

Aus der Klinik für Anästhesiologie der Heinrich – Heine – Universität Düsseldorf

Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Benedikt Pannen

Inzidenz von Blutungen und thrombembolischen Ereignissen bei
chirurgischen Intensivpatienten mit Verdacht auf eine Heparin-
induzierte Thrombozytopenie Typ II

–

Ein Vergleich der therapeutischen Antikoagulation mit Argatroban
oder Lepirudin

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der
Heinrich – Heine – Universität Düsseldorf

vorgelegt von Astrid Bahlmann

2019

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich – Heine – Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter Prof. Dr. med. Peter Kienbaum

Zweitgutachter PD Dr. med. Alexander Assmann

Teile dieser Arbeit wurden als Originalarbeit veröffentlicht:

Argatroban versus Lepirudin in critically ill patients (Alicia): a randomized controlled trial

Tanja A Treschan, Maximilian S Schäfer, Johann Geib, Astrid Bahlmann, Tobias Brezina, Patrick Werner, Elisabeth Golla, Andreas Greinacher, Benedikt Pannen, Detlef Kindgen-Milles, Peter Kienbaum, Martin Beiderlinden

Critical Care 2014; 18: 588

Zusammenfassung

Kritisch kranke PatientInnen haben aufgrund ihrer Immobilisation ein erhöhtes Thromboserisiko. Mittel der Wahl zur Prophylaxe ist Heparin. Eine gefürchtete Nebenwirkung dieser Therapie ist die Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II. Es kommt zu einer immunologisch vermittelten Aktivierung der Thrombozyten und in der Folge zu deren Verbrauch mit dem Abfall der Thrombozytenzahl um teilweise über 50% des Ausgangswertes. Klinisch imponiert die HIT Typ II paradoxerweise vor allem durch Thrombosen, seltener durch Blutungen. Allein beim Verdacht ist das sofortige Absetzen von Heparin und die Etablierung einer alternativen Antikoagulation obligat. Zur intravenösen Antikoagulation nutzten wir die beiden direkten Thrombininhibitoren Argatroban und Lepirudin. Um zu klären, welches dieser beiden Medikamente besser zur Vermeidung von Thrombosen bei gleichzeitig geringem Blutungsrisiko ist, haben wir 5285 PatientInnen gescreent und schlossen prospektiv, randomisiert, doppelt verblindet 66 PatientInnen einer chirurgischen Intensivstation in unsere Studie ein. 34 PatientInnen erhielten Argatroban und 32 PatientInnen Lepirudin. Über einen Zeitraum von 7 Tagen führten wir tägliche Visiten mit einer standardisierten körperlichen Untersuchung sowie der Dokumentation von Laborkontrollen, eventueller Transfusionen und Interventionen durch. Es fand sich ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko der mit Lepirudin behandelten PatientInnen. Das Thromboserisiko war in keiner der Gruppen signifikant erhöht. PatientInnen mit bereits bestehender chronischer Niereninsuffizienz sowie PatientInnen, die sich einem kontinuierlichen Nierenersatzverfahren unterziehen mussten, zeigten generell ein erhöhtes Blutungsrisiko unter Studienmedikation. Bei 15 der 66 eingeschlossenen ProbandInnen bestätigte sich der HIT - Verdacht. Auch hier fanden wir keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Blutungskomplikationen sowie unter alternativer Antikoagulation neuauftretene Thrombosen.

Abstract

Critically ill patients have a higher risk of thrombosis due to their immobilization. The standard anticoagulation is heparin. A dreaded side effect is the heparin-induced thrombocytopenia type II. The immune-mediated activation of the platelets results in their consumption and decrease up to 50% of an initial value. Paradoxically, patients suffer from bleeding complications less frequently due to thrombosis. On suspicion of heparin-induced thrombocytopenia type II immediate withdrawal of heparin is obligatory and an alternative anticoagulation needs to be established. For intravenous anticoagulation we used the two direct thrombin inhibitors argatroban and lepirudin. To clarify which of these two drugs are better for preventing thrombosis with low risk of bleeding at the same time we screened 5285 patients of a surgical intensive care unit. We included 66 patients in this prospective randomized double blind trial. 34 patients were treated with argatroban and 32 with lepirudin. Over a period of 7 days, we conducted daily visits with a standardized physical examination and the documentation of laboratory controls, if necessary transfusions and further clinical interventions. There was a significantly increased risk of bleeding in patients treated with lepirudin. The risk of thrombosis was not increased in any of the groups. Patients with pre-existing chronic renal impairment as well as patients undergoing renal replacement therapy generally showed a higher risk of bleeding complications on study medication. 15 out of 66 patients were proven with heparin-induced thrombocytopenia type II. These 15 patients showed no differences in the incidence of bleeding and new thrombotic events under alternative anticoagulation.

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
Abb.	Abbildung
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
CK - MB	Creatin - Kinase (Myokardtyp)
cCT	cranielle Computertomografie
d.h.	das heißt
ELISA	Enzyme - linked Immunosorbent Assay
Fc	Fragment crystallisable
g	Gramm
geb.	geborene(r)
ggf.	gegebenenfalls
GOT	Glutamat Oxalacetat Transaminase
h	Stunde
HIPA	Heparin-induzierte Plättchenaggregation
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
INR	International Normalized Ratio
kg	Kilogramm
I.E.	internationale Einheiten
Ig	Immunglobuline
l	Liter
m	Meter
min	Minuten
n	Anzahl
PF 4	Plättchenfaktor 4

PPSB	Prothrombinkonzentrat
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
sec	Sekunden
SOFA	Sepsis - related organ failure assessment
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderem

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung

1.	Heparin und Heparin-induzierte Thrombozytopenie bei Intensivpatienten.....	1
1.1.	Heparin.....	1
1.2.	Heparin-induzierte Thrombozytopenie.....	2
1.3.	Klinisches Bild	3
1.4.	Zeitlicher Verlauf der Thrombozytenzahl und Ausmaß der Thrombozytopenie	3
1.5.	Häufigkeit von Thrombosen und Blutungen bei HIT–PatientInnen.....	4
1.6.	Diagnostik.....	5
1.7.	Therapie der HIT.....	7
2.	Alternative Antikoagulation mit direkten Thrombininhibitoren.....	8
2.1.	Argatroban.....	8
2.2.	Lepirudin.....	9
3.	Fragestellung.....	9
4.	Erläuterung zum Gesamtprojekt.....	9

II. Material und Methoden

1.	Studiendesign.....	11
2.	Patientenrekrutierung.....	11
2.1.	Einschlusskriterien.....	11
2.2.	Ausschlusskriterien.....	12
2.3.	Randomisierung.....	12
2.4.	Antikoagulation.....	12
3.	Datenerhebung.....	13
3.1.	Voruntersuchung und tägliche Visite.....	13
3.2.	Blutungen.....	14
3.2.1.	Klinische Einschätzung der Blutung.....	14
3.2.2.	Transfusionsbedarf.....	15
3.2.3.	Schweregrad der Blutungen.....	15
3.3.	Inzidenz thrombembolischer Ereignisse.....	15
3.3.1.	Dokumentation des weiteren Vorgehens bei Verdacht auf Thrombosen.....	15
3.4.	Statistische Auswertung.....	16

III. Ergebnisse

1.	Patientenrekrutierung und demografische Verteilung.....	17
2.	Inzidenz und Lokalisation von Blutungen.....	19
2.1.	Transfusionsbedarf.....	19
3.	Inzidenz thrombembolischer Ereignisse.....	20

4.	Vergleich von PatientInnen mit und ohne Blutungskomplikationen.....	20
5.	Inzidenz von Blutungen und thrombembolischen Ereignissen bei PatientInnen mit nachgewiesener HIT.....	22

IV. Diskussion

1.	Ergebniszusammenfassung.....	23
2.	Inzidenz von Blutungen.....	23
2.1.	Art und Lokalisation von Blutungen.....	24
3.	Inzidenz thrombembolischer Ereignisse.....	25
4.	PatientInnen mit Blutungskomplikationen im Vergleich zu PatientInnen ohne Blutungskomplikationen.....	26
5.	Inzidenz von Blutungen und thrombembolischen Ereignissen bei PatientInnen mit nachgewiesener HIT.....	27
6.	Limitationen der Studie.....	28

V. Literaturverzeichnis

VI. Anhänge

I. Einleitung

Kritisch kranke PatientInnen, die auf einer chirurgischen Intensivstation behandelt werden, sind aufgrund ihrer Immobilisation und dem operativen Trauma einem erhöhten Thromboserisiko ausgesetzt¹. Zur Prävention von Thrombosen wird daher als Mittel der Wahl Heparin eingesetzt². Im Rahmen dieser Therapie kann es zu einer relevanten Nebenwirkung kommen, der Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II (HIT)³. Betroffene PatientInnen sollten bereits bei Verdacht auf eine HIT nicht weiter mit Heparin behandelt werden, um einer Verschlimmerung des Krankheitsbildes vorzubeugen⁴. Die Rationale für dieses Vorgehen wird im Weiteren genauer erläutert. Zusätzlich muss dann mindestens bis zum sicheren Ausschluss der HIT eine alternative Antikoagulation erfolgen⁵. Dazu standen bis vor Kurzem unter anderem Argatroban und Lepirudin, zwei direkte Thrombininhibitoren zur Verfügung, die in der vorliegenden Arbeit untersucht wurden.

1. Heparin und die Heparin-induzierte Thrombozytopenie

1.1. Heparin

Unfraktioniertes Heparin ist ein Polysaccharid, das bei der Prophylaxe und Therapie von Thrombosen typischerweise als intravenöse Dauerinfusion zur Anwendung kommt (Abb. 1.)⁶. Heparin wird hepatisch metabolisiert und renal eliminiert. Aus diesem Grund ist eine Dosisanpassung bei Leber- oder Niereninsuffizienz notwendig. Die Überwachung der Heparintherapie erfolgt durch die Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT). Typischerweise wird für eine prophylaktische Antikoagulation eine aPTT im hochnormalen Bereich (ca. 35 Sekunden) benötigt, für eine therapeutische Antikoagulation eine 1,5- 2,5 fache Verlängerung der aPTT⁷.

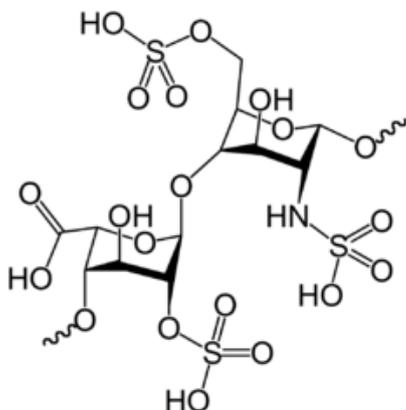


Abb. 1. Strukturformel Heparin

Die häufigste Nebenwirkung einer Heparintherapie sind Blutungen. Schwere Blutungen nach Gabe von unfraktioniertem Heparin lassen sich mit dem Antidot Protamin therapieren, welches Heparin bindet⁸.

Seltene Nebenwirkungen von Heparin sind reversibler Haarausfall und allergische Reaktionen, wie Urticaria, Rhinitis, Tränenfluss, Fieber, Bronchospasmen und Blutdruckabfall⁹.

Die hier vorliegende Arbeit behandelt eine weitere seltene, aber klinisch höchst relevante Nebenwirkung der Heparintherapie, die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT), die im Folgenden näher erläutert wird.

1.2. Heparin-induzierte Thrombozytopenie

Bei der Heparin-induzierten Thrombozytopenie werden zwei Formen unterschieden, die sich anhand ihrer weiter unten dargestellten Pathomechanismen und klinischer Erscheinungsbilder wesentlich unterscheiden.

