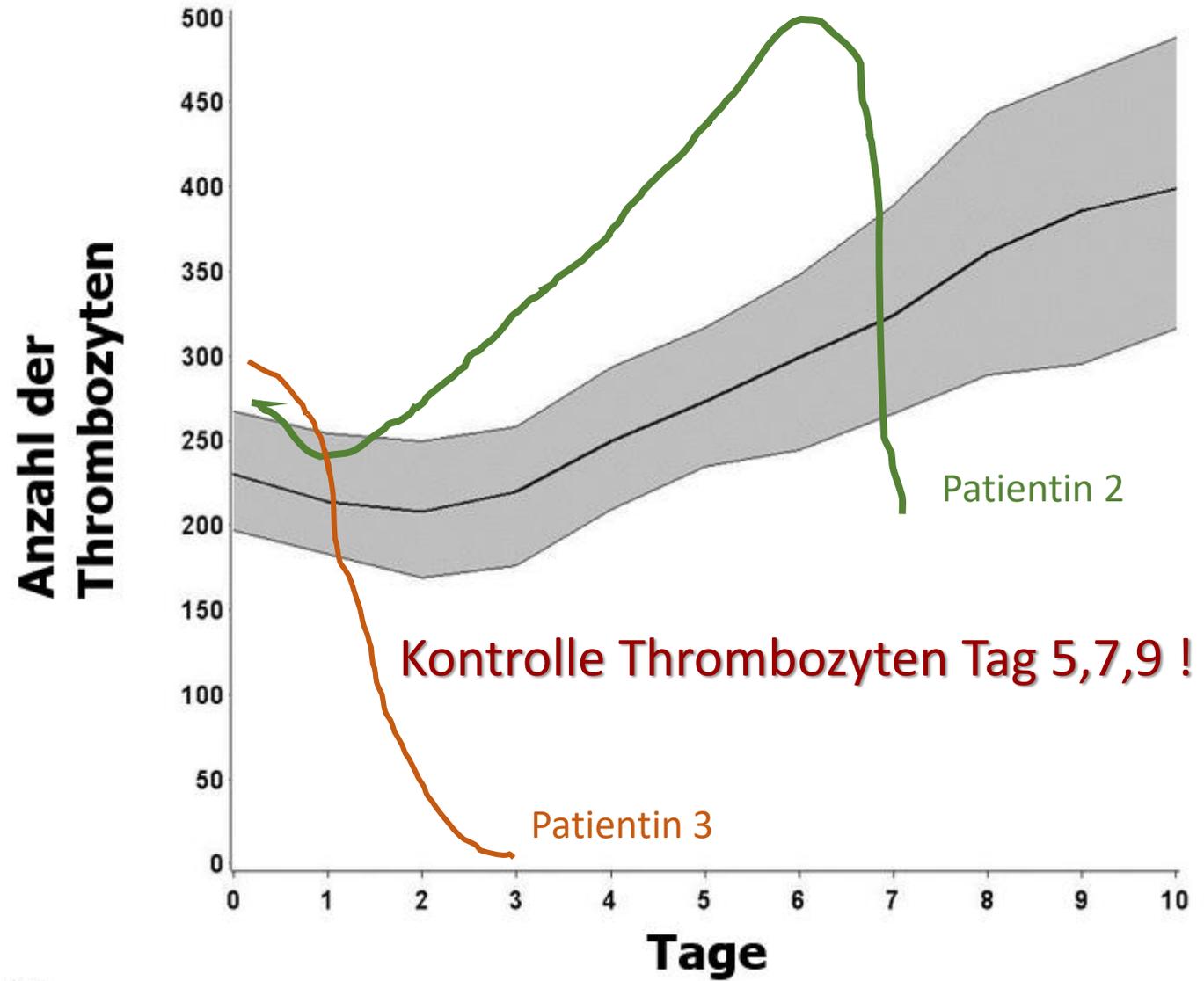


Patient 2 / 3

	Tage	-1	0 (OP)	+1	+3	+5	+7	+9
72 F	Thromb. (GPt/l)	298					244	
63 F	Thromb. (GPt/l)	320		190	20			

