

## LabTOPs

Wissenswertes aus der Laboratoriumsmedizin

12. Ausgabe – Juli 2012

Redaktion: Dr. med. Maria Shipkova

Zentralinstitut für Klinische Chemie  
und Laboratoriumsmedizin  
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. E. Wieland)

## Niedermolekulare Heparine bei Niereninsuffizienz/Nierenversagen

Dr. med. H. Luz

### Gastbeitrag:

### Diagnostik der Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II (HIT Typ II)

Dr. med. Elisabeth Körner

Zentralinstitut für Transfusionsmedizin und Blutspendedienst

## Niedermolekulare Heparine bei Niereninsuffizienz/Nierenversagen

Dr. med. H. Luz

Niedermolekulare Heparine (NMH bzw. LMWH) werden durch chemische oder enzymatische Spaltung aus hochmolekularen, sog. unfraktionierten Heparinen (UFH) gewonnen. Es entstehen dabei Gemische unterschiedlich großer polyanionischer Polysaccharide (Glycosaminoglykane).

Die Angriffspunkte der Heparin/Antithrombin-Komplexe hängen von der jeweiligen Molekülgröße des Heparin ab. UFH (>18 Kettenbausteine) hemmen gleichermaßen Thrombin (Faktor IIa, FIIa) und Faktor Xa (FXa). NMH (5-17 Kettenbausteine) hingegen hemmen vor allem FXa, da die Moleküle für die Thrombinhemmung überwiegend zu kurz sind.

Diese Unterschiede spiegeln sich auch in den zum Therapiemonitoring geeigneten Analysenverfahren wider. Die Wirkung der UFH werden mit der Thrombin-empfindlichen, aber gegenüber der FXa-Aktivität weitgehend unempfindlichen PTT erfasst. Die Wirkung der NMH muss über die gezielte Bestimmung der anti-Xa-Aktivität bestimmt werden. Auch der Eliminationsweg der Heparine hängt von deren Molekülgröße ab. Die größeren Moleküle der UFH (mittleres Molekulargewicht ca. 12 – 30 KD) werden überwiegend in der Leber über das RES (Retikulo-endotheliales-System) und die kleineren Moleküle der NMH (ca. 3 – 7 KD) in der Niere durch glomeruläre Filtration eliminiert.

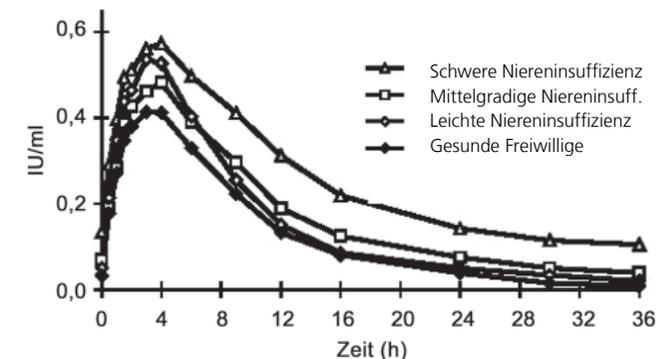
Damit wird verständlich, dass vor allem NMH bei Niereninsuffizienz kumulieren können und sich dadurch die Gefahr der Überantikoagulation mit entsprechend erhöhtem Blutungsrisiko ergibt.

Die Erfahrungen der letzten Jahre haben jedoch gezeigt, dass sich die verschiedenen NMH-Präparate im Hinblick auf ihr Sicherheitsprofil bei Niereninsuffizienz erheblich unterscheiden.

Dies erklärt sich durch die unterschiedliche Zusammensetzung der einzelnen Präparate hinsichtlich der darin enthaltenen Molekülgrößen und dem daraus resultierenden Verhältnis zwischen renaler und hepatischer Elimination.

Substanz	Handelsname	Mittleres MG (KD)
Nadroparin	Fraxiparin®	3,4 – 5,2
Enoxiparin	Clexane®	3,5 – 5,5
Dalteparin	Fragmin®	5,6 – 6,4
Tinzaparin	Innohep®	5,8 – 6,75

Eine zunehmende Verminderung der glomerulären Filtrationsrate führt bei NMH über verlängerte Eliminationszeiten zu erhöhten Talspiegeln und in der Folge auch erhöhten Spitzenspiegeln der anti-Xa-Aktivität.



**Abbildung 1:** Mittlere Plasma-Anti-Xa-Aktivitäten bei 48 Probanden mit unterschiedlicher Nierenfunktion (n = 12 je Gruppe) im steady state nach 4tägiger Applikation von 40 mg 1 × tgl. s.c. Enoxaparin.

Sanderink GJ, Guimart CG, Ozoux MI, Jariwala NU, Shukla UA, Boutouyrie BX. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res* 2002; 105: 225–31.