HIT Typ I

Die HIT Typ I manifestiert sich meist in den ersten zwei Tagen der Behandlung mit Heparin und betrifft etwa 25% der behandelten PatientInnen. Als Ursache wird eine Hemmung der Adenylatzyklase in den Blutplättchen vermutet. Durch diese Hemmung steigt die Bereitschaft der Thrombozyten zur Aktivierung und Aggregation. Hierdurch werden Thrombozyten verbraucht und ihre Zahl im Blutbild fällt. Allerdings sinkt sie meist nicht unter 80.000 / μ l und erholt sich in der Regel spontan innerhalb weniger Tage, so dass eine Therapie nicht erforderlich ist und die PatientInnen weiter mit Heparin behandelt werden können. Klinisch verläuft die HIT Typ I meist asymptomatisch¹⁰.

HIT Typ II

Im Gegensatz zur HIT Typ I ist die Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II eine Immunreaktion. Dabei kommt es zur Ausbildung von Antikörpern gegen Komplexe aus Heparin und Plättchenfaktor 4 (PF 4)¹¹, der in größeren Mengen in den Thrombozyten gespeichert ist, jedoch auch in kleinen Mengen frei im Blut zirkuliert.

Der Komplex Heparin – PF4 wirkt als Antigen, gegen welches vor allem Antikörper der Klasse IgG gebildet werden¹². Binden diese Antikörper an das Antigen, können die Heparin – PF 4 – Antikörper – Komplexe auf der Thrombozytenoberfläche den Fc – Rezeptor Fc γ 1 besetzen. Dieser Vorgang führt zur Aktivierung der Thrombozyten und zu deren Aggregation¹³. Es kommt zur Thrombusbildung und dadurch zum Verbrauch der Blutplättchen, der sich im Blutbild als verminderte Thrombozytenzahl darstellt.

Dadurch haben PatientInnen mit HIT Typ II, paradoxerweise unter Antikoagulation mit Heparin, neben einem erhöhten Blutungsrisiko auch ein erhöhtes Thromboserisiko. Aus der Aktivierung der Thrombozyten resultieren weitere thrombogene Mechanismen. Bei der Aktivierung kommt es zu einer Entleerung der Thrombozytengranula und Freisetzung der darin enthaltenen PF 4 - Moleküle¹⁴. Diese Moleküle können dann an Heparin - ähnliche Glykosaminoglykanketten auf der Endotheloberfläche binden¹⁵. Auch an diese dann endothelständigen PF 4 – Moleküle können die HIT – Antikörper binden und es kommt zu einer Schädigung der Gefäßwand. Des Weiteren generieren aktivierte Thrombozyten auf ihrer Oberfläche Thrombin. Dadurch und durch eine Aktivierung der plasmatischen Gerinnungskaskade wird die Thrombusbildung begünstigt¹⁶.

In dieser Arbeit wird im weiteren Text von HIT gesprochen, womit dann immer die HIT Typ II gemeint ist.

1.3. Klinisches Bild

Das klinische Bild der HIT reicht von einer milden Ausprägung, die sich lediglich in einer verringerten Thrombozytenzahl zeigt, bis hin zu massiven klinischen Symptomen mit hoher Morbidität und Letalität. Trotz des massiven Thrombozytenverlusts werden bei der HIT eher Gefäßverschlüsse als Blutungen beobachtet, wobei venöse Thrombosen in der Literatur häufiger beschrieben sind als arterielle Gefäßverschlüsse¹⁷. Es kann zu tiefen Beinvenenthrombosen, aber auch Verschlüssen der Beinarterien, Koronarien, hirnversorgenden Arterien, Sinusvenen, Mesenterialvenen und –arterien, sowie von Hautgefäßen mit daraus resultierenden Hautnekrosen kommen¹⁸. Daher umfasst das klinische Bild der HIT Komplikationen wie Herz- und Hirninfarkte, aber auch gastrointestinale Notfälle, wie zum Beispiel gastrointestinale Blutungen oder das akute Abdomen durch mesenteriale Gefäßverschlüsse¹⁹.

Die Letalität der HIT lag vor einigen Jahren bei bis zu 30%²⁰. Diese konnte durch verbesserte diagnostische Möglichkeiten und eine optimierte Therapie auf etwa 7% gesenkt werden. Leider tragen trotzdem noch immer 20% der PatientInnen bleibende Schäden davon, wie beispielsweise Amputationen oder Residualdefekte nach Schlaganfällen²¹.

1.4. Zeitlicher Verlauf der Thrombozytenzahl und Ausmaß der Thrombozytopenie

Erkrankten PatientInnen an einer HIT, kommt es typischerweise 4 bis 14 Tage nach Beginn der Heparintherapie zu einem deutlichen Abfall der Thrombozytenzahl. Dieser zeitliche Ablauf wird „typical onset“ genannt. Die Zeit von 4 bis 14 Tagen benötigt das Immunsystem, um die spezifischen Antikörper zu generieren²². Die Zahl der

Blutplättchen fällt meist um mehr als die Hälfte des höchsten individuell gemessenen Wert ab. Dieser Mangel an Thrombozyten wird auch relative Thrombozytopenie genannt, da die Thrombozytenzahl die klassische Definition der absoluten Thrombozytopenie von kleiner 150.000 / μ l nicht unterschreiten muss²³.

Im Gegensatz zu dem bisher beschriebenen „typical onset“ der HIT, kann es auch zu einer frühzeitigeren Manifestation des Thrombozytenabfalls unmittelbar nach Beginn der Heparintherapie kommen, dem sogenannten „rapid onset“. Dies kann dann der Fall sein, wenn PatientInnen in den vorangegangenen 3 Monaten schon einmal mit Heparintherapie behandelt wurden und noch immer Antikörper im Blut der PatientInnen vorhanden sind. Dann kann es wenige Stunden nach Beginn der Heparintherapie zu einer abrupten Verminderung der Thrombozytenzahl kommen²⁴.

Ein dritter möglicher zeitlicher Verlauf wird als „delayed onset“ einer HIT bezeichnet. Hierbei kommt es sogar mehrere Tage nach Absetzen des Heparins zu einer HIT. Es wird vermutet, dass PF 4 – Moleküle gebunden an Chondroitinsulfat durch zirkulierende HIT – Antikörper erkannt werden²⁵.

Aufgrund der genannten potentiell bedrohlichen Komplikationen ist es wichtig, dass unter Heparintherapie eine regelmäßige Kontrolle der Thrombozytenanzahl durchgeführt wird und bei klinisch auffälligen Symptomen an eine HIT als mögliche Ursache gedacht wird²⁶.

1.5. Häufigkeit von Blutungen und Thrombosen bei HIT - PatientInnen

In der Literatur werden bei an HIT erkrankten PatientInnen wie bereits erwähnt weitaus weniger Blutungen als Thrombosen beschrieben²⁷.

Ein besonders hohes Blutungsrisiko scheinen herzchirurgische PatientInnen mit HIT zu haben. Bei diesem speziellen Patientenkollektiv wurde ein Blutungsrisiko von 36% ermittelt^{28,29}.

Die Datenlage zur Inzidenz von thrombembolischen Ereignissen bei HIT – PatientInnen ist ausgesprochen uneinheitlich, da sich die ermittelten Inzidenzen je nach Patientenkollektiv sehr stark unterscheiden. In Studien mit einem gemischten unbehandelten Patientenkollektiv wurde eine Wahrscheinlichkeit von 17 bis 55 % ermittelt HIT assoziierte, thrombembolische Komplikationen zu erleiden²⁶. Dabei wurden mit einem Verhältnis von 4:1 venöse Thrombosen weitaus häufiger beschrieben als arterielle Gefäßverschlüsse. Mit 25% aller Thrombosen sind Lungenarterienembolien am häufigsten beschrieben³⁰. Bei einem Patientenkollektiv aus ausschließlich orthopädischen PatientInnen liegt das Risiko einer thrombembolischen Komplikation mit

50% deutlich höher. Die überwiegende Mehrheit bilden auch hier venöse Gefäßverschlüsse³¹. Herzchirurgische PatientInnen scheinen aufgrund der therapeutischen Antikoagulation unter Zuhilfenahme sehr hoher Heparin-Dosen während der Operation in Kombination mit einer extrakorporalen Zirkulation an der Herz-Lungenmaschine besonders HIT- und Thrombose - gefährdet zu sein. In einer Arbeit aus dem Jahr 2008 ermittelten die Autoren ein Risiko von 30 bis 72 % für eine thrombembolische Komplikation²⁹. Bei kritisch kranken PatientInnen lag die Inzidenz von thrombembolischen Komplikationen bei 50%. Waren die Patienten nicht an einer HIT erkrankt, betrug das Risiko von Gefäßverschlüssen lediglich 4%.³

1.6. Diagnostik

Spezifische labormedizinische Diagnostik als Screening auf HIT hat sich nicht als sinnvoll erwiesen, sondern sollte nur im Fall eines konkreten Verdachts erfolgen^{32,33}. Allerdings gibt es Richtlinien, wann der Thrombozytenverlauf beobachtet werden muss. So wird bei Thromboseprophylaxe mit Heparin empfohlen, die Zahl der Thrombozyten vor allem an den Tagen 5 bis 10 der Therapie zu kontrollieren³⁴.

Der HIT – Verdacht ist eine klinische Diagnose, die auf dem zeitlichen Verlauf der Thrombozytenzahl und der Quantifizierung des Abfalls der Thrombozytenzahl beruht. Daneben wird das Vorliegen thrombembolischer Komplikationen und deren mögliche Ursachen in Betracht gezogen³⁵. Durch Heranziehen dieser vier Variablen kann der sog. 4 T – Score berechnet und das Risiko für das Auftreten einer HIT als gering, mittel oder hoch angegeben werden (Tab. 1.). Dazu wird bei PatientInnen das Vorliegen der in der Tabelle aufgeführten Merkmale überprüft und die jeweiligen numerischen Punktwerte addiert. Liegt der ermittelte Punktwert zwischen 0 und 3, so ist die Wahrscheinlichkeit einer HIT gering, die Wahrscheinlichkeit für einen negativen HIPA - Test liegt bei 100%³⁶. Erreichen die PatientInnen einen Wert von 4 oder 5 wird das Risiko einer HIT als mittelgradig eingeschätzt. Hier liegt die Wahrscheinlichkeit für einen positiven Antikörpernachweis bei 22%. Ab einem Score von 6 ist eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine HIT vorhanden³⁷. 40% dieser PatientInnen weisen einen positiven HIPA - Test auf. Der 4 T – Score hat einen hohen negativ prädiktiven Wert, d.h. wenn die im Score ermittelte Wahrscheinlichkeit einer HIT gering ist, haben PatientInnen mit hoher Wahrscheinlichkeit tatsächlich keine HIT. Wurde ein hoher Wert ermittelt, müssen zum sicheren Beweis oder Ausschluss der HIT weitere Tests durchgeführt werden³⁸.