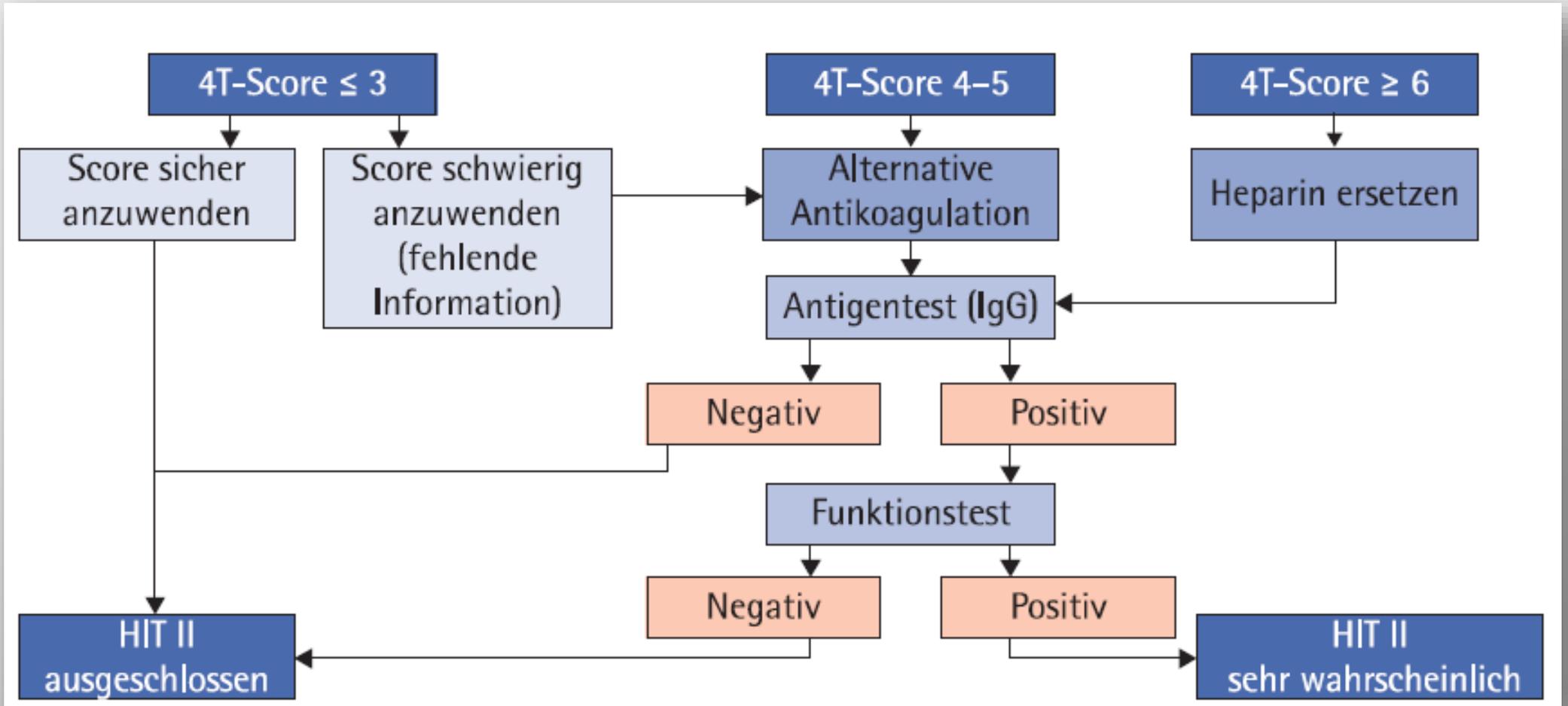


Patient 2





Was nun bei HIT-Verdacht?



Mod. nach Greinacher A, Selleng K Gefäßchirurgie 2018; 23:193-207
(aus HIT pocketcard Set © 2018 Börm Bruckmeier Verlag GmbH)



Behandlung der HIT

- **Danaparoid**
- **Argatroban**
- **Fondaparinux**
- **DOAK**

- **Plasmapherese**
- **IgG**

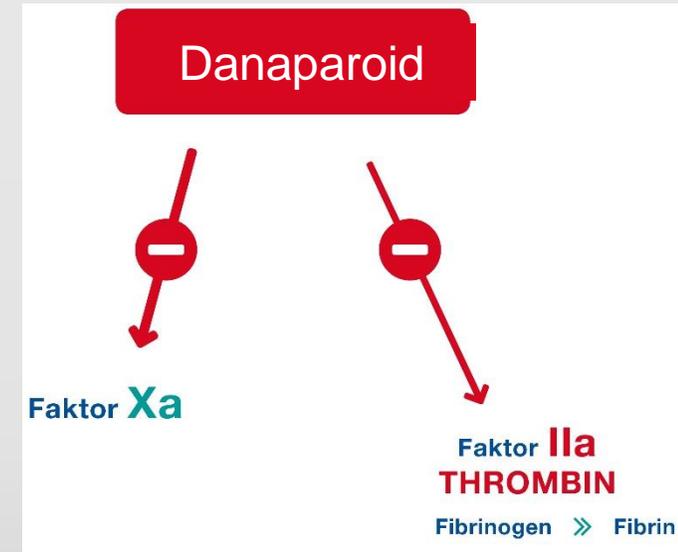


Danaparoid

- „Heparinoid“ (Heparansulfat, Dermatansulfat, Chondroitinsulfat)
- Zugelassen in Deutschland in prophylaktischer und therapeutischer Dosierung
- Antithrombotische Wirkung Faktor Xa und IIa ($\geq 22:1$)¹
- $t_{1/2}$ = 25 h (Xa) bzw. 7 h (IIa)



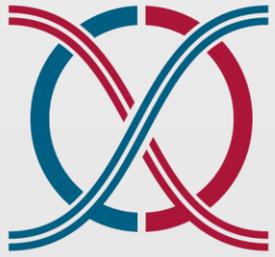
- Elimination überwiegend renal
- Therapeutische Breite: Anti-Xa-Aktivität (0,5-0,8 aXa U/ml) bei Erhaltungsinfusion
→ Anti-Xa-Monitoring selten notwendig
- Anti-immunogene Wirkung²



