

## Verzögertes Auftreten der Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II (HIT II)

Wir hatten vor einiger Zeit über den zeitlichen Zusammenhang zwischen Heparin-Therapie und Auftreten der HIT Typ II berichtet (1), wobei eine rasche, innerhalb eines Tages auftretende HIT II fast immer auf eine kurz zuvor erfolgte Heparin-Therapie zurückzuführen war (2). Von derselben Arbeitsgruppe wurde 2001 auch erstmals eine besondere Form dieser immunologisch vermittelten unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) beschrieben, die bei 12 Patienten 5-19 Tage *nach Absetzen* von unfraktioniertem Heparin auftrat und mit venösen Thromboembolien bzw. arteriellen Thrombosen assoziiert war (3). Sie schlugen für diese vom typischen Verlauf abweichende Form die Bezeichnung *verzögert auftretende HIT* vor und vermuteten, daß die nachgewiesenen höheren Titer von IgG-Antikörpern gegen Komplexe aus Plättchenfaktor 4 und Heparin zur Plättchenaktivierung auch in Abwesenheit von Heparin führen können (3). Eine weitere retrospektive Fallserie von 14 Patienten mit verzögert auftretender HIT und thromboembolischen Komplikationen bestätigte die klinische Bedeutung dieser UAW und zeigte darüber hinaus, daß selten auch niedermolekulares Heparin für diese lebensbedrohliche UAW verantwortlich sein kann (4).

In einer jetzt ebenfalls von T.E. Warkentin publizierten Kasuistik wird über eine verzögert auftretende HIT bei einer 44jährigen Patientin berichtet, die eine einzige Injektion eines unfraktionierten Heparins (5000 U) präoperativ erhalten hatte (5). Wegen Hämatemesis und postoperativer Verdünnungsthombozytopenie wurde Heparin sofort abgesetzt und die Patientin am 4. postoperativen Tag entlassen. Sieben Tage nach der Operation traten Sehstörungen, okzipitale Kopfschmerzen und zwei Tage später eine Hemiparese auf. Die Thrombozyten lagen am 8. postoperativen Tag bei 23000/ $\mu$ l. Wiederholte CT-Untersuchungen des Kopfes zeigten eine hämorrhagische Infarzierung in der rechten supraparietalen Region. Neben der Thrombozytopenie bestand eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), die interessanterweise auch in der ersten Fallserie (3) bei 3 von 12 Patienten beobachtet und auf eine verstärkte Thrombinbildung bei Fehlen von Heparin in der Zirkulation zurückgeführt wurde. Mittels Enzymimmunoassay konnten Antikörper gegen Komplexe aus Plättchenfaktor 4 und Heparin nachgewiesen werden. Diese Kasuistik verdeutlicht, daß bereits die einmalige Gabe von unfraktioniertem Heparin eine verzögert auftretende HIT, assoziiert mit zerebrovaskulärer Thrombose und DIC, auslösen kann.

**Fazit:** Ärzte sollten an verzögert auftretende HIT denken, wenn sich ein Patient mit Thrombosen und unklarer Thrombozytopenie ca. 1-3 Wochen nach Beendigung einer evtl. auch nur sehr kurzfristigen Heparintherapie vorstellt. Eine erneute Gabe von Heparin muß in dieser Situation unbedingt unterbleiben und bei indizierter Antikoagulation Danaparoid (Orgaran) oder Lepirudin (Refludan) gegeben werden.

## Literatur

1. [AMB 2001, 35, 36a.](#)
2. Warkentin, T.E., und Kelton, J.G.: N. Engl. J. Med. [2001, 344, 1286.](#)
3. Warkentin, T.E., und Kelton, J.G.: Ann. Intern. Med. [2001, 135, 502.](#)
4. Rice, L., et al.: Ann. Intern. Med. [2002, 136, 210.](#)
5. Warkentin, T.E., und Bernstein, R.A.: N. Engl. J. Med. [2003, 348, 1067.](#)