	Definition	Punkte
Thrombozytopenie	Abfall der Thrombozytenzahlen um > 50% auf einen Nadir $\geq 20.000/\mu\text{l}$	2
	Abfall der Thrombozytenzahlen um 30 - 50 % auf einen Nadir 10.000-19.000/ μl	1
	Abfall der Thrombozytenzahlen um < 30% auf einen Nadir $\leq 10.000/\mu\text{l}$	0
Zeit seit Abfall der Thrombozyten	5-10 Tage oder ≤ 1 Tag bei früherer Heparintherapie (innerhalb der letzte 30 Tage)	2
	> 10 Tage oder < 1 Tage bei Heparintherapie innerhalb der letzten 31-100 Tage	1
	< 4 Tage (keine frühere Heparintherapie)	0
Thrombose	Neue Thrombose; Hautnekrose; akute systemische Reaktion nach Heparinbolus	2
	Progressive oder wiederholte Thrombose; erythematöse Hautläsionen; Thromboseverdacht aber nicht bestätigt	1
	keine Thrombose / Komplikation	0
andere Ursachen für Thrombozytopenie	keine andere Ursache für einen Thrombozytenabfall	2
	mögliche andere Ursache nachweisbar	1
	andere Ursache nachgewiesen	0

Tabelle 1: 4 T-Score

Bei begründetem Verdacht stehen folgende labordiagnostische Methoden zur Verfügung:

HIT Enzyme – linked immunosorbent assay

Der kommerziell erhältliche HIT Enzyme – linked immunosorbent assay (ELISA) weist PF 4 – IgG - Antikörper nach. Dazu werden Antigen – Komplexe aus PF 4 und Polyvinyl Sulfaten an einer Mikrotiterplatte immobilisiert. Das Patientenserum wird hinzugegeben, so dass die im Serum ggf. enthaltenen HIT – Antikörper der PatientInnen an das Antigen binden können. Die patienteneigenen Antikörper werden dann durch einen sekundären Antikörper, der einen Farbumschlag katalysieren kann, nachgewiesen. Je mehr sekundäre Antikörper an der Mikrotiterplatte binden, desto stärker ist dieser Farbumschlag, so dass die optische Dichte des Mediums damit proportional zur Anzahl

der HIT – Antikörper im Patientenblut ist. Damit ermöglicht diese Messung eine quantitative Bestimmung der IgG HIT – Antikörper. Allerdings sind die auf der Mikrotiterplatte fixierten Komplexe aus PF 4 und Polyvinyl – Sulfaten nicht identisch zu den in vivo vorkommenden Komplexen aus Heparin und PF 4. Dadurch werden auch Antikörper nachgewiesen, die klinisch keine HIT verursachen, so dass der HIT – ELISA nicht selten falsch positiv ausfällt³⁹.

Dennoch ist die Möglichkeit des schnellen Ausschlusses einer HIT bei hohem negativ prädiktivem Wert des Testes vorteilhaft. Bei positivem HIT – ELISA ist eine weiterführende Diagnostik zum endgültigen Nachweis einer HIT erforderlich⁴⁰.

Test auf Heparin-induzierte Plättchenaggregation

Bei der Heparin-induzierten Plättchenaggregation (HIPA) werden funktionell wirksame Antikörper im Patientenserum nachgewiesen, also nur solche Antikörper, die in der Lage sind, eine Thrombozytenaggregation zu induzieren. Hierbei werden gewaschene, funktionstüchtige Spender - Thrombozyten mit Patientenserum und Heparin inkubiert. Sind im Patientenserum entsprechende HIT - Antikörper vorhanden, kommt es zur Komplexbildung mit Heparin und zur Aktivierung der Thrombozyten, wodurch die Probe gerinnt und sich ein Sediment bildet. Die Transparenz des Testansatzes wird alle 5 Minuten gegen eine indirekte Lichtquelle abgelesen. Der Zeitpunkt der Zunahme der Transparenz wird notiert. Kommt es zu einer Aggregation der Thrombozyten und somit zur visuell sichtbaren Sedimentbildung gilt der Test als positiv.

Bleibt die Thrombozytenaktivierung aus, bleibt die Probensuspension trübe und der Test ist negativ⁴¹.

1.7. Therapie der HIT

Die Therapie der HIT besteht zum Einen im sofortigen Absetzen des Heparins schon bei Verdacht auf HIT und zum Anderen in der Etablierung einer alternativen Antikoagulation²⁶. Die alternative Antikoagulation muss in therapeutischer Dosierung erfolgen, da ansonsten bei einer HIT das Risiko für thrombembolische Ereignisse auch im weiteren Verlauf deutlich erhöht ist. In einer retrospektiven Studie, die den Verlauf der HIT zusammenfasste, wenn im Verdachtsfall als alleinige Maßnahme das Heparin abgesetzt wurde, erlitten etwa 60% der PatientInnen im Laufe von 30 Tagen eine Thrombose⁴².

Zur kontinuierlichen intravenösen Anwendung bei IntensivpatientInnen standen zum Zeitpunkt der Entwicklung und klinischen Durchführung der hier vorgestellten Arbeit die beiden direkten Thrombininhibitoren Argatroban und Lepirudin zur Verfügung.

2. Alternative Antikoagulation mit direkten Thrombininhibitoren

2.1. Argatroban

Argatroban ist ein Derivat der Aminosäure Arginin (Abb. 2.). Es handelt sich um einen synthetisch hergestellten direkten Thrombininhibitor. Er bindet selektiv an die aktive katalytische Bindungsstelle des Thrombins, wodurch reversibel sämtliche Wirkungen des Thrombins inklusive der Fibrinbildung gehemmt werden. Es entfällt die Aktivierung der Gerinnungsfaktoren V, VII und XII, sowie die Thrombozytenaktivierung und –aggregation. Weiterhin wird die Aktivierung von Protein C durch Thrombin gehemmt. Die Applikation von Argatroban erfolgt kontinuierlich intravenös über einen Perfusor. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 45 Minuten. Das Medikament wird vorwiegend hepatisch metabolisiert. Der Abbau geschieht über Hydroxylierung und Aromatisierung in nicht aktive Metabolite. Ein kontinuierlicher Wirkspiegel ist laut Fachinformation nach 2 bis 4 Stunden erreicht. Renale Dysfunktion hat keinen Einfluss auf Pharmakokinetik und –dynamik des Medikaments. Demgegenüber verlängert eine hepatische Dysfunktion die Halbwertszeit um das 2 bis 3 fache und vermindert die Clearance um ein Viertel im Vergleich zu gesunden ProbandInnen. Dies macht eine Dosisreduktion bei Leberinsuffizienz erforderlich. Die Therapiekontrolle erfolgt über die Bestimmung der aPTT. Es gibt bisher kein spezifisches Antidot für Argatroban. Häufig beobachtete Nebenwirkungen sind Blutungen, sowie tiefe Venenthrombosen, Übelkeit und Purpura^{43–45}.

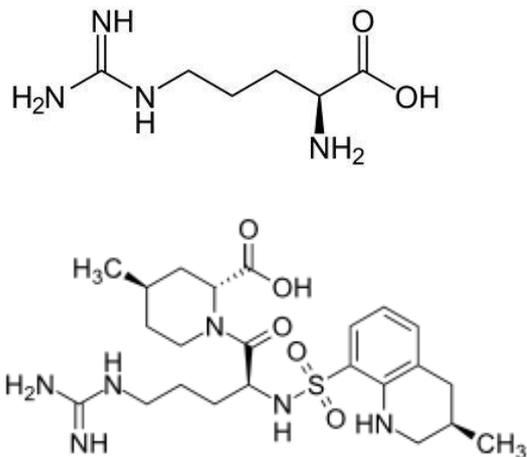


Abb. 2. Strukturformel Arginin (oben) und Argatroban (unten)

2.2. Lepirudin

Lepirudin gehört zur Gruppe der Hirudine, die ursprünglich aus dem Speichel des medizinischen Blutegels (*Hirudo medicinalis*) gewonnen wurden. Die Herstellung von Lepirudin erfolgt mittels gentechnisch veränderter Hefen. Es handelt sich ebenfalls um

einen direkten Thrombininhibitor, welcher die Fibrinogenbindungsstelle des Thrombins besetzt und über einen Ausläufer das aktive Zentrum hemmt. Allerdings ist diese Bindung im Unterschied zu Argatroban irreversibel. Die Wirkungen entsprechen denen des Argatrobans. Lepirudin wird ebenfalls kontinuierlich intravenös appliziert. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 1 bis 2 Stunden. Die Metabolisierung über die Leber ist nur gering, die Abbauprodukte sind im Gegensatz zu denen des Argatrobans biologisch aktiv. Sie werden innerhalb der ersten 24 Stunden zu 33 bis 65% renal ausgeschieden, davon 30% in metabolisierter Form. Da die Elimination des Medikaments überwiegend renal geschieht, muss hier eine Dosisreduktion bei PatientInnen mit renaler Dysfunktion durchgeführt werden. Die Therapiekontrolle erfolgt ebenfalls über die Bestimmung der aPTT. Auch für Lepirudin gibt es kein Antidot⁴⁶. Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen sind allergische Reaktionen und Blutungen^{47,48}.

Lepirudin wurde während der vorliegenden Studie aus ökonomischen Gründen vom Markt genommen.

3. Fragestellung

Argatroban und Lepirudin sind bisher noch nie prospektiv miteinander verglichen worden. Sie wurden nur jeweils einzeln mit historischen Kontrollgruppen in Bezug gesetzt, meist mit Hilfe retrospektiver Datenanalysen. Zum Zeitpunkt der Planung und Durchführung dieser Studie gab es kaum Daten zum Einsatz von Argatroban oder Lepirudin bei chirurgischen IntensivpatientInnen mit HIT – Verdacht.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde daher die Frage untersucht, ob es einen signifikanten Unterschied in der Inzidenz und Schwere von Blutungen und thrombembolischen Ereignissen bei der Verwendung von Argatroban oder Lepirudin bei kritisch kranken PatientInnen mit HIT - Verdacht gibt.

4. Erläuterung zum Gesamtprojekt

Die hier vorgestellte Arbeit ist ein Teilprojekt der klinischen Studie „Argatroban versus Lepirudin in critically ill patients“ (AliCia), in deren Rahmen noch folgende weitere Dissertationen durchgeführt werden: Die Auswertung der Screeningdatenbank ist Gegenstand der Arbeit von Herrn Johann Kemper (geb. Geib). Herr Tobias Brezina vergleicht die Steuerbarkeit von Argatroban und Lepirudin. Die Arbeit von Herrn Patrick Werner widmet sich der Gerinnungsdiagnostik mittels Rotationsthrombelastometrie.

II. Material und Methoden

1. Studiendesign

Wir führten eine prospektive, doppelt verblindete, monozentrische Phase IV Studie durch, die dem Arzneimittelgesetz unterlag. Testsubstanzen waren Argatroban und Lepirudin. Das Projekt war vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (EudraCT): 2006-3003122-28) sowie von der Ethikkommission der Heinrich – Heine – Universität MO – LKP – 310 begutachtet und am 19.12.2008 genehmigt. Unter NCT00798525 ist die Studie bei *clinicaltrials.com* registriert. Die Durchführung erfolgte im Einklang mit der gültigen Version der Deklaration von Helsinki.

Primärer Endpunkt der von uns durchgeführten Studie waren die Filterlaufzeiten von Hämodialysen bei PatientInnen, die sich einem kontinuierlichen Nierenersatzverfahren unterziehen mussten. Diese Ergebnisse werden in einer anderen Arbeit thematisiert. Aus unserem primären Endpunkt ergab sich die folgende Fallzahlschätzung: Um eine 80%ige Power für ein Signifikanzlevel von 0,05 zu generieren, benötigten wir 15 dialysepflichtige PatientInnen in jeder Studiengruppe. Daraus ergab sich eine geschätzte Probandenzahl von 100 um 30 dialysepflichtige PatientInnen zu untersuchen.

Sekundäre Endpunkten waren u.a. die in dieser Arbeit beschriebenen Inzidenzen von Blutungen und thrombembolischen Komplikationen.