Diese Erkenntnisse haben dazu geführt, dass die Hersteller der verschiedenen Präparate in den Fachinformationen unterschiedliche Empfehlungen zur Vorgehensweise bei Niereninsuffizienz geben.

GFR ml/min.	Nadroparin Fraxiparin®	Enoxiparin Clexane®	Dalteparin Fragmin®	Tinzaparin Innohep®
30-80	Sorgfältige Überwachung (anti-Xa-Aktivität)	Sorgfältige Überwachung (Blutungszeichen etc.)	Keine Einschränkung	Mit Vorsicht anwendbar ab
< 30	Kontraindiziert	Dosisanpassung (anti-Xa-Aktivität)	erhöhte Vorsicht (anti-Xa-Aktivität)	GFR > 20 ml/min.

Somit können einige NMH prinzipiell auch bei Niereninsuffizienz angewendet werden. Allerdings sollten hierbei Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden:

- Regelmäßige Überprüfung der Nierenfunktion – GFR z.B. durch Kalkulation mittels der Cockcroft-Gault-Formel
- Bei prophylaktischer Dosierung zunächst keine Dosisreduktion, aber regelmäßige Kontrolle der anti-FXa-Aktivität (z.B. nach jeder 3. subcutanen Gabe)

- Bei therapeutischer Dosierung ggf. schon anfängliche Dosisreduktion (z.B. Enoxiparin- Clexane® nur 1x tägl., 1mg/kgKG) bzw. anfänglich normale Dosierung (z.B. Dalteparin- Fragmin® oder Tinzaprin- Innohep®) und regelmäßige Kontrolle der anti-FXa-Aktivität (s.o.).
- Ggf. weitere Dosisanpassung bei Überschreitung folgender anti-FXa-Aktivitäten (3-4 h nach s.c. Gabe)
 

Prophylaxe	---> 0,1 - 0,4 U/ml.
Therapeut. 2 x tägl. Gabe	---> 0,4 - 1,0 U/ml.
Therapeut. 1 x tägl. Gabe	---> 1,0 - 1,5 U/ml.
- Weitere blutungsrelevante Risikofaktoren (z.B. zusätzliche Gabe antithrombozytärer Medikamente, Thrombozytopenie, Ulzera etc.) bzw. unter Therapie mit NMH eingetretene Blutungskomplikationen sollten ggf. den Wechsel auf alternative Antikoagulantien auslösen.

Die Bestimmung der anti-Xa-Aktivität wird von unserem Labor angeboten. Die Kalibration erfolgt nach dem WHO-Standard, so dass die Bestimmung unabhängig vom verwendeten NMH erfolgen kann.

## Diagnostik der Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II (HIT Typ II)

Dr. med. Elisabeth Körner

Im klinischen Alltag wird im Zusammenhang mit einer Heparin-gabe bei bis zu 34 % der Fälle eine Thrombozytopenie beobachtet, welche häufig nur in einem zeitlichen, aber keinem kausalen Zusammenhang zur Heparin-gabe steht. In diesen Fällen kommen alle Differentialdiagnosen einer Thrombozytopenie als Ursache in Frage. Eine unerwünschte Arzneimittelwirkung und schwerwiegende Komplikation der Heparinexposition stellt die immunologische Form der Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT Typ II oder HIT II) dar, die durch Antikörperbildung gegen den Komplex aus PF4/Heparin verursacht wird. Die Inzidenz der HIT II wird je nach Patientenkollektiv mit etwa 0,1-3 % angegeben, wobei unter niedermolekularen Heparinen wesentlich seltener eine HIT II auftritt als unter unfraktioniertem Heparin. Besonders gefährdet sind Patienten nach kardiochirurgischen Operationen oder größeren orthopädischen Eingriffen. Unter einer HIT II kommt es aufgrund der Thrombozytenaktivierung trotz der sich entwickelnden Thrombozytopenie paradoxerweise zu einer massiven Thromboembolieeigung.

Im Folgenden sind wesentliche Aspekte zum Ausschluss bzw. zur Diagnose einer HIT II dargestellt.

### 1. Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer HIT II:

Zur Festlegung der HIT-Wahrscheinlichkeit wird ein durch eine Reihe von Studien evaluierter Punkte-Score vorgeschlagen. Dieser Score ist auf der Rückseite der Anforderungsscheine für Thrombozytendiagnostik des Zentralinstituts für Transfusionsmedizin und Blutspendedienst des Klinikum Stuttgart abgedruckt oder findet sich auf der Homepage der Universität Greifswald (<http://www.medizin.uni-greifswald.de/transfus/index.html>). Der 4T-Score (4T = **T**hrombocytopenia, **T**iming, **T**hrombosis and the absence of **o**ther explanation(s)) zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer HIT Typ II hat einen sehr hohen negativ-prädiktiven Wert (Vorhersage richtig negativ), d.h. Patienten mit einem Score < 4 haben mit großer Wahrscheinlichkeit keine HIT. Der positive Vorhersagewert eines hohen Scores hängt von der Klinik des Patienten und der Erfahrung des Anwenders ab und sollte durch Labortests ergänzt werden.