Fachinformation ORGARAN, Stand 11.2018

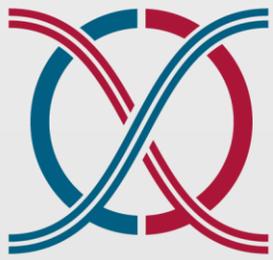
1. Warkentin TE, Greinacher A. Informa Healthcare 2007

2. Krauel K et al., J Thromb Haemost 2008; 6:2160-7



Danaparoid

- **Vorteil:** hemmt Komplexbildung Heparin-PF4, i.v. oder s.c. Gabe, kein Monitoring
- **Nachteil:** lange HWZ (18 h), renal eliminiert, ca. 10% Kreuzreaktivität (?)



Danaparoid / Argatroban

	Danaparoid	Argatroban
HIT-Indikationen	TE-Prophylaxe und Therapie	nur Therapie*
Gabe	i.v. & s.c.	nur i.v.
Monitoring	direkt (anti-Xa-Level)	indirekt (aPTT oder ACT**)
Wirkort	Xa >> IIa	IIa
Halbwertszeit	ca. 25 Std. (für aXa-Aktivität)	52 +/- 16 Min
Einfluss auf INR	nicht signifikant	verlängert/erhöht
Einfluss auf Protein C	nicht signifikant ²	inhibiert evtl. PC-Aktivierung ²
Elimination	renal > hepatisch	vorwiegend hepatisch
Anti-immunogen	reduziert AK-Bindung und Plättchen-Aktivierung ¹	Nein ¹

nach:

Linkins LA et al. Chest 2012; 141 (2 Suppl): e495S-530S
 Fachinformation Orgaran (Stand 11/2018)
 Fachinformation Argatra® (Stand 06/2017)

1. Krauel K et al., J Thromb Haemost 2008; 6:2160-7
2. Warkentin TE, Hematology 2011; 143-9

* Zur Antikoagulation bei erwachsenen Patienten mit heparininduzierter Thrombozytopenie Typ II (HIT II), die einer parenteralen antithrombotischen Therapie bedürfen. Die Diagnose sollte durch den HIPAA („heparin induced platelet activation assay“, Test auf eine heparininduzierte Thrombozytenaktivierung) oder einen entsprechenden Test bestätigt werden. Eine solche Bestätigung darf jedoch den Behandlungsbeginn nicht verzögern.

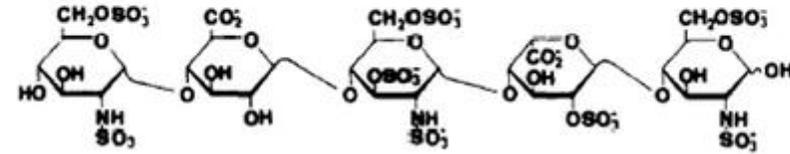
** aPTT= aktivierte partielle Thromboplastinzeit; ACT= activated clotting time



Fondaparinux

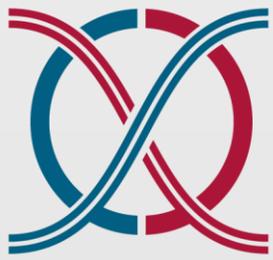
Fondaparinux

700 aFXaU/mg



- Synthetischer und selektiver Inhibitor von Faktor Xa
- Unterbricht Gerinnungskaskade und hemmt sowohl die Thrombin- als auch die Thrombusbildung
- Keine Auswirkungen auf die Thrombozyten, keine Thrombozytenkontrolle erforderlich
- Kein tierisches Produkt: chemische Synthese (Herstellung in EU)
- 100%Bioverfügbarkeit, Rascher Wirkeintritt

Bauersachs RM. Pharmacol. Ther. 2023;
28:10742484221145010



Fondaparinux

Prophylaxe: Arixtra 2,5 mg s.c.

Therapie: Arixtra 7,5 mg s.c.

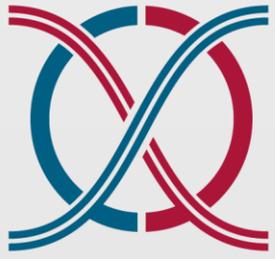
< 50 kg Arixtra 5 mg s.c.

> 100 kg Arixtra 10 mg s.c.

Nachteile:

- Nierenfunktion
- nur s.c. Gabe
- kein Antidot

GFR < 20 ml/min (Prophylaxe) bzw. < 30 ml/min (Therapie) – Kontraindikation
GFR 20-50 ml/min – Dosisreduktion (1,5 mg)



DOAKs (Rivaroxaban, Edoxaban, Apixaban, Dabigatran)

...wenige Daten aber diese mit guten Ergebnissen

(Rivaroxaban, Apixaban) bei vermuteter und bestätigter HIT...

...wenn der Patient schlucken kann...



Vielen Dank