2. Patientenrekrutierung

2.1. Einschlusskriterien

Erwachsene PatientInnen kamen für die Teilnahme an der Studie in Frage, wenn bei ihnen der Verdacht auf eine HIT bestand. Dieser war definiert als:

- relative Thrombozytopenie: Abfall der Plättchenzahl $\geq 50\%$ im Vergleich zu einem individuellen Höchstwert

und/oder

- 4 T Score >3

und/oder

- positiver HIT - ELISA

Zusätzlich war das schriftliche Einverständnis der PatientInnen notwendig. Häufig sind PatientInnen einer Intensivstation sediert oder erhalten starke Schmerzmittel, so dass sie nicht einwilligungsfähig sind. Im Sinne des „*informed consent*“ wurden in diesem Fall

Angehörige, die den mutmaßlichen Willen des Patienten kannten, über Inhalt und Procedere der Studie mündlich und schriftlich mittels eines Aufklärungsbogens aufgeklärt. Erst nach schriftlicher Einwilligung des Patienten oder eines Angehörigen erfolgte der Studieneinschluss.

Die Einwilligung konnte seitens der PatientInnen oder der Angehörigen jederzeit zurückgezogen werden.

2.2. Ausschlusskriterien

Eine Studienteilnahme kam nicht in Frage, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt war:

- vorübergehende Thrombozytopenie aufgrund intraoperativer Blutung
- aktive Blutung
- intrakranieller Eingriff
- Leberdysfunktion mit einer spontanen aPTT > 60 sec
- bekannte Unverträglichkeit gegen eine der beiden Studiensubstanzen
- Schwangerschaft
- bestehende neurologische oder psychiatrische Störungen, welche langfristig die Einwilligungsfähigkeit ausschließen

2.3. Randomisierung

Alle PatientInnen der operativen Intensivstation (40 Betten) wurden im Rahmen des Screenings täglich auf das Vorliegen der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Nach Studieneinschluss und schriftlicher Einverständniserklärung erfolgte die Randomisierung der ProbandInnen anhand einer computergenerierten Randomisierungsliste. Es handelte sich um eine Multiblock - Randomisierung mit einer 1:1 Verteilung in die zwei Behandlungsgruppen, Argatroban oder Lepirudin. Die individualisierten Randomisierungscode wurden in verschlossenen Briefumschlägen aufbewahrt, die erst unmittelbar vor der Medikamentenzubereitung geöffnet wurden.

2.4. Antikoagulation

Um die verblindete Applikation beider Substanzen zu gewährleisten, wurde die Konzentrationen der Studienmedikation individuell in Abhängigkeit von Nieren- oder Lebererkrankungen so gewählt, dass zu Studienbeginn immer eine Laufrate von 0,05 ml/kg/h verwendet werden konnte.

Die Perfusorspritzen mit den Medikamenten wurden täglich neu und unter streng aseptischen Bedingungen von geschultem Personal vorbereitet, das an der Datenerhebung nicht beteiligt war.

Da bei Argatroban eine Dosisanpassung in Abhängigkeit von der Leberfunktion erforderlich ist, wurden die Konzentration und Dosierung in Abhängigkeit von der Gesamtbilirubinkonzentration im Serum gewählt (Tab.2).

Argatroban		
	Konzentration	Initiale Dosis
Bilirubin <4 mg/dl	0,6 mg/ml	0,5 µg/ml/min
Bilirubin ≥4 mg/dl	0,3 mg/ml	0,25 µg/ml/min

Tabelle 2: Dosierung Argatroban

Bei Lepirudin ist eine Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörungen nötig, so dass hier die Konzentration und Dosierung in Abhängigkeit von der Kreatininkonzentration im Serum erfolgte (Tab. 3.).

Lepirudin		
	Konzentration	Initiale Dosis
keine Niereninsuffizienz, Kreatinin < 1,3 mg/dl	1,0 mg/ml	50 µg/h
Kreatinin ≥ 1,3 mg/dl	0,2 mg/ml	10 µg/h
dialysepflichtige Niereninsuffizienz	0,1 mg/ml	5 µg/h

Tabelle 3: Dosierung Lepirudin

3. Datenerhebung

3.1. Voruntersuchungen und tägliche Visite

Nach Studieneinschluss und vor Applikation der Studienmedikation wurde in einer ausführlichen klinischen Untersuchung ein Ausgangsbefund hinsichtlich Blutungen und thrombembolischer Ereignisse erhoben. Im Studienverlauf wurde diese standardisierte körperliche Untersuchung täglich wiederholt. Sie fand im Abstand von etwa 24 Stunden an Tag 2 bis Tag 7 der Studie statt (siehe Anhang 1.1. standardisierte körperliche Untersuchung). Die routinemäßigen Laborkontrollen wurden ebenfalls täglich dokumentiert und auf Anzeichen möglicher klinisch nicht sichtbarer Blutverluste bewertet.

3.2. Blutungen

Bei der täglichen Visite wurden die PatientInnen auf äußere Blutungszeichen und auf Hinweise für innere Blutungen untersucht. Dazu wurden die PatientInnen unbekleidet inspiziert und bestimmte Lokalisationen systematisch geprüft (Tab. 4.):

Blutungslokalisierung allgemein	Spezifische Lokalisationen	Details des Vorgehens
Haut		Inspektion
Einstichstellen Katheter		Inspektion und Befragung der Pflegekräfte
Schleimhäute	Nasenschleimhaut Mundschleimhaut Bindehaut	Inspektion
Respirationstrakt	Lungenblutung Hämatothorax Hämatoperikard	Befragung der Pflegekräfte Befund Röntgen - Thorax
Gastrointestinaltrakt	Blutiger Stuhl Rektale Blutung Blutiger Reflux	Befragung der Pflegekräfte
Genitourinaltrakt	Vaginal Hämaturie aus der Harnröhre	Inspektion Blasenkatheter
Intrakranielle Blutung	Epidural Subdural	Inspektion, ggf. cCT
Generalisierte Blutung		Laborparameter
Blutung aus dem Wundgebiet postoperativ		Inspektion, Drainagen

Tabelle 4: Blutungslokalisierungen

3.2.1. Klinische Einschätzung der Blutung

Der behandelnde Arzt wurde gefragt, ob im Falle einer vorliegenden Blutung, diese als klinisch relevant eingeschätzt wurde. Das dichotome Outcome dieses subjektiven Parameters war ja oder nein.

3.2.2. Transfusionsbedarf

Täglich wurde überprüft, ob die PatientInnen in den letzten 24 Stunden Blut oder Blutprodukte erhalten hatten. Die Verwendung von Erythrozytenkonzentraten, Thrombozytenkonzentraten, gefrorenem Frischplasma, Antithrombin III, Fibrinogen und Prothrombinkonzentrat wurde quantifiziert.

3.2.3. Schweregrad der Blutungen

Erhielten die PatientInnen Transfusionen, definierten wir dies als moderate Blutungskomplikation. Waren die PatientInnen zudem noch hämodynamisch instabil, erkennbar an einem steigenden Katecholaminbedarf, lag eine schwere Blutungskomplikation vor. Intrakranielle Blutungen erfassten wir generell als schwere Blutung.

3.3. Inzidenz thrombembolischer Ereignisse

Bei der täglichen Visite wurden mögliche Verschlüsse der die Extremitäten versorgenden Gefäße mittels Kompressions – Doppler – Sonografie der Venen und Tasten des arteriellen Pulses erfasst. Zur Detektion eventueller neurologischer Defizite, als Hinweis auf intrazerebrale Pathologien, erfolgte eine orientierende neurologische Untersuchung. Die klinische Untersuchung des Abdomens, sowie die Überwachung des Laktatwertes dienten der Erkennung mesenterialer Ischämien. Zeigten sich hier Auffälligkeiten, wurde zur Diagnosesicherung eine Computertomografie des Abdomens durchgeführt. Um Rückschlüsse auf Thrombosen der Koronarien zu ziehen, wurden klinische Zeichen eines Herzinfarktes überprüft, wie etwa die Anamnese einer typischen Schmerzsymptomatik bei wachen PatientInnen, Veränderungen der ST – Strecke, Arrhythmien oder Kreislaufinstabilität. Des Weiteren erfolgten tägliche laborchemische Kontrollen der Herzenzyme Troponin T, CK - MB und GOT um Hinweise auf kardiale Ischämien zu erhalten.

3.3.1. Dokumentation des weiteren Vorgehens bei Verdacht auf Thrombosen

Wurde der klinische Verdacht einer Thrombose gestellt, folgte die Initiierung einer bildgebenden Diagnostik. Dazu wurden je nach Maßgabe der behandelnden Ärzte konventionelle Röntgenaufnahmen, Computertomografien, Magnetresonanztomografien oder Angiografien angeordnet. Die Ergebnisse dieser diagnostischen Verfahren wurden dokumentiert, ebenso wie eventuell daraus resultierende therapeutische Interventionen.

3.4. Statistische Auswertungsverfahren

Die ermittelten Daten wurden mit Hilfe deskriptiver Statistik zusammengefasst. Zur Analyse wurde IBM SPSS Statistics 21 genutzt. Die Daten der mit Argatroban behandelten Patientengruppe wurden mit denen der mit Lepirudin behandelten Patientengruppe verglichen. Des Weiteren erfolgte ein Vergleich der Charakteristika zwischen PatientInnen mit Blutungen und ohne Blutungen.

Kategoriale Daten wurden als Häufigkeiten dargestellt und ein Vergleich der Gruppen mittels Chi – Quadrat - Test durchgeführt. Die Darstellung kontinuierlicher Daten erfolgte als Mittelwerte und Standardabweichungen. In diesem Fall erfolgte der Vergleich der Gruppen mittels des unverbundenen t - Testes. P – Werte unter 0,05 galten als statistisch signifikant.

III. Ergebnisse

1. Patientenrekrutierung und demografische Verteilung

In der Zeit von Mai 2009 bis März 2012 wurden 5285 PatientInnen gescreent und davon insgesamt 70 PatientInnen mit dem Verdacht auf eine HIT eingeschlossen, von denen 35 randomisiert der Antikoagulation mit Argatroban und 35 der Antikoagulation mit Lepirudin zugeordnet wurden (Abb. 3.).

Insgesamt erhielten 4 PatientInnen nach Studieneinschluss keine Studienmedikation: in der Argatroban - Gruppe wurde 1 Patient auf eine andere Station verlegt. In der Lepirudin - Gruppe erlitt ein Patient eine Blutung, ein anderer wies eine spontane aPTT von >60 sec auf und ein dritter Patient verstarb direkt nach Studieneinschluss.

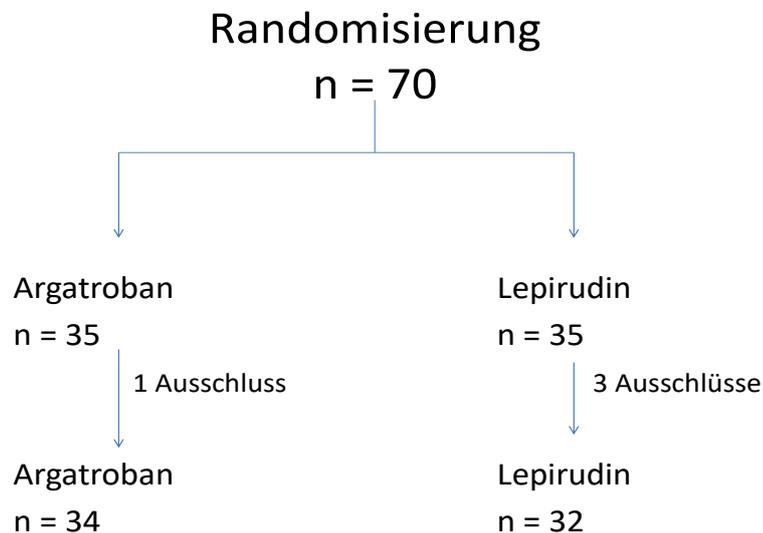


Abb. 3: Randomisierung

Die Charakteristika des Patientenkollektivs vor Applikation der Studienmedikation sind in Tabelle 5 dargestellt. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Insbesondere unterschied sich die Inzidenz thrombembolischer Ereignisse vor Applikation der Studienmedikation nicht.