### 2. Labordiagnostik bei HIT II-Verdacht:

Hierbei existieren zwei verschiedene Ansätze: Nachweis der Heparin-PF4-Antikörper und funktionelle Tests zur Erfassung einer heparin-induzierten Thrombozytenaktivierung.

#### Immunologische Tests zum Nachweis der Heparin-PF4-Antikörper:

Zum Nachweis der Heparin-PF4-Antikörper sind ELISA-Verfahren sowie mehrere Schnelltests verfügbar. Die Tests weisen Antikörper (IgG, IgA und IgM bzw. nur IgG) im Serum gegen PF4-Heparin- (oder Polyvinylsulfat-) Komplexe nach. Ein negativer PF4-Heparin-AK-EIA kann eine HIT II mit sehr hoher Sicherheit ausschließen (Sensitivität je nach Studie 80 - 100 %). Diese Tests haben damit einen hohen negativ-prädiktiven Wert, d. h. ein negatives Ergebnis schließt eine HIT II weitestgehend aus. Die Spezifität des PF4-Heparin-Antikörper-EIA wird zwischen 75 - 80 % angegeben. Bei einem schwach positiven oder grenzwertigen Antikörpernachweis wird die Hemmbarkeit der Antikörperreaktion durch Heparinzugabe getestet (sog. Heparin-Inhibitions-EIA). Hierdurch kann die Spezifität verbessert werden. **Funktionelle Tests zur Erfassung einer heparin-induzierten Thrombozytenaktivierung:** Die

zweite Gruppe der zur Verfügung stehenden Verfahren bilden die funktionellen Tests. Anwendung findet hierbei vor allem der Heparin-induzierte Plättchen-Aggregations-Test (HIPA - Test). Hierbei werden Suspensionen von gewaschenen

Spenderthrombozyten mit dem Serum des Patienten unter Zugabe von Heparin in verschiedenen Konzentrationen gemischt. Vorhandene aktivierende Antikörper führen zu einer typischen Plättchenaggregation. Der HIPA-Test ist hinsichtlich der Durchführung und Beurteilung sehr aufwändig und wird nur in spezialisierten Laboratorien durchgeführt. Das Labor für Thrombozytendiagnostik des Zentralinstituts für Transfusionsmedizin und Blutspendedienst des Klinikum Stuttgart hat in der Durchführung von HIPA-Tests eine langjährige Erfahrung.

Die funktionellen Tests haben im Vergleich zu den Antigen-Tests eine vergleichbare oder etwas geringere Sensitivität, erreichen jedoch eine bessere Spezifität. Ein positives Testergebnis ist nahezu beweisend für eine HIT II, ein negatives Testergebnis schließt die HIT II aber nicht sicher aus. Insgesamt dienen die Labortests nur zur Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose. Ein sicherer Ausschluss einer HIT II ist weder mit den funktionellen noch den immunologischen Testverfahren möglich. Die Labor-Diagnostik muss zeitnah zur Heparinexposition erfolgen, da die Antikörper nach einigen Wochen nicht mehr nachweisbar sein können.

**3. Therapie:** Bei Patienten, bei denen eine Indikation zur HIT II - Diagnostik festgestellt wird, muss die Heparinexposition sofort beendet werden. Zeitgleich ist eine Umstellung auf eine alternative Antikoagulation erforderlich. Unbehandelt beträgt das Thromboserisiko bei Patienten mit HIT II 50 - 75 %, die Mortalitätsrate bis zu 20 %. Daher muss bei Verdacht auf HIT II die Gabe eines alternativen Gerinnungshemmers unverzüglich erfolgen. Es darf damit keinesfalls bis zur Bestätigung der Diagnose durch einen Labortest gewartet werden.

**4. Abschließende Beurteilung:** Für die abschließende Beurteilung ist die Einbeziehung und Bewertung aller erhobenen Daten (HIT-Score, Laborergebnisse, Verlauf der Thrombozytenzahl, klinischer Verlauf) notwendig. Selbst bei einem negativen Testergebnis sollte wegen der eingeschränkten Sensitivität und Spezifität der Labortests das weitere therapeutische Vorgehen auch vom klinischen Bild des Patienten abhängig gemacht werden. Letztlich wird die Diagnose HIT II klinisch gestellt.

*Weitere Informationen und Literaturquellen können bei der Autorin erfragt werden.*