	Argatroban (n=34)	Lepirudin (n=32)	p
Alter (Jahre)	68 ± 12	64 ± 17	0.255
Männer (n)	24	19	0.440
Body mass index (kg/m ²)	29 ± 9	26 ± 5	0.069
SAPS	35 ± 14	36 ± 14	0.817
SOFA score	10 ± 6	10 ± 4	0.773
Thrombembolische Ereignisse (n)	11	12	0.797
Hämoglobin (g/dl)	10.1 ± 1.2	9.7 ± 1.0	0.109
Thrombozyten (pro nl)	144 ± 124	152 ± 160	0.817
INR	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.3	0.763
aPTT (sec)	46.1 ± 8.6	43.9 ± 7.9	0.276
Thromboplastinzeit (sec)	27.7. ± 29.2	19.0 ± 5.3	0.095
Dauer der vorangegangenen Heparintherapie (Tage)	16 ± 4	14 ± 12	0.788
HIT Wahrscheinlichkeit gemäß 4 T Score (niedrig /mittel/hoch)	0/22/12*	3/23/6*	0.628
Allgemein- /Viszeralchirurgie (n)	10	7	0.373
Gefäßchirurgie (n)	4	2	
Herzchirurgie (n)	19	18	
Andere (n)	1	5	
Chronische Niereninsuffizienz (n)	6	7	0.762

Tabelle 5: Merkmale des Patientenkollektivs direkt nach Randomisierung

Werte als Mittelwert ± Standardabweichung, n: Anzahl der Patienten, p < 0,05 galt als statistisch signifikant, * der 4 T Score wurde für einen Patienten der Argatroban Gruppe und zwei Patienten der Lepirudin Gruppe mit fehlenden Informationen ermittelt und könnte daher unterschätzt sein

2. Inzidenz und Lokalisation von Blutungen

In der Argatroban - Gruppe traten bei 4 von 34 PatientInnen und damit signifikant weniger Blutungen auf als in der Lepirudin - Gruppe, in der bei 11 von 32 PatientInnen Blutungen detektiert wurden (Argatroban - Gruppe: 4/34 (12%) versus 11/32 (34%; $p=0,040$). Die Blutungen waren wie folgt lokalisiert (Tab. 6.):

Art der Blutung	Argatroban	Lepirudin
Gastrointestinale Blutung (n)	3	1
Diffuse Blutungen (n)	0	8
Leberinsuffizienz (n)	1	0
Blutung aus der Arteria hepatica	0	1
Blutung ohne sichtbare Quelle	0	1

Tabelle 6: Vergleich der Lokalisation der Blutungen

Zwei von vier Blutungen in der Argatroban - Gruppe wurden als moderat bewertet. Die anderen beiden aufgetretenen Blutungen wurden als schwer eingestuft. Im Vergleich dazu kam es in der Lepirudin - Gruppe zu 8 als moderat eingeschätzten Blutungsereignissen und 3 schweren Blutungen (2/4 versus 3/11, $p=0,66$ für schwere Blutungen).

Klinische Einschätzung

Die klinische Einschätzung der Blutungen durch den Stationsarzt ergab, dass in der Argatroban - Gruppe bei 3 Patienten die Blutungen als klinisch relevant eingestuft wurden. Im Vergleich dazu wurden 10 der Blutungen in der Lepirudin - Gruppe als klinisch relevant eingeschätzt (3/4 versus 10/11, $p = 0,031$).

2.1. Transfusionsbedarf

Hinsichtlich der Menge transfundierter Blutprodukte gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Tab.7.). Ein Patient in der Argatroban - Gruppe, welcher aufgrund einer Leberinsuffizienz einen massiven Transfusionsbedarf hatte, erhielt die gesamte in Tabelle 7 angegebene Fibrinogenmenge.

Blutprodukte	Argatroban	Lepirudin	p
Erythrozytenkonzentrate (n)	13	6	0,256
Frischplasma (n)	18	8	0,372
Thrombozytenkonzentrate (n)	8	4	0,191
PPSB (I.E.)	0	14	-
Fibrinogen (g)	22	0	-

Tabelle 7: Vergleich des Transfusionsbedarfs zwischen den Gruppen

3. Inzidenz thrombembolischer Ereignisse

Wir fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des Auftretens von Befunden, die den Verdacht einer Thrombose begründen (Tab. 8). Ebenso gab es keinen Unterschied in Bezug auf diagnostische Maßnahmen, die einem solchen Verdacht folgten (Tab. 8).

Parameter	Argatroban	Lepirudin	p
Anzahl Verdachtsfälle auf thrombembolische Ereignisse	10 (28,6%)	12 (37,5%)	0,603
Anzahl diagnostischer Maßnahmen bei Verdacht auf Thrombose	6 (17,6 %)	5 (16%)	1,000

Tabelle 8: Thrombembolische Ereignisse und konsekutive diagnostische Maßnahmen

In der Argatroban - Gruppe kam es bei 3 Patienten zu gesicherten neu aufgetretenen Thrombosen. In der mit Lepirudin behandelten Gruppe traten zwei thrombembolische Ereignisse auf (3/34 versus 2/32, $p=0,69$).

4. Vergleich von PatientInnen mit und ohne Blutungskomplikationen

Beim Vergleich zwischen PatientInnen mit und ohne Blutungskomplikationen fanden wir signifikante Unterschiede hinsichtlich der Anzahl von PatientInnen mit Lepirudin- und Nierenersatztherapie. Die Mortalität war bei blutenden PatientInnen um das Fünffache und damit signifikant erhöht. (Tab. 9.).

Faktoren	PatientInnen mit Blutungen n= 15	PatientInnen ohne Blutungen n= 51	p
Behandlung mit Lepirudin n (%)	11 (73%)	21 (41%)	0,040
Alter (Jahre)	60 ± 17	68 ± 14	0,061
SAPS	40 ± 12	34 ± 14	0,095
Thrombembolien zu Beginn (%)	13	20	0,071
Thrombembolien im Verlauf (%)	7	8	0,580
Dialyse (%)	73	33	0,006
Hämoglobin (g/dl)	9,5 ± 1,0	10 ± 1,1	0,104
Thrombozyten (/nl)	163 ± 170	144 ± 134	0,639
INR	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,2	0,513
aPTT (sec)	44 ± 8	45 ± 8	0,530
Thromboplastinzeit (sec)	27 ± 24	22 ± 21	0,419
Dauer der Heparintherapie (Tage)	16 ± 4	15 ± 17	0,799
HIT Wahrscheinlichkeit ermittelt durch 4T Score (niedrig/mittel/hoch) (n)	2/9/4	1/36/14	0,259
positiver HIPA – Test (n)	3 (20%)	12 (24%)	0,747
Allgemein- und Viszeralchirurgie (n)	6 (40%)	10 (20%)	0,186
Gefäßchirurgie (n)	1 (7%)	5 (10%)	
Kardiochirurgie (n)	6 (40%)	31 (61%)	
andere chirurgische Fachrichtungen(n)	2 (13%)	5 (9%)	
Chronische Niereninsuffizienz (n)	10 (67%)	3 (6%)	<0,001
Dauer des Krankenhausaufenthaltes (Tage)	51 ± 23	54 ± 54	0,817
Dauer des Intensivaufenthaltes (Tage)	38 ± 23	25 ± 21	0,055
Mortalität (n)	9 (60%)	6 (12%)	<0,001

Tabelle 9: Faktoren, die zu erhöhtem Blutungsrisiko führen

Werte angegeben als Mittelwerte ± Standardabweichung und ganze Zahlen sowie Prozentsätze in Klammern, p < 0,05 galt als statistisch signifikant, n = Anzahl der Patienten, sec = Sekunden

5. Inzidenz von Blutungen und thrombembolischen Ereignissen bei PatientInnen mit nachgewiesener HIT

Von allen 66 ProbandInnen wurde bei 15 PatientInnen (23%) im Verlauf eine HIT nachgewiesen, von denen 10 mit Argatroban und 5 mit Lepirudin behandelt wurden (10/34 versus 5/32, $p=0,240$).

Betrachtet man das Gesamtkollektiv von 5285 gescreenten PatientInnen der chirurgischen Intensivstation ergibt sich mit 15 HIT positiven PatientInnen eine Inzidenz der Erkrankung von 0,3%.

Von den 4 PatientInnen in der Argatroban - Gruppe, die eine moderate oder schwere Blutung erlitten, wiesen 3 PatientInnen einen positiven HIPA – Test auf. Diese 3 PatientInnen bluteten aus dem oberen und unteren Gastrointestinaltrakt. Auch bei den 3 PatientInnen der Argatroban - Gruppe, bei denen im Studienverlauf thrombembolische Ereignissen auftraten, wurde der HIT – Verdacht labortechnisch bestätigt. Nur ein HIT positiver Patient in der Argatroban - Gruppe erlitt eine als schwer eingeschätzte Blutung und thrombembolische Komplikationen.

Die 5 mit Lepirudin behandelten PatientInnen mit nachgewiesener HIT zeigten keine neu aufgetretenen Blutungen oder thrombembolische Komplikationen unter Behandlung mit der Studienmedikation.

IV. Diskussion

1. Ergebniszusammenfassung

In der hier vorliegenden Arbeit wurden zum ersten Mal die beiden direkten Thrombininhibitoren Argatroban und Lepirudin an chirurgischen IntensivpatientInnen mit HIT - Verdacht verglichen. Es zeigte sich, dass unter der Behandlung mit Argatroban insgesamt signifikant weniger klinisch relevante Blutungen auftraten als unter der Antikoagulation mit Lepirudin. Somit erwies sich Argatroban hinsichtlich der Inzidenz von Blutungen als sicherer.

In Bezug auf das Neuauftreten von Thrombosen unter alternativer Antikoagulation konnten wir keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Substanzen feststellen. Wir schließen daraus, dass beide Medikamente effizient zur Thromboseprophylaxe bei HIT PatientInnen eingesetzt werden können.

2. Inzidenz von Blutungen

Gründe für die signifikant erhöhte Inzidenz von Blutungen in der Lepirudin Gruppe sind nicht offenkundig. Die aPTT und die Thrombozytenzahl unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen (diese Daten sind hier nicht gezeigt, da sie Hauptvariablen einer weiteren Dissertation aus diesem Projekt sind)⁴⁹. Bei manchen PatientInnen kam es dabei anfangs sogar zu einer vorübergehenden Überdosierung von Argatroban mit einer aPTT > 65 sec. Letztlich lassen sich aus diesen Parametern keine hinreichenden Erklärungen bezüglich der erhöhten Inzidenz von Blutungen in der Lepirudin - Gruppe ableiten.

In der Literatur ist die Bildung von Antikörpern gegen Lepirudin bei HIT – positiven PatientInnen beschrieben worden⁵⁰. Diese kann zu einer Beeinträchtigung oder Verstärkung der antikoagulatorischen Wirkung von Lepirudin führen. Dieses Phänomen ist für HIT – positive PatientInnen unter Argatrobantherapie nicht beschrieben. Da wir keine Testung auf mögliche Antikörper gegen die alternativen Antikoagulantien durchgeführt haben, bleibt unklar, ob dieser Mechanismus zu einer erhöhten Blutungsneigung bei den mit Lepirudin behandelten PatientInnen geführt hat.

Des Weiteren wurden in den Zulassungsstudien für Lepirudin schwere Blutungen mit einer Inzidenz von 20% als häufigste Nebenwirkung ermittelt⁴⁷. Diese Inzidenz unterscheidet sich deutlich von der von uns ermittelten (34%). Das ist wahrscheinlich darauf zurück zu führen, dass unsere ProbandInnen ausschließlich chirurgische IntensivpatientInnen waren und somit aufgrund der vorangegangenen Operation und anderer Begleiterkrankungen ein erhöhtes Blutungsrisiko hatten.

Eine französische Studie aus dem Jahr 2015 mit einem Patientenkollektiv ähnlich dem Unseren konnte für Argatroban bei HIT - positiven PatientInnen ein Blutungsrisiko von 15% ermitteln⁵¹. Unsere mit Argatroban behandelten PatientInnen wiesen mit 12% eine ähnliche Blutungsinzidenz auf. Die Zahl eingeschlossener PatientInnen war in beiden Kollektiven jedoch relativ gering (20 und 35 ProbandInnen). Für kritisch kranke PatientInnen ohne vorliegende HIT, die Argatroban zur Antikoagulation erhalten, wurde in der Literatur ein Blutungsrisiko von 22% ermittelt⁵². Die Kollegen detektierten folgende Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungen: große Operationen vor und während der Therapie, ein Körpergewicht über 90kg, Bilirubin >3mg/dl und eine Thrombozytenzahl von <70 000 / μ l zu Beginn der Therapie. Unsere mit Argatroban behandelten PatientInnen wiesen lediglich den ersten der vier Risikofaktoren auf. Dies erklärt vermutlich die geringe Blutungsinzidenz trotz bestehenden HIT - Verdachts unserer PatientInnen.

2.1. Art und Lokalisation der Blutungen

Hinsichtlich des Auftretens von als schwer eingestuften Blutungen gab es zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied ($p=0,667$). Allerdings erlitten die mit Lepirudin behandelten PatientInnen signifikant häufiger moderate Blutungen ($p=0,041$).

Auffällig ist, dass in der Lepirudin - Gruppe vor allem diffuse Blutungen beispielsweise aus Kathetereinstichstellen auftraten. Die in der Literatur beschriebenen Blutungskomplikationen unter Lepirudintherapie werden leider lediglich als schwer beschrieben, aber nicht genau in ihrer Lokalisation benannt⁵³. Schwere Blutungen traten in diesen 3 Studien mit einer Inzidenz von 18% auf. Unsere PatientInnen erlitten zu 34% schwere Blutungen. Die Frage, warum diese Diskrepanz der Inzidenzen auftritt wird sich noch nicht abschließend klären lassen. Allerdings handelte es sich um prospektive Analysen an einem gemischten Patientenkollektiv, wohingegen wir ausschließlich chirurgische PatientInnen untersuchten. Wie bereits erwähnt wiesen diese PatientInnen ohnehin ein erhöhtes Blutungsrisiko aufgrund der stattgehabten Operationen und ihrer Begleiterkrankungen auf⁵⁴.

In retrospektiven Analysen von HIT - positiven PatientInnen unter Argatrobantherapie wurde das Auftreten von schweren Blutungen mit einer Inzidenz von 5 - 8% beobachtet^{55,56}. Allerdings handelte es sich hierbei nicht um kritisch kranke PatientInnen. Das von uns beobachtete Patientenkollektiv erlitt mit einer Inzidenz von 12% häufiger schwere Blutungen. Eine Untersuchung aus dem Jahr 2007 an HIT positiven, kritisch kranken PatientInnen fand die gleiche Inzidenz von Blutungen⁵⁷. Es zeigte sich, dass auch unter Argatrobantherapie IntensivpatientInnen im Vergleich zu nicht kritisch

kranken PatientInnen ein höheres Blutungsrisiko aufweisen. Auch wenn dieses bei weitem nicht so hoch scheint wie unter alternativer Antikoagulation mit Lepirudin.

Auffallend bei unserem Patientenkollektiv waren die vermehrt auftretenden gastrointestinalen Blutungen unter Argatrobantherapie. Auch in anderen Studien wurden diese Komplikationen beschrieben⁵⁸. Bereits in den Zulassungsstudien für Argatroban traten gastrointestinale Blutungen mit einer Häufigkeit von 14% auf. Der Pathomechanismus dieser Blutungen könnte ähnlich dem der Nebenniereneinblutungen sein⁵⁹. Die Kollegen postulierten, dass bei HIT - positiven Patienten Thromben in den Nebennierenvenen zu einem Stau führen, durch den es zu einer Einblutung in die Nebenniere kommt. Auch bei gastrointestinalen Blutungen ist dieser Mechanismus vorstellbar. Dennoch sind weitere Studien erforderlich um dies endgültig zu klären.

3. Inzidenz thrombembolischer Ereignisse

Ziel einer alternativen Antikoagulation bei HIT - positiven PatientInnen ist die Vermeidung von Gefäßverschlüssen, da diese eine hohe Mortalität nach sich ziehen. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf neu aufgetretene Gefäßverschlüsse. Beide Medikamente scheinen gut geeignet um Thrombosen zu vermeiden.

In der gesamten Studienpopulation gab es 5 PatientInnen mit neu aufgetretenen thrombembolischen Ereignissen. Dies ergab eine Inzidenz von 8%. Unbehandelt liegt die Inzidenz venöser Thromben bei bis zu 55% und arterieller Thromben bei bis zu 10%⁶⁰. Diese gravierenden Unterschiede machen deutlich wie essentiell nicht nur das Absetzen von Heparin bei alleinigem HIT - Verdacht ist, sondern auch die Etablierung einer alternativen Antikoagulation. 2 der 5 PatientInnen mit neuauftretenden thrombembolischen Ereignissen wurden mit Lepirudin behandelt, die anderen drei dementsprechend mit Argatroban. Bei diesen 3 PatientInnen bestätigte sich auch der HIT - Verdacht. Unsere PatientInnen erlitten ausschließlich arterielle Gefäßverschlüsse, keine venösen. In vorangegangenen Studien wurden fast ausnahmslos vermehrt venöse Thromben beobachtet. Es wäre möglich, dass wir PatientInnen mit HIT - Verdacht in einer sehr frühen Phase der HIT detektierten, in der nur die Zahl der Thrombozyten bereits gefallen war, es aber noch nicht zu thrombotischen Komplikationen gekommen war. Durch das frühe Absetzen von Heparin und die Etablierung einer alternativen Antikoagulation konnten wir vielleicht venöse Thromben verhindern, aber nicht die Plättchen – vermittelten arteriellen Verschlüsse. Diese Frage bedarf einer weiteren Klärung in nachfolgenden Arbeiten.

4. PatientInnen mit Blutungskomplikationen im Vergleich zu PatientInnen ohne Blutungskomplikationen

PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz, einem Nierenersatzverfahren und PatientInnen, die Lepirudin erhielten, wiesen in unserer Studie ein erhöhtes Blutungsrisiko auf.

27% unserer PatientInnen litten bei Studieneinschluss bereits an einer chronischen Niereninsuffizienz. Von diesen PatientInnen erlitten 10 signifikante Blutungen. Lediglich 3 PatientInnen mit vorbestehender Niereninsuffizienz erlitten keine Blutungen ($p < 0,001$). Daraus schlossen wir, dass niereninsuffiziente, HIT - positive PatientInnen ein erhöhtes Blutungsrisiko auch unter alternativer Antikoagulation haben. Der zugrundeliegende Pathomechanismus lässt sich mit unserem Studiendesign nicht klären. Es ist allerdings bereits bekannt, dass PatientInnen mit Vorschädigung der Niere eine erhöhte Mortalität haben⁶¹. Denkbar wäre, dass es aufgrund einer renal bedingten Anämie zu rheologischen Störungen kommt, die die Blutgerinnung weiter beeinträchtigen⁶².

Ebenfalls ein erhöhtes Blutungsrisiko haben PatientInnen, die im Studienverlauf eine Nierenschädigung erleiden, denn die Inzidenz der sogenannten „acute kidney injury“ liegt bei kritisch kranken PatientInnen bei bis zu 50% auch ohne vorbestehende Nierenschädigung⁶³. Aggraviert sich dieser Zustand und ist ein kontinuierliches Nierenersatzverfahren erforderlich, erhöht die nötige Antikoagulation die mechanische Schädigung der Thrombozyten. Die damit einhergehende Thrombozytopenie steigert wiederum das Blutungsrisiko signifikant⁶⁴. Auch unsere ProbandInnen unter kontinuierlicher Dialysetherapie wiesen eine deutlich erhöhte Blutungsinzidenz auf. Im Detail wurden 73% der blutenden PatientInnen dialysiert ($p = 0,006$). Ursächlich könnte zum Einen die erhöhte Anzahl an Mikropartikeln im Blut sein, die durch ein kontinuierliches Nierenersatzverfahren entstehen⁶⁵. Diese Mikropartikel beeinträchtigen die Blutgerinnung. Des Weiteren kommt es unter alternativer Antikoagulation bei HIT - positiven PatientInnen rasch zu einer Normalisierung der Thrombozytenzahl⁶⁶. Durch Hämodialyse tritt diese Normalisierung und Besserung der Thrombozytenfunktion womöglich nicht auf.

Bei PatientInnen mit Blutungen war die Mortalität erwartungsgemäß erhöht.

Keinen Einfluss auf das Blutungsrisiko hatte u.a. die Dauer der Heparintherapie, was durch gutes Monitoring und regelmäßige Laborkontrollen zu erklären ist. Thromboplastinzeit, INR, aPTT und Thrombozytenzahl hatten ebenso keinen Einfluss auf das Blutungsrisiko.

5. Inzidenz von Blutungen und thrombembolischen Ereignissen bei PatientInnen mit nachgewiesener HIT

Das Risiko einer HIT für alle von uns im Studienzeitraum gescreenten PatientInnen lag bei 0,3%. Diese Inzidenz ist in der Literatur für kritisch kranke PatientInnen bereits beschrieben⁶⁷. Betrachtet man das von uns eingeschlossene Patientenkollektiv, bestätigte sich der HIT - Verdacht bei 15 von 65 PatientInnen (23%). Das Ergebnis eines Patienten fehlt bei zurückgezogenem Einverständnis am zweiten Tag unter Studienmedikation.

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen HIT - positiven und - negativen PatientInnen bei neu aufgetretenen Blutungen und benötigten Transfusionen. Das ist ein weiteres Argument für die Etablierung einer alternativen Antikoagulation auch bei IntensivpatientInnen, bei denen man ohnehin eine erhöhte Blutungsneigung befürchtet. Außerdem konnten wir nachweisen, dass PatientInnen mit HIT - Verdacht unter alternativer Antikoagulation kein erhöhtes Blutungsrisiko haben, denn nur 3 von 15 PatientInnen mit klinisch relevanten Blutungen hatten einen positiven HIPA Test (20%). Im Vergleich dazu beträgt beispielsweise das Blutungsrisiko von herzchirurgischen HIT PatientInnen unbehandelt 36%²⁹ und ist damit deutlich höher. Somit postulieren wir, dass eine alternative Antikoagulation bei HIT - Verdacht obligat ist und im Hinblick auf Blutungen keinen Nachteil für die PatientInnen bedeutet.

Um zu klären, ob nun Argatroban oder Lepirudin die bessere Wahl wäre, untersuchten wir, ob es signifikante Unterschiede im Hinblick auf Blutungen zwischen den Gruppen gab. Lediglich 3 HIT - positive PatientInnen erlitten klinisch relevante Blutungen (20%). Diese 3 ProbandInnen wurden alle mit Argatroban antikoaguliert. In der Lepirudingruppe gab es keine PatientInnen mit bestätigtem HIT - Verdacht und klinisch relevanter Blutung. Dennoch ist dieser Unterschied nicht signifikant ($p=0,505$), so dass beide Medikamente auch bei HIT – positiven chirurgischen IntensivpatientInnen im Hinblick auf Blutungskomplikationen als sicher betrachtet werden können. Es gab bereits Hinweise auf diesen Aspekt in der Literatur⁶⁶. Allerdings handelte es sich nicht um chirurgische PatientInnen und nicht um eine prospektive Analyse.

Bei PatientInnen mit bestätigter HIT traten Thrombosen mit einer Häufigkeit von 20% auf (3 von 15 Patienten). Eine Analyse aus dem Jahr 2009 mit einem ähnlichen Patientenkollektiv detektierte eine vergleichbare Inzidenz von 18% für neu aufgetretene thrombembolische Ereignisse⁶⁸. Auch hier wurden Argatroban und Lepirudin verglichen. In größeren Kollektiven sank das Risiko für Thrombosen unter alternativer Antikoagulation ebenfalls signifikant⁶⁰, auch wenn hier Argatroban und Lepirudin nicht

direkt miteinander verglichen wurden. Verglichen mit einem unbehandelten Patientenkollektiv fanden auch wir eine deutliche Reduktion des Thromboserisikos unter alternativer Antikoagulation (22% versus bis zu 55%)⁶⁰. Die drei PatientInnen mit neu aufgetretenen Thrombosen wurden mit Argatroban behandelt, was dennoch nicht zu einem signifikanten Unterschied führte ($p=0,239$). Lepirudin und Argatroban sind folglich gut geeignet zur Vermeidung von Thrombosen bei Patienten mit nachgewiesener HIT.

Es bleibt also offen, ob bei einem größeren Patientenkollektiv im direkten Vergleich unterschiedliche Inzidenzen beobachtet werden könnten.

6. Limitationen der Studie

Es handelt sich hierbei um eine Single - center Studie mit einer relativ kleinen Patientenzahl. Wir betrachteten nur kritisch kranke PatientInnen, so dass die Anwendung unserer Daten auf ein anderes Patientenkollektiv, wie etwa internistische PatientInnen oder solche mit geringerer Erkrankungsschwere beeinträchtigt ist. Wir benutzten in der Hauptstudie die Filterstandzeit der kontinuierlichen Dialyse als stellvertretenden Endpunkt, um die Effektivität der Antikoagulation zu bestimmen, da wir nicht davon ausgingen eine Studie durchführen zu können, welche groß genug wäre, um Unterschiede im Auftreten thrombembolischer Komplikationen aufzeigen zu können. Interessanterweise konnten wir bereits mit der hier gezeigten eher geringen Fallzahl signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Inzidenz von Blutungen detektieren, die unter Lepirudin erhöht war.

Das Beenden der Studie vor Erreichen der ursprünglich gewünschten Patientenzahl stellt eine große Einschränkung dar, war aber aufgrund der VertriebsEinstellung von Refludan® unumgänglich. Dies geschah laut Hersteller nicht aufgrund von Zweifeln an der Sicherheit des Medikaments. Andere Hirudine sind in anderen Ländern weiterhin zur Antikoagulation zugelassen, so dass wir hoffen, dass unserer Erkenntnisse trotz der VertriebsEinstellung von Lepirudin in der Behandlung von PatientInnen hilfreich sein können.

V. Literaturverzeichnis

1. Malato A, Dentali F, Siragusa S, Fabbiano F, Kagoma Y, Boddi M, Gensini GF, Peris A, Crowther M, Napolitano M: The impact of deep vein thrombosis in critically ill patients: a meta-analysis of major clinical outcomes. *Blood Transfus* 2015; 13:559–68
2. Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ, Murad MH, Cade J, Cook DJ: Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2013; 41:2088–98
3. Warkentin TE: Heparin-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41:49–60
4. Warkentin TE: Current agents for the treatment of patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8:405–12
5. Dang CH, Durkalski VL, Nappi JM: Evaluation of treatment with direct thrombin inhibitors in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Pharmacotherapy* 2006; 26:461–8
6. Casu B, Naggi A, Torri G: Re-visiting the structure of heparin. *Carbohydr Res* 2015; 403:60–8
7. Hirsh J, Raschke R: Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:188S–203S
8. Veen JJ van, Maclean RM, Hampton KK, Laidlaw S, Kitchen S, Toth P, Makris M: Protamine reversal of low molecular weight heparin: clinically effective? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011; 22:565–70
9. Bick RL, Frenkel EP: Clinical aspects of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis and other side effects of heparin therapy. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999; 5 Suppl 1:S7-15
10. Greinacher A: Heparininduzierte Thrombozytopenie. *Dtsch Arztebl International* 2003; 100:A-2220
11. Mattioli AV, Bonetti L, Zennaro M, Ambrosio G, Mattioli G: Heparin/PF4 antibodies formation after heparin treatment: temporal aspects and long-term follow-up. *Am Heart J* 2009; 157:589–95
12. Amiral J: [Platelet factor 4, target of anti-heparin antibodies: application to biological diagnosis of heparin-induced thrombopenia]. *Ann Med Interne (Paris)* 1997; 148:142–9
13. Bakchoul T, Greinacher A, Warkentin TE: Heparin-induced thrombocytopenia in 2017 and beyond. *Thromb Haemost* 2016; 116:781–2
14. Dymicka-Piekarska V, Kemona H, Mantur M, Stogowski A, Kemona-Chetnik I, Bychowski J: Platelet factor 4 as a marker of platelet activation in patients with acute myocardial infarction. *Rocz Akad Med Bialymst* 2000; 45:96–103
15. Padmanabhan A, Jones CG, Bougie DW, Curtis BR, McFarland JG, Wang D, Aster RH: Heparin-independent, PF4-dependent binding of HIT antibodies to platelets: implications for HIT pathogenesis. *Blood* 2015; 125:155–61
16. Girolami B, Girolami A: Heparin-induced thrombocytopenia: a review. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32:803–9
17. Shantsila E, Lip GYH, Chong BH: Heparin-induced thrombocytopenia. A contemporary clinical approach to diagnosis and management. *Chest* 2009; 135:1651–64
18. Lovecchio F: Heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Toxicol (Phila)* 2014; 52:579–83
19. Nand S, Wong W, Yuen B, Yetter A, Schmulbach E, Gross Fisher S: Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: incidence, analysis of risk factors, and clinical outcomes in 108 consecutive patients treated at a single institution. *Am J Hematol* 1997; 56:12–6
20. Ahmed I, Majeed A, Powell R: Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. *Postgrad Med J* 2007; 83:575–82

21. Picker SM, Gathof BS: [Heparin induced thrombocytopenia. A frequently unrecognised complication after major orthopedic surgery]. *Orthopade* 2004; 33:1300–8
22. Warkentin TE, Kelton JG: Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001; 344:1286–92
23. Warkentin TE: Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and its differentiation from non-HIT thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2016; 116:813–22
24. Olah Z, Kerenyi A, Kappelmayer J, Schlamadinger A, Razso K, Boda Z: Rapid-onset heparin-induced thrombocytopenia without previous heparin exposure. *Platelets* 2012; 23:495–8
25. Warkentin TE, Kelton JG: Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med* 2001; 135:502–6
26. Linkins L-A, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, Crowther M: Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e495S–e530S
27. Kolluri R, Rocha-Singh K, Sarac T, Bartholomew JR: Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis after endovascular aneurysm repair. *Vasc Endovascular Surg* 2009; 43:89–92
28. Arepally GM: HIT and run: heparin's unusual immune response. *Blood* 2012; 120:4119–20
29. Warkentin TE, Greinacher A: Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:2121–31
30. Warkentin TE, Kelton JG: A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1996; 101:502–7
31. Ganzer D, Gutezeit A, Mayer G, Greinacher A, Eichler P: [Prevention of thromboembolism as a cause of thromboembolic complications. A study of the incidence of heparin-induced thrombocytopenia type II]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1997; 135:543–9
32. Cuker A: Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in 2011: an epidemic of overdiagnosis. *Thromb Haemost* 2011; 106:993–4
33. Marx A, Huhle G, Hoffmann U, Wang LC, Schüle B, Jani L, Harenberg J: [Heparin-induced thrombocytopenia after elective hip joint replacement with postoperative prevention of thromboembolism with low-molecular-weight heparin]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1999; 137:536–9
34. Warkentin TE: Platelet count monitoring and laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126:1415–23
35. Krzych ŁJ, Nowacka E, Knapik P: Heparin-induced thrombocytopenia. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015; 47:63–76
36. Vatanparast R, Lantz S, Ward K, Crilley PA, Styler M: Evaluation of a pretest scoring system (4Ts) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in a university hospital setting. *Postgrad Med* 2012; 124:36–42
37. Warkentin TE: Heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *Circulation* 2004; 110:e454-458
38. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A: Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006; 4:759–65
39. Pearson M-A, Nadeau C, Blais N: Correlation of ELISA optical density with clinical diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: a retrospective study of 104 patients with positive anti-PF4/heparin ELISA. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014; 20:349–54
40. Kim SY, Kim HK, Han KS, Kim I, Yoon S-S, Park S, Kim BK: Utility of ELISA optical density values and clinical scores for the diagnosis of and thrombosis prediction in heparin-induced thrombocytopenia. *Korean J Lab Med* 2011; 31:1–8

41. Haouach K, Admou B, Lauriant P, Chabaa L: Contributions of biological tests and the 4 Ts score in the diagnosis of heparin induced thrombocytopenia. *Pan Afr Med J* 2012; 13:9
42. Greinacher A, Farner B, Kroll H, Kohlmann T, Warkentin TE, Eichler P: Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost* 2005; 94:132–5
43. Grouzi E: Update on argatroban for the prophylaxis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia type II. *J Blood Med* 2014; 5:131–41
44. Alatri A, Armstrong A-E, Greinacher A, Koster A, Kozek-Langenecker SA, Lancé MD, Link A, Nielsen JD, Sandset PM, Spanjersberg AJ, Spannagl M: Results of a consensus meeting on the use of argatroban in patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring antithrombotic therapy - a European Perspective. *Thromb Res* 2012; 129:426–33
45. Kondo LM, Wittkowsky AK, Wiggins BS: Argatroban for prevention and treatment of thromboembolism in heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2001; 35:440–51
46. Willey ML, Denu S de, Spinler SA: Removal of lepirudin, a recombinant hirudin, by hemodialysis, hemofiltration, or plasmapheresis. *Pharmacotherapy* 2002; 22:492–9
47. Greinacher A, Janssens U, Berg G, Böck M, Kwasny H, Kemkes-Matthes B, Eichler P, Völpel H, Pötzsch B, Luz M: Lepirudin (recombinant hirudin) for parenteral anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Heparin-Associated Thrombocytopenia Study (HAT) investigators. *Circulation* 1999; 100:587–93
48. Greinacher A, Völpel H, Janssens U, Hach-Wunderle V, Kemkes-Matthes B, Eichler P, Mueller-Velten HG, Pötzsch B: Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study. *Circulation* 1999; 99:73–80
49. Treschan TA, Schaefer MS, Geib J, Bahlmann A, Brezina T, Werner P, Golla E, Greinacher A, Pannen B, Kindgen-Milles D, Kienbaum P, Beiderlinden M: Argatroban versus Lepirudin in critically ill patients (ALicia): a randomized controlled trial. *Crit Care* 2014; 18:588
50. Hamilton RG, Levy JH, Marder VJ, Sane DC: Interference of thrombin in immunological assays for hirudin specific antibodies. *J Immunol Methods* 2012; 381:50–8
51. Tardy-Poncet B, Nguyen P, Thiranos J-C, Morange P-E, Biron-Andréani C, Gruel Y, Morel J, Wynckel A, Grunebaum L, Villacorta-Torres J, Grosjean S, Maistre E de: Argatroban in the management of heparin-induced thrombocytopenia: a multicenter clinical trial. *Crit Care* 2015; 19:396
52. Doepker B, Mount KL, Ryder LJ, Gerlach AT, Murphy CV, Philips GS: Bleeding risk factors associated with argatroban therapy in the critically ill. *J Thromb Thrombolysis* 2012; 34:491–8
53. Lubenow N, Eichler P, Lietz T, Greinacher A, Hit Investigators Group: Lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia - results of the third prospective study (HAT-3) and a combined analysis of HAT-1, HAT-2, and HAT-3. *J Thromb Haemost* 2005; 3:2428–36
54. Lauzier F, Arnold DM, Rabbat C, Heels-Ansdell D, Zarychanski R, Dodek P, Ashley BJ, Albert M, Khwaja K, Ostermann M, Skrobik Y, Fowler R, McIntyre L, Nates JL, Karachi T, Lopes RD, Zytaruk N, Finfer S, Crowther M, Cook D: Risk factors and impact of major bleeding in critically ill patients receiving heparin thromboprophylaxis. *Intensive Care Med* 2013; 39:2135–43
55. Bartholomew JR, Pietrangeli CE, Hursting MJ: Argatroban anticoagulation for heparin-induced thrombocytopenia in elderly patients. *Drugs Aging* 2007; 24:489–99
56. Levine RL, Hursting MJ, McCollum D: Argatroban therapy in heparin-induced thrombocytopenia with hepatic dysfunction. *Chest* 2006; 129:1167–75

57. Beiderlinden M, Treschan TA, Görlinger K, Peters J: Argatroban anticoagulation in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 2007; 41:749–54
58. Lewis BE, Wallis DE, Leya F, Hursting MJ, Kelton JG, Argatroban-915 Investigators: Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 2003; 163:1849–56
59. Elshoury A, Khedr M, Abousayed MM, Mehdi S: Spontaneous heparin-induced thrombocytopenia presenting as bilateral adrenal hemorrhages and pulmonary embolism after total knee arthroplasty. *Arthroplast Today* 2015; 1:69–71
60. Linkins L-A, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, Crowther M: Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e495S–e530S
61. Perinel S, Vincent F, Lautrette A, Dellamonica J, Mariat C, Zeni F, Cohen Y, Tardy B, Souweine B, Darmon M: Transient and Persistent Acute Kidney Injury and the Risk of Hospital Mortality in Critically Ill Patients: Results of a Multicenter Cohort Study. *Crit Care Med* 2015; 43:e269-275
62. Gianella P, Martin P-Y, Stucker F: [Management of renal anemia in 2013]. *Rev Med Suisse* 2013; 9:462–4, 466–7
63. Harris DG, McCrone MP, Koo G, Weltz AS, Chiu WC, Scalea TM, Diaz JJ, Lissauer ME: Epidemiology and outcomes of acute kidney injury in critically ill surgical patients. *J Crit Care* 2015; 30:102–6
64. Ferreira JA, Johnson DW: The incidence of thrombocytopenia associated with continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Ren Fail* 2015; 37:1232–6
65. Trappenburg MC, Schilfgaarde M van, Frerichs FCP, Spronk HMH, Cate H ten, Fijter CWH de, Terpstra WE, Leyte A: Chronic renal failure is accompanied by endothelial activation and a large increase in microparticle numbers with reduced procoagulant capacity. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:1446–53
66. Bain J, Meyer A: Comparison of bivalirudin to lepirudin and argatroban in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Health Syst Pharm* 2015; 72:S104-109
67. Warkentin TE: Heparin-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41:49–60
68. Curzio KM, Cheng-Lai A, Kheyfets V, Sinnet M, Billett HH: A comparison of direct thrombin inhibitors in the treatment of Heparin-Induced Thrombocytopenia: a single institution experience. *J Thromb Thrombolysis* 2009; 28:117–23

VI. Anhänge

Anhang 1. standardisierte körperliche Untersuchung

Inzidenz von Blutungen

Inzidenz von Blutungen

Blutungslokalisierung: Wenn Ja: Welchen Grades nach CTCAE (Anhang 4)?

Haut Ja | |
 Nein

Einstichstellen Katheter Ja | |
 Nein

Schleimhäute Ja
 Nein

Nasenschleimhaut | |

Mundschleimhaut | |

Bindehaut (Auge) | |

Respirationstrakt Ja
 Nein

Lungenblutung | |

Hämatothorax | |

Hämatoperikard | |

GI-Trakt Ja
 Nein

Blutiger Stuhl | |

Rektale Blutung | |

Blutiger Reflux | |

Genitourinaltrakt Ja
 Nein

Vaginal | |

Hämaturie

Aus der Harnröhre

Inzidenz von Blutungen

ZNS-Blutung

- Ja
 Nein

Epidural

| |

Subdural

| |

Generalisierte Blutung/DIC

- Ja
 Nein

Postop. Blutung aus dem
Wundgebiet

- Ja | |
 Nein

Wenn ja, genaue Lokalisation
(z.B. Drainagen):

Hb-Abfall ohne sichtbare
Blutungsquelle

- Ja
 Nein

Klinisch relevante Blutung
(laut Stationsarzt)?

- Ja
 Nein

Maßnahmen/Therapie

Pause Antikoagulation

- Ja
 Nein

Kompression

- Ja
 Nein

Kautem (extern)

- Ja
 Nein

Endoskopie zur Blutstillung

- Ja
 Nein

Bronchoskopie zur Blutstillung

- Ja
 Nein

Operation zur Blutstillung

- Ja
 Nein

Transfusion/Substitution Ja
 Nein
 EK (Einheiten): | | |
 TK (Einheiten): | | |
 FFP (Einheiten): | | |
 ATIII [Antithrombin] (I.E.) |_|_|
 Fibrinogen (g): |_|_|_|, |_|_|_|
 PPSB (I.E.) | | |
 von (Uhrzeit) | | |:| | |
 am (Datum) | | |:| | |.20| | |
 bis (Uhrzeit) | | |:| | |
 am (Datum) |_|_|_|.|_|_||.20|_|_|

Blutungsschwere insgesamt:

- Severe or life-threatening (Def. : intrakranielle Blutung oder hämodynamische Instabilität = blutungsbedingter Blutdruckabfall >20%)
- Moderate (Def. : Transfusion notwendig, jedoch keine hämodynamische Instabilität)

Erhebung Inzidenz von Blutungen und thromboembolischen Ereignissen durch

Prüfarzt: _____ am _____
 (Unterschrift)

Inzidenz von thromboembolischen Ereignissen

1. Stuserhebung Durchblutung

Pulse tastbar bzw. Fluss im Doppler vorhanden?

	rechts:		links:
A. carotis	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -	+/-	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -
A. radialis	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -	+/-	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -
A. ulnaris	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -	+/-	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -
A. brachialis	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -	+/-	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -
A. axillaris	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -	+/-	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -
A. dorsalis pedis	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -	+/-	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -
A. tibialis post.	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -	+/-	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -
A. poplitea	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -	+/-	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -
A. femoralis	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -	+/-	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -
	rechts:		links:
V. jugularis interna	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -	+/-	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -
V. axillaris	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -	+/-	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -
V. femoralis	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -	+/-	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -

2. Körperliche Untersuchung

Umfangdifferenz obere Extremität: cm

Umfangdifferenz untere Extremität: cm

Haut obere Extremität pathologisch

- Ja
- Nein

livide Ja
 Nein

blass Ja
 Nein

überwärmt Ja
 Nein

kalt Ja
 Nein

Haut untere Extremität pathologisch?

- Ja
- Nein

livide Ja
 Nein

blass Ja
 Nein

überwärmt Ja
 Nein

kalt Ja
 Nein

Hautnekrosen/Gangrän?

- Ja
- Nein

obere Extremität: rechts Ja
 Nein

links Ja
 Nein

untere Extremität: rechts Ja
 Nein

links Ja
 Nein

Stamm: vorne Ja
 Nein

hinten Ja
 Nein

Motorik:

obere Extremität rechts:
Kraftgrad

- Fehlende Muskelkontraktion
- Eben sichtbare Muskelanspannung
- Bewegung bei Ausschaltung der Schwerkraft
- Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft
- Aktive Bewegung gegen leichten Widerstand
- Aktive Bewegung gegen mäßigen Widerstand
- Aktive Bewegung gegen kräftigen Widerstand
- Normale Kraft

pathologisch?

- nicht pathologisch
- pathologisch
- nicht beurteilbar

wenn pathologisch:

Parese Ja
 Nein

Plegie Ja
 Nein

obere Extremität links:
Kraftgrad

- Fehlende Muskelkontraktion
- Eben sichtbare Muskelanspannung
- Bewegung bei Ausschaltung der Schwerkraft
- Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft
- Aktive Bewegung gegen leichten Widerstand
- Aktive Bewegung gegen mäßigen Widerstand
- Aktive Bewegung gegen kräftigen Widerstand
- Normale Kraft

pathologisch?

- nicht pathologisch
- pathologisch
- nicht beurteilbar

wenn pathologisch:

Parese Ja
 Nein

Plegie Ja
 Nein

untere Extremität rechts:
Kraftgrad

- Fehlende Muskelkontraktion
- Eben sichtbare Muskelanspannung
- Bewegung bei Ausschaltung der Schwerkraft
- Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft
- Aktive Bewegung gegen leichten Widerstand
- Aktive Bewegung gegen mäßigen Widerstand
- Aktive Bewegung gegen kräftigen Widerstand
- Normale Kraft

pathologisch?

- nicht pathologisch
- pathologisch
- nicht beurteilbar

wenn pathologisch:

Parese Ja
 Nein

Plegie Ja
 Nein

untere Extremität links:
Kraftgrad

- Fehlende Muskelkontraktion
- Eben sichtbare Muskelanspannung
- Bewegung bei Ausschaltung der Schwerkraft
- Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft
- Aktive Bewegung gegen leichten Widerstand
- Aktive Bewegung gegen mäßigen Widerstand
- Aktive Bewegung gegen kräftigen Widerstand
- Normale Kraft

pathologisch?

- nicht pathologisch
- pathologisch
- nicht beurteilbar

wenn pathologisch:

Parese Ja
 Nein

Plegie Ja
 Nein

Abdomen: V.a. mesenteriale Ischämie Ja
 Nein

EKG: Hinweis auf Ischämie? Ja
 Nein

3. Weitere Diagnostik

3. Weitere Diagnostik wg. V.a. thromboembolischen Komplikationen notwendig?

- Ja
- Nein

Wenn ja, was?

- | | | |
|-----------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Röntgen | <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein | [_] [_] . [_] [_] [20] [_] [_] Bezeichnung: _____ |
| CT | <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein | |
| MRT | <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein | |
| Koronarangiogr. | <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein | |
| DAS | <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein | |
| OP | <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein | |