

**Untersuchungen zur Häufigkeit
der Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II (HIT-II)
unter einer Prophylaxe
mit einem niedermolekularen Heparin**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Hans-Christian Finger
geboren am 06.04.1972 in Sömmerda

Gutachter 1: Prof. Dr. med. Günter Stein, Jena

Gutachter 2: Prof. Dr. med. Thomas Deufel, Jena

Gutachter 3: Prof. Dr. med. habil. Günther Vogel, Erfurt

Tag der öffentlichen Verteidigung: 21.06.2005

Verzeichnis der Abkürzungen

Ca-Heparin	Calcium-Heparin
ELISA	enzyme linked immuno sorbent assay
G/L	Gigapartikel je Liter
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HIT-II	Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II
HIT-II-IgG	HIT-II-Immunglobulin(e) der Gruppe G
HPIA-Test	Nachweistest für Heparin/PF 4-induzierte Antikörper
IE	Internationale Einheit
Ig	Immunglobulin(e)
LMWH	low molecular weight heparin
nm	Nanometer
NYHA	New York Heart Association
OPD	Ortho-Phenylendiamin
p.o.	postoperativ
PAT	Plättchenaggregationstest
PF 4	Plättchenfaktor 4
SRA	Serotonin release assay, ¹⁴ C-Serotonin-Freisetzungstest

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
2	Einleitung	3
2.1	Heparin-induzierte Thrombozytopenien	3
2.2	Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II	3
2.2.1	Kriterien der Diagnose	4
2.2.2	Pathogenese	4
2.2.3	Krankheitsspezifische Parameter	5
2.2.3.1	Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens	5
2.2.3.1.1	Einfluss der Applikationsart und Dosierung	5
2.2.3.1.2	Einfluss des verwendeten Heparins	6
2.2.3.1.2.1	HIT-II unter der Gabe unfraktionierter Rinder- und Schweineheparine	6
2.2.3.1.2.2	HIT-II unter Einsatz niedermolekularer Heparine	6
2.2.3.1.2.3	HIT-II unter Verwendung von Enoxaparin	7
2.2.3.1.3	HIT-II-Inzidenz in Abhängigkeit von der klinischen Situation	7
2.2.3.1.4	Art und Häufigkeit von Krankheitskomplikationen	7
2.2.3.1.5	Mortalität	8
2.3	HPIA-Test	8
2.4	Unfraktionierte Heparine	9
2.4.1	Wirkungen	10
2.4.2	Einsatz	12
2.4.3	Nebenwirkungen	12
2.4.4	Arzneimittelinteraktionen	13
2.5	Niedermolekulare Heparine	13
2.5.1	Gemeinsamkeiten der niedermolekularen Heparine	14
2.5.2	Spezifische Effekte und Wirkungen	14
2.5.3	Nebenwirkungen	15
2.5.4	Klinische Wirksamkeit	15
2.5.5	Vor- und Nachteile	16
2.5.6	Unterschiede zwischen den niedermolekularen Heparinen	16
2.5.7	Zulassung	17
2.6	Enoxaparin	17
2.6.1	Dosierung und Anwendung	18
3	Ziele der Arbeit	20
4	Methodik	21
4.1	Patientenauswahl	21
4.2	Nachweis der Anti-Heparin-PF 4-Antikörper	22

4.2.1	Messprinzip	22
4.2.1.1	Reagenzien und Hilfsmaterialien	23
4.2.1.2	Test- und Reagenzienvorbereitung	23
4.2.1.3	Geräte	24
4.2.1.4	Testdurchführung	24
4.2.1.5	Besonderheiten und wichtige Hinweise zur Testdurchführung	25
4.2.1.6	Qualitätskontrolle und Ergebnisinterpretation	25
5	Ergebnisse	27
5.1	Anti-Heparin-PF 4-Antikörper	27
5.1.1	Auswahl der Messprobe	27
5.1.2	Qualitätskontrollen	27
5.1.3	Interpretation der Antikörperbefunde	27
5.1.3.1	Ca-Heparin-Gruppe	28
5.1.3.2	Enoxaparin-Gruppe	30
5.1.3.3	Vergleich der Ergebnisse beider Gruppen	31
5.2	Thrombozytenzahlen	32
5.2.1	Patienten mit positivem Antikörperbefund	33
5.2.1.1	Ca-Heparin-Gruppe	33
5.2.1.2	Enoxaparin-Gruppe	34
5.2.1.3	Vergleich der Ergebnisse beider Gruppen	35
5.3	Ergebnisse des Antikörpertests und der Thrombozytenbestimmung	36
5.3.1	Ergebnisse der Ca-Heparin-Gruppe	36
5.3.2	Ergebnisse der Enoxaparin-Gruppe	36
5.3.3	Vergleich der Ergebnisse beider Gruppen	37
6	Diskussion	38
7	Schlussfolgerungen	42
	Abbildungsverzeichnis	I
	Tabellenverzeichnis	II
	Literatur- und Quellenverzeichnis	IV
	Anhang	XII
	Tabellen	XII
	Danksagung	XXIX
	Lebenslauf	XXX
	Ehrenwörtliche Erklärung	XXXI

1 Zusammenfassung

Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II stellt eine wichtige Nebenwirkung der Heparinbehandlung dar. Die Erkrankung ist immunologischer Natur. Sie tritt typischerweise in der Zeit vom 5. bis zum 15. Behandlungstag auf und ist durch einen Blutplättchenabfall auf Werte um 50 G/L oder auf 50% des Ausgangswertes gekennzeichnet. Vielfach treten schwerwiegende thromboembolische Komplikationen auf, die zum Verlust von Extremitäten oder sogar zum Exitus letalis führen können. Die Komplikation einer HIT-II tritt unter der Gabe von unfraktioniertem Heparin in einer Häufigkeit von 0,5 % bis 5 % auf.

Beim Einsatz niedermolekularer Heparine zur Thromboseprophylaxe in den operativen Fachgebieten sowie bei der therapeutischen Anwendung in der Inneren Medizin tritt die Heparin-induzierte Thrombozytopenie vom Typ II in ähnlicher Häufigkeit auf. Über die HIT-II-Prävalenz beim prophylaktischen Einsatz in der Inneren Medizin liegen nur sporadische Informationen vor. Einige Autoren vertreten die Auffassung, dass bei dieser Indikation überhaupt keine HIT-II auftritt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand eines repräsentativen Patientengutes ein Urteil über die HIT-II-Prävalenz beim prophylaktischen Einsatz in der Inneren Medizin zu gewinnen.

Die Untersuchungen erfolgten bei Teilnehmern zweier prospektiver Studien (PRINCE I und PRINCE II), die primär einen Wirkungsvergleich zwischen unfraktioniertem Ca-Heparin und dem niedermolekularen Heparin Enoxaparin bei der Thromboseprophylaxe bei bettlägerigen Patienten mit kardialen bzw. pulmonalen Erkrankungen zum Ziel hatten.

Bei 167 mit unfraktioniertem Ca-Heparin und bei 168 mit Enoxaparin behandelten Patienten wurde zu 4 verschiedenen Zeitpunkten mittels eines kommerziellen ELISA-Tests (ASSERACHROM[®]-HPIA-Test der Firma DIAGNOSTICA STAGO) nach Anti-Plättchenfaktor 4/Heparin-Antikörpern gesucht. An den gleichen Tagen wurden routinemäßig Thrombozytenzählungen vorgenommen. Im Beobachtungszeitraum von 8 Tagen traten in beiden Gruppen bei je 3 Patienten (=1,8 %) Antikörper auf.

Keiner dieser Patienten zeigten einen typischen Abfall der Blutplättchen im Sinne der HIT-Definition. Innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von 3 Monaten traten keine auf

eine HIT-II hinweisende klinische Symptome auf, so dass bei keinem der 335 Patienten eine HIT-II diagnostiziert werden musste.

Die erhobenen Befunde und abgeleiteten Schlussfolgerungen haben nur Gültigkeit für die beschriebenen Präparate, d. h. das unfraktionierte Ca-Heparin und das niedermolekulare „Enoxaparin“. Des Weiteren gelten die Aussagen nur für den prophylaktischen Einsatz der angewendeten Heparindosen und für eine Anwendungsdauer von 8 Tagen.

Um Aussagen über das Risiko einer HIT-II-Erkrankung bei internistischen Patienten unter der Gabe anderer niedermolekularer Heparinen machen zu können, sind weitere Studien erforderlich.

2 Einleitung

Anliegen der vorliegenden Arbeit ist es neue Informationen zum Auftreten einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II (HIT-II) unter dem Einsatz des niedermolekularen Heparins Enoxaparin zu liefern. Weiterhin sollen diese Ergebnisse mit Erkenntnissen verglichen werden, die für unfraktionierte Heparine vorliegen. Letztgenannte Präparate werden bereits seit vielen Jahren erfolgreich eingesetzt. Dabei zeigte sich, dass ihnen doch einige Probleme anhaften. In der Folge wurden durch galenische Verfahren niedermolekulare Heparine entwickelt, die heute breite Anwendung finden. (Berndt et al. 1987).

Eine der möglichen unerwünschten Nebenwirkungen besteht darin, dass es zu einem Abfall der Thrombozyten kommt, welcher teilweise von schweren thromboembolischen Komplikationen begleitet wird. Während es sicher ist, dass eine HIT-II unter Gabe von unfraktioniertem Heparin auftreten kann, gehen die Meinungen bezüglich des Auftretens dieser Krankheit unter der Gabe von niedermolekularen Heparinen auseinander (Mammen 1990).

2.1 Heparin-induzierte Thrombozytopenien

Die 2 bekannten Typen der HIT unterscheiden sich in ihrer Pathogenese und ihrem Krankheitsverlauf voneinander. Die erste Form tritt bei bis zu 10 % aller mit Heparin behandelten Patienten (typischerweise in den ersten 2 Tagen) auf. Sie stellt eine dosisabhängige Thrombozytopenie dar, die durch Thrombozytenwerte über 100 G/L und durch leichte Verläufe gekennzeichnet ist (Fondu 1995, Benton et al. 1998, Severin et al. 2002, Shah und Spencer 2003). Obwohl es sich streng genommen aufgrund der Blutplättchenzahlen über 100 G/L nicht um eine Thrombozytopenie im definierten Sinne handelt, hat sich die Formulierung Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ I (HIT-I) eingebürgert. Ursächlich für diese Form der HIT werden physikochemische - also nicht immunologischen - Interaktionen angenommen (Bruhn 1997).

2.2 Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II

Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT-II) wurde erst in jüngerer Zeit als klinische Entität erkannt (Messmore 1999). Sie stellt eine schwere unerwünschte

Nebenwirkung des Heparins dar (Dager und White 2002). Die HIT-II ist die häufigste medikamentös induzierte Thrombozytopenie (Chua et al. 2001, Hinz et al. 2002). Sie geht mit einer deutlichen Erhöhung des Risikos thromboembolischer Komplikationen einher (Hinz et al. 2002, Warkentin 2002), die sich sowohl im arteriellen als auch im venösen System manifestieren können (Warkentin und Kelton 1990). Dass eine HIT-II als unerwünschte Nebenwirkung unter der Gabe von unfraktioniertem Heparin auftreten kann, ist unumstritten (Marx et al. 1999). Daneben besteht der Verdacht, dass auch andere Heparinfraktionen unterschiedlichen Molekulargewichtes eine HIT-II auslösen können (Bruhn 1997, Newman und Chong 1999, Franke et al. 2003).

2.2.1 Kriterien der Diagnose

Die HIT-II tritt typischerweise 5-15 Tage nach Beginn der Heparintherapie auf (Fabris et al. 2000a). In Ausnahmefällen kann die Krankheit, z. B. bei Reexposition bereits nach wenigen Stunden (Warkentin und Kelton 2001a) oder auch nach dem 15. Tag, einsetzen (Warkentin und Kelton 2001b, Hinz et al. 2002, Shah und Spencer 2003). Für eine HIT-II ist ein relativer Thrombozytenabfall von mehr als 50 % von einem normalen Ausgangszustand (Kappers-Klunne et al. 1997, Hinz et al. 2002, Hourigan et al. 2002) und/oder eine absolute Reduktion der Blutplättchenzahlen auf Werte um 50 G/L charakteristisch (Murphy et al. 1996, Kappers-Klunne et al. 1997). Ferner gilt der Wiederanstieg der erniedrigten Thrombozytenzahlen auf einen normalen Stand nach Abbruch der Heparinabgabe als Beleg für das Vorliegen dieses Krankheitsbildes (Murphy et al. 1996).

Um die Diagnose einer HIT-II stellen zu können, müssen andere Gründe einer Thrombozytopenie ausgeschlossen werden. Weiterhin ist zur Sicherung der Diagnose ein positiver Antikörper-Test erforderlich (Murphy et al. 1996).

2.2.2 Pathogenese

Die immunologische Ätiologie der HIT-II ist weitgehend akzeptiert (Kwaan et al. 1999, Fabris et al. 2000b):

Der Plättchenfaktor 4 (PF 4) wird aus den Thrombozyten freigesetzt und bindet an das verabreichte Heparin. Durch die Wirkung auf die zirkulierenden Plättchen werden zusätzlich größere Mengen von PF 4 frei, die zur Bildung von Plättchenfaktor 4/Heparin-Komplexen führen. Es kommt zur Antikörperbildung gegen den

PF 4/Heparin-Komplex. Diese HIT-II-Immunglobuline (HIT-II-IgG) sind in der Lage an die Thrombozyten zu binden und diese zu aktivieren. Die so aktivierten Plättchen lösen eine Kettenreaktion aus, die zu einer raschen Erhöhung der Plättchenaggregation und zur zunehmenden HIT-II-IgG-Bindung führt. Diese Bindung löst die Thrombozytenaktivierung und die Freisetzung weiterer gerinnungsfördernder Substanzen aus. Es kommt zur Aggregation und zur beschleunigten Aktivierung weiterer Plättchen. Es entsteht ein Kreislauf mit den Folgen der Thrombozytopenie und der Thromboembolie (Benton et al. 1998, Kwaan et al. 1999, Fabris et al. 2000a).

2.2.3 Krankheitsspezifische Parameter

Im Vergleich verschiedener Studien zeigt sich, dass die ermittelten Häufigkeiten der Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II teilweise stark voneinander abweichen (Fondu 1995, Kappers-Klunne et al. 1997, Lindhoff-Last et al. 2002). Die Tatsache, dass die zur Anwendung gekommenen Kriterien in einigen Fällen variieren, erklärt diesen Sachverhalt nur unzureichend. Es bleibt daher unklar, inwieweit Unterschiede in der Heparinengewinnung und -aufbereitung, der Patientenpopulation oder der Typen, der zur Diagnosesicherung angewandten Tests, die ermittelten Ergebnisse beeinflusst haben (Fabris et al. 2000a).

2.2.3.1 Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens

Um die teilweise stark voneinander abweichenden Angaben bezüglich des Auftretens einer HIT-II erklären zu können, wurden verschiedene Einzelaspekte genauer untersucht.

2.2.3.1.1 Einfluss der Applikationsart und Dosierung

Für das klassische unfraktionierte Heparin lässt sich festhalten, dass die Entwicklung einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II offenbar bei jeder Dosis und jeder Applikationsart möglich ist (Gottschling und Alaniz 1996).

Unter Anwendung von unfraktioniertem Schweineheparin kam es unter intravenöser Gabe in hoher Dosierung in 1,7 %, zu einer HIT-II. Bei subkutaner Applikation als „low dose“-Heparinisierung wurde in keinem Falle eine HIT-II gefunden (Fabris et al. 2000a). Obwohl die Differenzen in den Untersuchungen keine statistische Signifikanz erreichten, scheint die Vorstellung begründet, dass die niedrig dosierte subkutane Gabe

mit einer geringeren Inzidenz der HIT-II verbunden ist (Fondu 1995, Fabris et al. 2000a, Hourigan et al. 2002, Rice et al. 2002).

2.2.3.1.2 Einfluss des verwendeten Heparins

Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass das Risiko an einer HIT-II zu erkranken, entscheidend vom verwendeten Präparat beeinflusst wird (Warkentin 2002).

2.2.3.1.2.1 HIT-II unter der Gabe unfraktionierter Rinder- und Schweineheparine

Für alle unfraktionierten Heparine wird bei Anwendung therapeutischer Dosierungen ein Auftreten in 0,5 % bis 5 % aller Behandlungsfälle (Bruhn 1997, Kwaan et al. 1999, Dager und White 2003) angenommen. Gegenwärtig werden überwiegend porcine Heparine eingesetzt. Sie werden aus der Darmmukosa vom Schwein gewonnen. Demgegenüber werden bovine Präparate, die aus Rinderlunge gewonnen werden, nur noch selten verwendet. Beim Einsatz therapeutischer Dosen letztgenannter Präparate zeigte sich eine HIT-II-Häufigkeit von 5 % (Warkentin und Kelton 1990). Demgegenüber wurde eine HIT-II beim Einsatz von Schweineheparin in nur 1 % der Fälle gefunden (Warkentin und Kelton 1990, Fabris et al. 2000a). Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit den Ergebnissen weiterer Untersuchungen, die darauf hinweisen, dass die HIT-II-Inzidenz unter dem Einsatz von porcinem Heparin auch bei anderen Dosierungen deutlich geringer ist, als bei der Verwendung von Rinderheparin (Schmitt und Adelman 1993).

2.2.3.1.2.2 HIT-II unter Einsatz niedermolekularer Heparine

Unterschiedliche niedermolekulare Heparine wurden bezüglich ihrer Wirksamkeit, Sicherheit und Nebenwirkungsrate in zahlreichen Untersuchungen mit dem unfraktionierten Heparin verglichen. Bezüglich des Auftretens einer HIT-II zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse. Gemeinsam blieb den Untersuchungen jedoch die Beobachtung, dass die Inzidenz der HIT-II im Vergleich zum Einsatz von unfraktioniertem Heparin keinesfalls höher war (Fondu 1995, Brenske und Tarnow 1998, Messmore 1999, Eikelboom und Hankey 2002, Hinz et al. 2002, Lindhoff-Last et al. 2002, Warkentin 2002, Cohen et al. 2003)

2.2.3.1.2.3 HIT-II unter Verwendung von Enoxaparin

In Studien zur Thromboembolieprophylaxe bei elektiven Hüftoperationen wurde geprüft, wie häufig eine HIT-II unter unfraktioniertem Heparin bzw. unter Enoxaparin auftrat. Bei den mit unfraktioniertem Heparin behandelten Patienten wurde in 2,7 % der Fälle eine HIT-II beobachtet. Demgegenüber trat diese Nebenwirkung bei gleicher Wirksamkeit bei keinem der mit Enoxaparin behandelten Patienten auf (Warkentin et al. 1995).

2.2.3.1.3 HIT-II-Inzidenz in Abhängigkeit von der klinischen Situation

Das Auftreten der HIT-II scheint ebenfalls eine Beziehung zur klinischen Situation zu haben (Warkentin 2002). So tritt das Krankheitsbild sehr selten bei schwangeren Frauen auf (Fausett et al. 2001). Verschiedenen Beobachtungen zu Folge ist das Risiko bei chirurgischen Patienten deutlich höher als bei nicht-chirurgischen (Warkentin 2002, Shuster et al. 2003). Für unfraktioniertes Heparin zeigte sich bei kardiochirurgisch Behandelten mit 1 % eine deutlich geringere HIT-II-Inzidenz im Vergleich zu operativ versorgten Patienten in der Orthopädie mit 4,9 % (Warkentin et. al. 2000).

Auf internistischem Gebiet wurde das Auftreten einer HIT-II im Rahmen der Therapie tiefer Venenthrombosen in Abhängigkeit vom Behandlungszeitraum untersucht.

Während die Gabe des unfraktionierten Heparins in der einen Gruppe über 5-7 Tage erfolgte, erhielt eine zweite Patientenpopulation dasselbe Präparat über einen Zeitraum von minimal 7 bis zu maximal 28 Tagen. Es zeigte sich ein Überwiegen der HIT-II-Erkrankungen bei den Patienten, die sich einer Langzeittherapie unterziehen mussten.

Die gewonnenen Ergebnisse sprechen dafür, dass zumindest auf diesem Anwendungsgebiet die Häufigkeit mit der Behandlungsdauer korreliert (Lindhoff-Last et al. 2002).

2.2.3.1.4 Art und Häufigkeit von Krankheitskomplikationen

Unter einer HIT-II konnte in 20 % der Fälle das Auftreten meist leichter Hämorrhagien beobachtet werden (Gruel 1997). Demgegenüber lagen im Überwiegen schwere thromboembolische Ereignisse in 25 % (Gruel 1997) bis 30 % (Fabris et al. 2000b) der Fälle vor.

2.2.3.1.5 Mortalität

Die in der Folge einer HIT-II im venösen und arteriellen System auftretenden thromboembolischen Manifestationen bestimmen entscheidend die Schwere des Krankheitsbildes. Der Verlauf einer HIT-II kann durch therapeutische Maßnahmen günstig beeinflusst werden (Fabris et al. 2000b).

Im Jahre 1983 betrug die Mortalitätsrate der HIT-II 23 %. In einer Untersuchung aus dem Jahre 1987 wurde gezeigt, dass allein durch die frühzeitige Erkennung und das sofortige Absetzen des Heparins die Zahl tödlicher Verläufe auf 12 % gesenkt werden kann. Beobachtungen aus dem Jahre 1998 belegen, dass sich durch die Kombination einer kurzfristigen Thrombozytenkontrolle zur Früherkennung einer HIT-II mit dem sofortigen Absetzen des Medikamentes die Mortalität sogar auf 1,1 % senken ließ (Almeida et al. 1998).

2.3 HPIA-Test

In den Anfängen der Entwicklung kamen ausschließlich unspezifische funktionelle Tests, wie der Plättchenaktivierungstest (PAT) und der ¹⁴C-Serotonin-Freisetzungstest (SRA – Serotonin release assay), zum Einsatz. Später wurden spezifische immunologische Tests (Messmore 1999) entwickelt, zu denen auch der im Rahmen dieser Arbeit verwendete ASSERACHROM[®] HPIA-Test der Firma DIAGNOSTICA STAGO gehört. Dieses Testverfahren ist als „enzyme linked immuno sorbent assay“ (ELISA) angelegt. Die Abkürzung HPIA steht für „heparin platelet factor 4 induced antibodies“. Es handelt sich um einen Test zum Nachweis von Antikörper, die gegen den Heparin-PF 4-Komplex gerichtet sind. Der Test ist in der Lage vorhandene Immunglobuline der Gruppe G, M und A gleichermaßen zu sichern (Eichler et al. 1999).

Der ASSERACHROM[®] HPIA der Firma DIAGNOSTICA STAGO zeigte 1999 im Vergleich mit gängigen Vertretern der beiden funktionellen Tests (PAT und SRA) bei der Untersuchung von 100 HIT-II-verdächtige Patientenseren mit 97 % die höchste Sensitivität. Weiterhin lieferte dieser Assay auch den besten negativen Voraussagewert. Die Spezifität betrug 86 % und wurde nur von der Spezifität des ¹⁴C-Serotonin-Freisetzungstests mit 100 % übertroffen. Des Weiteren wurde eine positive Korrelation

der vorliegenden Antikörperlevel mit dem klinischen Score ($P=0.66$) gesichert (Pouplard et al. 1999).

Jedes Verfahren hat individuelle Vor- und Nachteile (Izban et al. 1999, Mammen 1999), wobei jedoch durch Kombination der einzelnen Tests untereinander, die Ergebnisse deutlich verbessert werden können (Eichler et al. 1999).

2.4 Unfraktionierte Heparine

In der klinischen Praxis spielt das Heparin, sowohl zur Prophylaxe als auch zur Therapie venöser Thrombosen eine außerordentlich große Rolle. Heparin wird aus Geweben (Darm, Lunge) verschiedener Schlachttiere gewonnen, zu denen in erster Linie Schwein und Rind gehören. Chemisch gehört es zu den Glykosaminoglykanen. Vertretern dieser Gruppe ist die Eigenschaft gemein, dass sie aus einer großen Zahl disaccharidähnlicher Bausteinen zusammengesetzt sind. Im Einzelnen bestehen die Untereinheiten aus einem Hexosamin (Glucosamin oder Galaktosamin bzw. ihren N-Acetylderivaten) und Glucuronsäure. Letztere Verbindung kann auch mit Schwefelsäure verestert sein. Da diese Verbindungen im physiologischen Bereich dissoziiert vorliegen und dann Gegenionen (Natrium-, Kalium- und Calcium-Ionen) brauchen, bezeichnet man sie auch als polyanionische Glykosaminoglykane.

In Bezug auf ihre biologische Wirkung zeigt sich zwischen Heparinen unterschiedlicher Gewebe sowie unterschiedlicher Tierarten eine große Varianz. Dabei schwankt nicht nur der Polymerisationsgrad und die Molekülgröße, sondern auch der Schwefelgehalt der Verbindungen. Kommerzielle Heparine stellen ein heterogenes polydisperses Gemisch der beschriebenen sulfatierten Polysaccharide dar. Die Kettenlängen umfassen typischerweise 8-15 Disaccharidbausteine und setzen sich aus Glucosamin-6-sulfat, Glucuronsäure-2-sulfat bzw. Iduronsäure-2-sulfat zusammen. Das durchschnittliche Molekulargewicht des in der Medizin verwendeten Heparins beträgt 15.000 Dalton. Die Größe der Einzelmoleküle variiert jedoch stark zwischen 3.000 und 50.000 Dalton. Die Moleküle weisen zahlreiche kovalente Bindungen von Sulfat- und Carboxylgruppen auf. Besonders der hohe Sulfatgehalt ist auffällig. Er steht in ursächlichem Zusammenhang mit verschiedenen Eigenheiten des Heparins. Da sich die Anzahl der Sulfat-Gruppen proportional zur Säurestärke verhält, sind die Verbindungen stark sauer. Diese Eigenschaft ist so ausgeprägt, dass das Heparin die stärkste im Organismus vorkommende organische Säure darstellt. Die ausgeprägte negative Ladung und die

Molekülgröße sind die Ursache dafür, dass unfractionierte Heparine nach oraler Zufuhr nur schlecht resorbiert werden. Auch die fehlende Plazentagängigkeit und der fehlende Übertritt in die Muttermilch beruhen auf diesem Umstand. Daher können diese Präparate während der Schwangerschaft und auch während der Stillzeit eingesetzt werden, ohne dass entsprechende Wirkungen beim heranwachsenden Kind im Mutterleib oder beim Neugeborenen zu erwarten sind.

Die Applikationsweise der Wahl ist die intravenöse Gabe. Zwischen applizierter Dosis und Halbwertszeit der gerinnungshemmenden Aktivität besteht ein direkter Zusammenhang. Bei der intravenösen Injektion von 100, 400 bzw. 800 IE/kg beträgt die Halbwertszeit 1, 2,5 bzw. 5 Stunden. Die Abnahme der antikoagulatorischen Wirkung folgt einer Kinetik erster Ordnung. Im Plasma, in der Lymphe und in der Leber befinden sich spezifische Heparinasen und Heparinsulfamidasen, die bei der Inaktivierung sowie dem Um- und Abbau eine Rolle spielen. Heparin wird in erster Linie durch Depolymerasen in der Leber abgebaut. Die Ausscheidung der gerinnungsphysiologisch inaktiven Abbauprodukte erfolgt hauptsächlich über die Niere. Nur bei sehr hohen intravenösen Dosen kann Heparin auch unverändert über den Urin ausgeschieden werden.

Heparin hat eine hohe Affinität zu einer Vielzahl von Proteinen im Plasma und an den Gefäßen. Hier kommt wiederum der stark anionische Charakter zum Tragen. Neben Calcium, histidinreichen Glykoproteinen und dem Plättchenfaktor 4 stellen verschiedene weitere kationische Eiweißkörper mögliche Partner dar. Die Bindung des Heparins in vivo führt zu einer Neutralisierung des antikoagulatorischen Effekts. Diese Tatsache erklärt einerseits die reduzierte Bioverfügbarkeit bei niedrigen Heparinkonzentrationen. Andererseits begründet dieser Umstand, warum unter der Gabe fixer Dosen im Falle thromboembolischer Krankheitsbilder eine gewisse Variabilität der antikoagulatorischen Wirksamkeit auftritt.

2.4.1 Wirkungen

Die Hemmung der Blutgerinnung ist als Hauptwirkung des Heparins anzusehen. Es werden mehrere am Blutgerinnungsprozess beteiligte Substanzen in ihrer Aktivität vermindert.

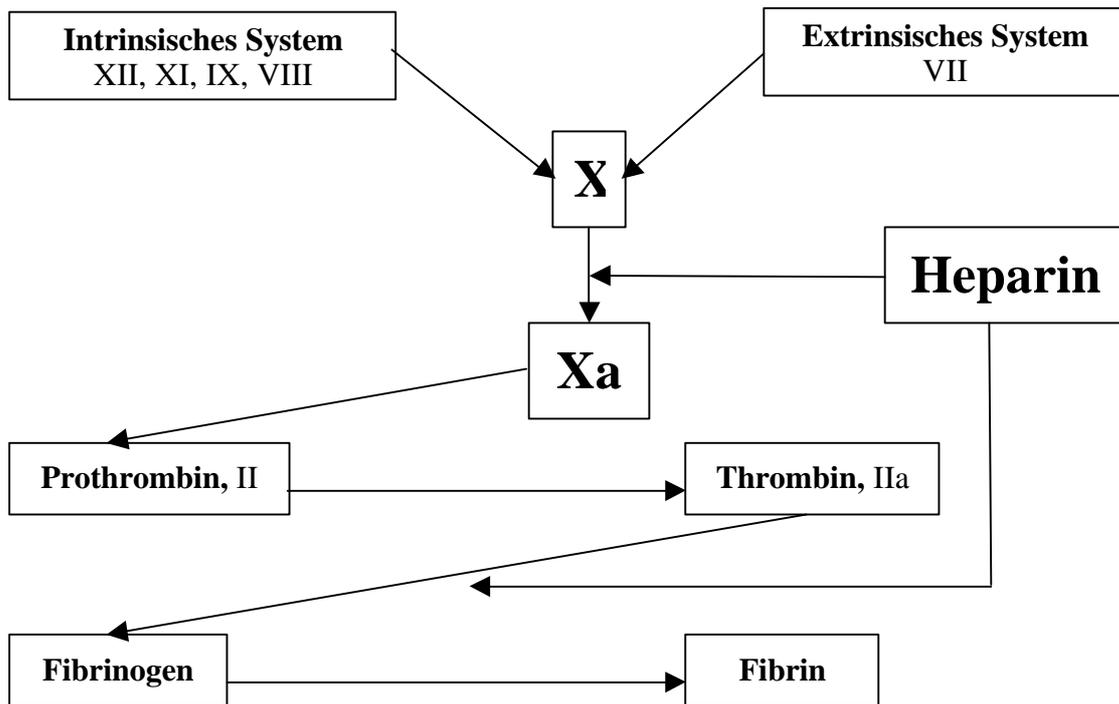


Abbildung 1: Angriffspunkte des Heparins im Gerinnungssystem

Als erstes wurde die Inhibierung des Gerinnungsenzyms Thrombin bekannt (Abb. 1). Sie kommt dadurch zustande, dass die normalerweise extrem langsam verlaufende Bindung an Antithrombin III in Gegenwart von Heparin extrem beschleunigt wird. Die gerinnungshemmende Aktivität wird durch eine Pentasaccharideinheit mit einer hochaffinitiven Bindungssequenz zum Antithrombin III vermittelt. Diese Pentasaccharidsequenz ist bei nur einem Drittel der Heparinmoleküle vorhanden und scheint in ihrer Verteilung auf die Heparinketten zufällig zu sein. Neben dem Antithrombin III werden auch die Gerinnungsfaktoren Xa, IXa und XIa in ähnlicher Weise gehemmt. Es hängt von der Höhe der Heparinkonzentration ab, ob der Faktor Xa oder das Thrombin stärker inhibiert werden (Abb. 1). Weiterhin ist die Hemmwirkung auf Thrombin oder Faktor Xa auch von der Kettenlänge abhängig. Es hat sich herausgestellt, dass Moleküle mit weniger als 18 Monosaccharideinheiten, das entspricht einem Molekulargewicht unter 5400 Dalton, nicht in der Lage sind Thrombin und Antithrombin III gleichzeitig zu binden. Allerdings behalten auch Heparinverbindungen dieser Größe die Fähigkeit, die Inhibierung des Faktor Xa durch Antithrombin III zu katalysieren.

Neben der gerinnungshemmenden Wirkung des Heparins sind Einflüsse mit unterschiedlicher qualitativer und quantitativer Ausprägung u. a. auf den Stoffwechsel, die Gefäßendothelien und die Blutplättchen bekannt. So sie nicht als wesentliche Nebenwirkung Bedeutung gewinnen, soll im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter darauf eingegangen werden.

2.4.2 Einsatz

Unfraktioniertes Heparin wird seit mehr als 4 Jahrzehnten in breitem Maße klinisch eingesetzt. Dementsprechend groß ist der Umfang an Wissen und Erfahrungen. Da sich die vorgelegte Dissertation jedoch ausschließlich mit Problemen des niedermolekularen Enoxaparins befasst, wird auf eine ausführliche Darstellung des Einsatzes des unfraktionierten Heparins verzichtet.

2.4.3 Nebenwirkungen

Zu den wesentlichen unerwünschten Effekten der Heparin-gabe gehören in erster Linie die als Folge einer Überdosierung auftretenden Blutungen. Dabei kann es sowohl bei therapeutischen Dosierungen als auch unter Anwendung im Rahmen der Prophylaxe zu derartigen Komplikationen kommen.

In einer großen retrospektiven Studie unter Einbeziehung von 2600 Patienten traten bei 9,1 % der Patienten hämorrhagische Nebenwirkungen auf. Es waren in erster Linie der Gastrointestinaltrakt, das Urogenitalsystem, der Retroperitonealraum und Gebiete mit vorbestehenden Gewebsläsionen betroffen. Die Analyse der erhobenen Daten bestätigte, dass die Komplikationsrate einerseits von der Gesamtdosis, andererseits aber auch von der Behandlungsdauer abhängig ist. Weiterhin konnten die Untersuchungen belegen, dass bestimmte Faktoren die Blutungsneigung deutlich erhöhen. Zu diesen Einflussgrößen zählen kardiale, hepatische und renale Störungen ebenso, wie Tumorleiden oder ein erniedrigter Hämatokritwert (Guidry et al. 1991).

Zu weiteren, wenn auch selteneren, Nebenwirkungen zählen allergische Reaktionen. Diese können sich als Urtikaria, Bronchospasmus, Blutdruckabfall und Fieber äußern. In Ausnahmefällen können sogar anaphylaktische Schockzustände auftreten.

Neben Allergien können auch Wundheilungsstörungen und in seltenen Fällen eine Alopecie ursächlich mit einer Heparin-gabe in Zusammenhang stehen.

Bezüglich der Wirkungen auf den Wasser- und Elektrolythaushalt ist bekannt, dass Heparine zu einer Hyperkaliämie führen können. Meist ist diese durch eine erhöhte Renin-Regulation ausreichend kompensiert. In speziellen Fällen, z. B. in Kombination mit Antidiabetika und Diuretika, gewinnt dieser Umstand jedoch an Bedeutung und muss berücksichtigt werden.

Als Nebenwirkungen einer Langzeit-Therapie ist die häufig bei schwangeren Patientinnen auftretende Osteoporose zu nennen.

2.4.4 Arzneimittelinteraktionen

Interaktionen des Heparins treten vor allem bei der kombinierten bzw. überlappenden Therapie mit antikoagulatorisch wirkenden Medikamenten anderer Substanzgruppen auf. So potenzieren sich die gerinnungshemmenden Effekte beim gleichzeitigen Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern, wie Acetylsalicylsäure, und anderen Cyclooxygenasehemmern erheblich.

Neben der Verstärkung sind auch Abschwächungen der spezifischen Wirkungen im Zusammenhang mit der Verabreichung anderer Medikamente bekannt. Als Beispiel sei hier die mögliche Entwicklung einer Heparinresistenz unter der intravenösen Gabe von Nitroglycerin genannt.

2.5 Niedermolekulare Heparine

Die niedermolekularen Heparine weckten als antithrombotische Agenzien Mitte der 70er Jahre das medizinisch-wissenschaftliche Interesse. Es fiel auf, dass die aus Standardheparin gewonnene „low molecular weight“-Fraktion keine Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit zeigte, aber die Fähigkeit zur Hemmung des Faktor Xa behalten hatte (Green et al. 1994). Diese Beobachtung steht im Einklang mit weiteren Untersuchungsergebnissen, welche zeigen, dass die niedermolekularen Heparine dem unfraktionierten Heparin zwar eng verwandt sind (Fareed et al. 1994), jedoch abweichende pharmakologische Profile aufweisen (Fareed et al. 2000).

In der klinischen Praxis zeigte sich, dass jedes der verschiedenen niedermolekularen Heparine ein unterschiedliches Wirkungsprofil hat (Fareed et al. 2000, Kleinschmidt und Charles 2001). Allerdings existieren auch Eigenschaften, die allen niedermolekularen Heparinen gemeinsam sind (Mammen 1990).

2.5.1 Gemeinsamkeiten der niedermolekularen Heparine

Niedermolekulare Heparine stellen heterogene Gemische von Glykosaminoglykanen unterschiedlicher Kettenlängen dar. Je nach Herstellungsverfahren werden Moleküle mit einer Größe zwischen 3000 und 9000 Dalton gewonnen. Der Anteil der Moleküle, die wenigstens 18 Monosaccharideinheiten, welches einem Molekulargewicht von 5400 Dalton entspricht, enthalten, liegt bei ca. 25 % bis 50 %.

Ein „low molecular weight heparin“ (LMWH) besitzt ähnlich dem unfraktionierten Heparin eine aktive Bindungsregion für Antithrombin III. Der geringere Anteil an katalysierenden Pentasaccharidgruppen, die veränderte Molekülzusammensetzung und die geringeren Kettenlängen haben jedoch einige vom unfraktionierten Heparin abweichende Eigenschaften und Wirkungen zur Folge.

So ist die Affinität zu verschiedenen Plasma- und Matrix-Proteinen im Vergleich zum unfraktionierten Heparin niedriger. Diese Tatsache erklärt vermutlich die erhöhte Bioverfügbarkeit und die damit in Zusammenhang stehende dosisunabhängige 2 bis 4mal schwächere Clearance als beim unfraktionierten Heparin. Des Weiteren spiegelt sich dieser Sachverhalt auch in der deutlich längeren Halbwertszeit wider, welche zwischen 3 und 4 Stunden liegt. Aus den genannten Umständen resultiert eine gut vorhersagbare antikoagulatorische Wirkung.

Bezüglich des Stoffwechsels niedermolekularer Heparine haben sich bisher keine Hinweise auf gerinnungsaktive Metaboliten gefunden. Die Ausscheidung erfolgt in erster Linie über die Nieren. Die biologische Halbwertszeit ist bei Patienten mit renalen Störungen erhöht.

2.5.2 Spezifische Effekte und Wirkungen

Die verschiedenen Heparine unterscheiden sich hinsichtlich des Verhältnisses zwischen Anti-Faktor Xa- zur Anti-Faktor IIa-Aktivität (Abb. 1). Die Relation dieser Aktivitäten stellt eine gute Möglichkeit dar, um unterschiedliche Präparate in ihrem antikoagulatorischen Effekt zu vergleichen. Während das Verhältnis für unfraktioniertes Standardheparin 1:1 beträgt, liegt diese Ratio bei niedermolekularen Heparinen zwischen 2:1 und 4:1 (Jaenecke 1996). Es wurde festgestellt, dass die Hemmung der Aktivität des Thrombins stärker beim längerkettigen Heparin ausgeprägt ist. Bei den niedermolekularen Vertretern hingegen überwiegt die Inhibierung des Faktor Xa. Die

Hemmung dieses Gerinnungsfaktors kann als Anti-Faktor-Xa-Aktivität laborchemisch bestimmt werden. Die Anti-Xa-Werte sollten bei korrekter Dosierung im Abstand von 3 bis 4 Stunden nach der subkutanen Gabe zwischen 0.5 und 1.0 IE/ml liegen.

2.5.3 Nebenwirkungen

Entgegen der anfänglichen Hoffnung treten auch bei niedermolekularen Präparaten Blutungen unterschiedlichen Schweregrades auf (Mammen 1990). Das Risiko scheint dosisabhängig zu sein (Mammen 1990). Bei vergleichbarer Dosierung ist es nicht höher als bei unfraktioniertem Heparin (Verstraete 1990).

Der Einfluss auf die Thrombozyten im Sinne einer Hemmung der Plättchenfunktion ist bei niedermolekularen Heparinen deutlich geringer ausgeprägt als beim unfraktionierten Heparin (Kikta et al. 1993).

Ein ebenfalls deutlich niedrigeres Risiko zeigen niedermolekulare Präparate für das Auftreten einer Osteoporose (Pineo und Hull 1998, Eikelboom und Hankey 2002). Auch Hautreaktionen im Sinne einer allergischen Reaktion vom Typ 3 und Typ 4 stellen seltenere Nebenwirkung dieser Agenzien dar (Wutschert et al. 1999).

2.5.4 Klinische Wirksamkeit

Es liegen zahlreiche Untersuchungen vor, die niedermolekulare und unfraktionierte Heparine in ihrer klinischen Wirksamkeit miteinander vergleichen. Besonders hinsichtlich der Anwendung zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen in den operativen Disziplinen wurden zahlreiche Studien durchgeführt.

In der Allgemeinchirurgie (Nurmohamed et al. 1995, Nurmohamed et al. 1997), der Orthopädie (Colwell et al. 1994, Ganzer et al. 1999, Warkentin et al. 2000) und der Traumatologie (Ganzer et al. 1999) wurde eine dem unfraktionierten Heparin vergleichbare Wirksamkeit nachgewiesen. Dies gilt auch für internistische Patienten, die niedermolekulare Heparine sowohl zur Prophylaxe als auch zur Therapie erhielten (Pineo und Hull 1998, Merli 2001). So konnte für die Behandlung tiefer Venenthrombosen gezeigt werden, dass Präparate wie Enoxaparin wenigstens ebenso sicher und effektiv sind, wie unfraktioniertes Heparin (Monreal et al. 1994, Haas 2002). Obwohl nicht für jedes Präparat Untersuchungsergebnisse bezüglich aller Anwendungsgebiete vorliegen, führte die Summe der vorliegenden Beobachtungen zur

Ansicht, dass die niedermolekularen Heparine wenigstens ebenso wirksam und sicher sind, wie unfraktioniertes Heparin (Cohen et al. 2003).

2.5.5 Vor- und Nachteile

Die höhere subkutane Resorptionsrate der niedermolekularen Heparine führt in Verbindung mit einer hohen Bioverfügbarkeit und einer längeren Halbwertszeit zu einer deutlich längeren und besseren Wirksamkeit in vivo (Mammen 1990, Kleinschmidt und Charles 2001, Cohen et al. 2003). Daher sind bei deren Anwendung die notwendigen Applikationsintervalle länger, und die Zahl der erforderlichen Gaben und der Arbeitsaufwand geringer als beim unfraktionierten Heparin (Kleinschmidt und Charles 2001, Eikelboom und Hankey 2002).

Die antikoagulatorische Antwort bei der Gabe fixer Dosen niedermolekularer Heparine ist deutlich besser vorhersehbar als beim unfraktionierten Heparin (Green et al. 1994). Deshalb ist in den meisten Fällen keine Laborüberwachung erforderlich (Nurmohamed et al. 1997). Ausnahmen stellen besondere Situationen dar, wie der Einsatz bei Neugeborenen, Kindern, Schwangeren, Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen oder solchen mit extrem abweichendem Körpergewicht (unter 40 kg und über 100 kg) (Fausett et al. 2001).

Die gut abschätzbare Wirkung und die meist nicht notwendige Laborüberwachung ermöglichen es nach der Auffassung mancher Autoren tiefe Venenthrombosen auch ambulant zu behandeln (Nurmohamed et al. 1997, Martineau und Tawil 1998, Kleinschmidt und Charles 2001).

2.5.6 Unterschiede zwischen den niedermolekularen Heparinen

Auch wenn es zahlreiche Gemeinsamkeiten zwischen den einzelnen niedermolekularen Heparinen gibt, so unterscheiden sie sich doch in bestimmten Einzelheiten. Derzeit befinden sich mindestens 6 verschiedene Vertreter dieser Arzneistoffklasse im klinischen Einsatz (Enoxaparin als CLEXANE[®], Reviparin-Natrium als CLIVARIN[®], Deltaparin als FRAGMIN[®], Nadroparin als FRAXIPARIN[®] oder FRAXODI[®], Tinzaparin als INNOHEP[®], Certoparin als MONO-EMBOLEX[®]). Je nach dem Verfahren der Herstellung unterscheiden sich die individuellen Eigenschaften (Kleinschmidt und Charles 2001). Die Anti-Faktor-Xa-Aktivität variiert in vitro und in vivo zwischen den einzelnen Präparaten ebenso wie die Bioverfügbarkeit (Fareed et al.

1998). Auch die Deklaration ist bei den einzelnen Herstellern unterschiedlich. Sie erfolgt bei einigen Herstellern in Internationalen Einheiten, bei anderen in Milligramm Substanz. Daher können Aussagen über ein bestimmtes Präparat nicht problemlos auf ein anderes übertragen werden (Mammen 1990, Jaenecke 1996, Kleinschmidt und Charles 2001).

2.5.7 Zulassung

Da die einzelnen niedermolekularen Heparine als individuelle Arzneistoffe aufzufassen sind, resultiert daraus für die Zulassungspraxis, dass präklinische und klinische Studien, die zur Zulassung des betreffenden Präparates führen sollen, für jedes einzelne niedermolekulare Präparat separat vorzunehmen sind. Da bei den einzelnen Firmen vielfach noch nicht alle erforderlichen Studien abgeschlossen sind, ergibt sich ein etwas verwirrendes Bild von Aussagen über die Einsatzgebiete. Es ist vermutlich nicht richtig anzunehmen, dass bestimmte niedermolekulare Heparine für bestimmte Indikationen besser geeignet sind als andere (Haas 1999).

2.6 Enoxaparin

Das niedermolekulare Enoxaparin ist ein Präparat, welches bereits seit 1987 in Europa unter dem Markennamen CLEXANE®, LOVENOX® oder KLEXANE® vertrieben wird. 1993 erhielt es auch die Zulassung in den USA sowie in Kanada. Verschiedene Untersuchungen belegten die gute Wirksamkeit und hohe Sicherheit für unterschiedliche Anwendungsgebiete (Haas 2002). Zunächst sicherten Studien in der Allgemeinchirurgie den erfolgreichen Einsatz dieses Medikamentes (Haas und Flosbach 1990, Haas und Flosbach 1993, Nurmohamed et al. 1995). Analoge Untersuchungsergebnisse in der Folgezeit öffneten den Weg für den Einsatz in der „Hüftchirurgie“ (Thaler et al. 2001), d. h. in einer Disziplin für die ein erhöhtes Thromboserisiko bekannt ist. Der Nachweis, dass kein diaplazentarer Übertritt erfolgt, führte zu einer Erweiterung des Anwendungsspektrums des Enoxaparins auf die Schwangerschaft (Lepercq et al. 2001, Greer 2003).

Relativ spät wurden auch Studien zum Einsatz von CLEXANE® in der Inneren Medizin durchgeführt (Haas 2002). Unter der Kurzbezeichnung PRINCE I und PRINCE II (**PR**evention **IN** Cardiopulmonary disease with **E**noxaparin) erfolgten Untersuchungen

von Patienten mit einer Herzinsuffizienz und schweren pulmonalen Erkrankungen (Kleber et al. 2003).

2.6.1 Dosierung und Anwendung

Enoxaparin-Natrium kommt in unterschiedlichen Dosierungen zum Einsatz. Es ist als Fertigspritze mit jeweils 20 mg in 0,2 ml, 40 mg in 0,4 ml, 60 mg in 0,6 ml Injektionslösung, 80 mg in 0,8 ml und 100 mg in 1,0 ml sowie als „CLEXANE[®] multidose“ 100 mg/ml erhältlich (Rote Liste[®] Service GmbH 2002).

Für alle aufgeführten Präparate-Varianten gilt, dass 0,1 ml Injektionslösung eine Menge von 10 mg Enoxaparin-Natrium enthalten, was einer Anti-Faktor-Xa-Aktivität von 1000 I.E. entspricht. Somit ergeben sich für die Dosierungen 20 mg (0,2 ml), 40 mg (0,4 ml), 60 mg (0,6 ml), 80 mg (0,8 ml) und 100 mg (1,0 ml) jeweils Aktivitäten von 2000, 4000, 6000, 8000 und 10000 I.E. CLEXANE[®] wird langsam subkutan injiziert. Es darf nicht intramuskulär verabreicht werden. Die Behandlung sollte im Allgemeinen solange erfolgen, wie der Patient noch bettlägerig ist und ein Thromboembolierisiko besteht. Dies bedingt je nach Klientel unterschiedliche Zeiträume, so dass die Behandlungsdauer im Mittel 7 bis 10 Tage nach einer Operation und durchschnittlich 9 bis 14 Tage bei nicht-chirurgischen Patienten umfasst. Patienten ohne größere Risiken thromboembolischer Komplikationen sollten mit 1 Ampulle bzw. 1 Fertigspritze 20 mg oder 0,2 ml CLEXANE[®] multidose 100 mg/ml behandelt werden. In Fällen mit einem hohen Risiko thromboembolischer Komplikationen wird die Gabe von täglich 1 Ampulle bzw. 1 Fertigspritze 40 mg oder 0,4 ml CLEXANE[®] multidose 100 mg/ml empfohlen (Rote Liste[®] Service GmbH 2002).

CLEXANE[®] hat die Zulassung für den Einsatz zur peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen in der Allgemein Chirurgie. Die erste Injektion sollte etwa 2 Stunden vor dem Eingriff erfolgen. Im Allgemeinen wird die Applikation von jeweils 20 mg CLEXANE[®] als ausreichend angesehen. Es ist möglich sowohl Fertigspritzen mit jeweils 20 mg zu verwenden als auch 0,2 ml des Präparates CLEXANE[®] multidose 100 mg/ml, welches dieselbe Menge an Enoxaparin-Natrium enthält (Rote Liste[®] Service GmbH 2002).

Das Enoxaparin kann in Deutschland ebenfalls zur Thromboseprophylaxe in der Orthopädie eingesetzt werden. Im Gegensatz zur Allgemein Chirurgie sollte die erste Applikation in der orthopädischen Chirurgie 12 Stunden vor der Operation erfolgen.

Die Zulassung ist für den peri- als auch für den postoperativen Zeitraum gültig. Da bei dieser Patientenklientel meist ein erhöhtes Thromboserisiko vorliegt, wird die Gabe von täglich 1 Ampulle bzw. 1 Fertigspritze zu 40 mg CLEXANE[®] empfohlen. Alternativ ist auch die Gabe von 0,4 ml des Präparates CLEXANE[®] multidose 100 mg/ml möglich (Rote Liste[®] Service GmbH 2002).

Außer dem operativen Sektor zählen auch einige nicht-chirurgische Bereiche zu den Anwendungsgebieten für die CLEXANE[®] zugelassen ist (Rote Liste[®] Service GmbH 2002).

CLEXANE[®] ist auf internistischem Gebiet neben der Prophylaxe auch therapeutisch einsetzbar. So werden zur Therapie tiefer Venenthrombosen Dosierungen von 1 mg Enoxaparin-Natrium pro kg Körpergewicht empfohlen. Die Applikation sollte zweimal täglich über mindestens 5 Tage unter Verwendung der angegebenen Dosis erfolgen (Rote Liste[®] Service GmbH 2002).

Auch zur Behandlung der instabilen Angina pectoris und des Nicht-Q-Wellen-Myokardinfarktes ist CLEXANE[®] in Deutschland zu gelassen. Das Medikament ist alle 12 Stunden zu verabreichen. Die Dosierungen betragen 1 mg Enoxaparin-Natrium pro kg Körpergewicht. Die Behandlungszeiträume sollten mindestens 2 und maximal 5 Tage umfassen (Rote Liste[®] Service GmbH 2002).

Des Weiteren liegt auch die Zulassung für den Einsatz zur Gerinnungshemmung bei Anlage eines extrakorporalen Kreislaufes während der Hämodialyse vor. Es kommen hier verschiedene Dosierungen der Injektionslösung zur Anwendung. So wird im Allgemeinen zu Beginn der Sitzung eine Dosis von 0,005 bis 0,01 ml pro kg Körpergewicht in den arteriellen Schenkel injiziert. Sollte es zur Bildung von Fibrinablagerungen kommen, wird die Gabe von zusätzlichen 0,005-0,0075 ml/kg Körpergewicht empfohlen, um die ausreichende Antikoagulation abzusichern (Rote Liste[®] Service GmbH 2002).

3 Ziele der Arbeit

Heparinpräparate haben für die Thromboseprophylaxe eine herausragende Bedeutung. In den letzten Jahren wurden die klassischen unfraktionierten Heparine weitgehend durch niedermolekulare Heparine ersetzt. Zahlreiche Studien haben belegt, dass der antithrombotische Effekt der niedermolekularen Heparine dem der unfraktionierten Präparate mindestens ebenbürtig ist.

Eine der wichtigsten unerwünschten Nebenwirkungen des Heparins ist die Heparin-induzierte Thrombozytopenie vom Typ II (HIT-II). Erste Untersuchungen deuten darauf hin, dass diese Nebenwirkung beim Einsatz niedermolekularer Heparine im Vergleich zum unfraktionierten Heparin signifikant seltener auftritt. Einzelne Untersucher glauben sogar, dass bestimmte niedermolekulare Heparine überhaupt nicht zu einer HIT-II führen.

Es hat sich gezeigt, dass Wirkungen und unerwünschte Nebenwirkungen der niedermolekularen Heparine auch von der Herstellungsart abhängig sind. Daher müssen die einzelnen niedermolekularen Heparine als individuelle Arzneimittel angesehen werden. Dies bedeutet, dass auch für jedes niedermolekulare Heparin individuelle Zulassungsunterlagen im Sinne des Arzneimittelrechtes erarbeitet werden müssen.

Wirkungen und unerwünschte Nebenwirkungen der Präparate hängen ferner innerhalb gewisser Grenzen von der jeweiligen Indikation ab. Zulassungen werden daher von den Gesundheitsbehörden auch bezogen auf einzelne Indikationen erteilt bzw. verweigert.

Wie auch die meisten anderen Antithrombotika wurden niedermolekulare Heparine zunächst bei chirurgischen Erkrankungen geprüft. Demgegenüber liegen nur wenige Untersuchungen über die Wirkung bei internistischen Erkrankungen vor.

Die vorgelegte Arbeit verfolgt daher das Ziel, für das niedermolekulare Heparin „Enoxaparin“ relevante Befunde über die Prävalenz der HIT-II bei Patienten mit internistischen Erkrankungen zu gewinnen.

4 Methodik

4.1 Patientenauswahl

Die vorliegende Arbeit stützt sich auf die Untersuchung von Patientenproben, die im Rahmen der „**PR**evention **IN** Cardiopulmonary disease with **E**noxaparin“-Untersuchungen (PRINCE) gewonnen worden sind. Es handelt sich dabei um eine prospektive offene multizentrische Studie. Es wurden Patienten untersucht, die aufgrund einer schweren internistischen Erkrankung immobilisiert waren und daher einem erhöhten Risiko venöser thromboembolischer Ereignisse ausgesetzt waren. Daraus ergab sich die Notwendigkeit eine entsprechende Prophylaxe durchzuführen (Kleber et al. 2003).

Insgesamt wurden 665 Personen an 64 Behandlungszentren in ganz Deutschland in 2 Teiluntersuchungen (PRINCE I und II) einbezogen. Die PRINCE I-Studie beinhaltete 332 Behandelte mit schweren Lungenerkrankungen. Demgegenüber umfasste die PRINCE II-Studie 333 Patienten mit akuten schweren Herzerkrankungen. Der Schweregrad der kardialen Krankheiten entsprach den Klassen III und IV nach der Definition der „**New York Heart Association**“ (NYHA). Es wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen bisher keine Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber einem Heparinpräparat, einschließlich einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II, bekannt waren (Kleber et al. 2003).

Die Patienten erhielten zur Primärprophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse randomisiert entweder unfraktioniertes Heparin oder das niedermolekulare Heparin Enoxaparin. Die Behandlungsdauer lag zwischen 8 und 12 Tagen. Enoxaparin wurde in einer Dosis von 40 mg einmal täglich appliziert. Unfraktioniertes Ca-Heparin wurde in einer Dosis von 5000 IE im Abstand von je 8 Stunden subkutan verabreicht. Für einen Zeitraum von 3 Monaten nach der Behandlung bestand eine Meldepflicht für unerwünschte klinische Erscheinungen (Kleber et al. 2003).

Ziel der PRINCE-Untersuchungen war es, die Zuverlässigkeit, Sicherheit und Wirksamkeit des Enoxaparins mit der des klassischen unfraktionierten Heparins zu vergleichen (Kleber et al. 2003).

Im Rahmen der Studien wurde mehrfach Blut entnommen. Die entsprechenden Proben erreichten das Gerinnungslabor der Klinikum Erfurt GmbH, das als Zentrallabor der

Studien fungierte, per Expressversand. Hier wurden die im Rahmen der Studie erforderlichen Untersuchungen zentral vorgenommen. Aliquote Anteile jeder Probe wurden bei minus 80 Grad Celsius für spätere weitere Untersuchungen gelagert.

Aus dem im Gerinnungslabor der Klinikum Erfurt GmbH eingelagerten Material aller 665 Untersuchten wurden Proben von 335 Patienten für die Untersuchung auf Heparin-PF 4-Antikörper nach dem Zufallsprinzip ausgewählt. 167 Patienten gehörten zur Gruppe, der mit Ca-Heparin behandelten Patienten. 168 Patienten wurden mit Enoxaparin behandelt. Beide Gruppen hatten eine vergleichbare Größe und waren in allen wichtigen Merkmalen identisch (Kleber et al. 2003).

4.2 Nachweis der Anti-Heparin-PF 4-Antikörper

Der Nachweis der Heparin-PF 4-Antikörper erfolgte unter Verwendung eines „enzyme linked immunosorbent assay“ der unter dem Namen des ASSERACHROM[®] HPIA-Test-Besteckes der Firma DIAGNOSTICA STAGO, ASNIERE-SUR-SEINE, FRANCE kommerziell verfügbar ist.

4.2.1 Messprinzip

Die Wells der Mikro-ELISA-Platten sind mit Komplexen aus Plättchenfaktor 4 und Heparin beschichtet. Die beiden Komponenten liegen dabei in stöchiometrischen Verhältnissen vor. Die Probe wird zunächst mit Pufferlösung 1:101 vorverdünnt und anschließend in die beschichteten Untersuchungskammern gegeben. Im Anschluss daran erfolgt für eine Stunde die Inkubation bei Raumtemperatur. In dieser Zeit können etwa vorhandene Antikörper an die Wells binden. Das Ziel des folgenden Spülvorganges ist es, ungebundene Bestandteile zu entfernen, bevor die Zugabe von Affinitäts-gereinigtem Ziegen-Anti-humanem IgG,A,M-Peroxidase-Konjugat erfolgt. Während der folgenden Inkubation über eine weitere Stunde können die Immuno-Peroxidase-Konjugate an die Autoantikörper binden, die an den Wells fixiert sind. Dadurch entsteht eine „Sandwich“-Konstellation. Nach diesem Schritt erfolgt ein erneutes Waschen, um ungebundene Immuno-Peroxidase-Konjugate zu entfernen. Das gebundene Enzym bleibt zurück und kann durch eine Farbreaktion mit Ortho-Phenylendiamin (OPD) in Anwesenheit von Hydrogenperoxid sichtbar gemacht werden. Die Intensität der Farbentwicklung ist direkt proportional zur Menge der

vorhandenen Antikörper in der Testprobe und erlaubt damit Aussagen über die Höhe der vorliegenden Antikörperspiegel.

4.2.1.1 Reagenzien und Hilfsmaterialien

Ein Test-Besteck des ASSERACHROM® HPIA-Test besteht aus:

- 6 Kapseln, die jeweils 2 mal 8 Well-Strips enthalten. Die Well-Strips sind mit kovalent gebundenen Heparin-PF 4 beschichtet, stabilisiert und hermetisch versiegelt.
- 6 Phiolen, die jeweils 4 ml trocken-gefrorene Ziegen-Immunglobulin-Antihumane IgG, A, M gekoppelt mit Peroxidase enthalten.
- 6 Kapseln mit jeweils einer 2 mg-Tablette, die das Ortho-Phenylendiamin Dihydrochlorid (OPD, 2HCL) enthalten.
- 1 Flasche zu 100 ml des gebrauchsfertigen mit Ziegen-Serum versetzten Verdünnungspuffers.
- 1 Flasche zu 50 ml der 20-fach konzentrierten Waschlösung.
- 6 Kapseln mit jeweils einer Tablette des Urea-Peroxids zu 5 mg.
- 3 Phiolen zu 1 ml mit der trocken-gefrorenen HPIA-negativ-Kontrolle.
- 3 Phiolen zu 1 ml mit der trocken-gefrorenen HPIA-positiv-Kontrolle.

Nicht im Test-Kit enthalten, jedoch zur Testdurchführung notwendig ist 3molare Schwefelsäure.

4.2.1.2 Test- und Reagenzienvorbereitung

Die Heparin-PF 4-beschichteten Untersuchungs-Strips können nach der Entfernung der Aluminiumhülle sofort eingesetzt werden.

Vor Benutzung des Immuno-Konjugates ist die Phiolen mit 4 ml des Verdünnungspuffers (1 Phiolen für 2 Strips) zu versetzen. Die so hergestellte Lösung kann bei +2 bis +8 Grad Celsius über 24 Stunden in vollem Funktionsumfang eingesetzt werden.

Erst unmittelbar vor der Einleitung der Farbentwicklung darf die Ortho-Phenylendiamin-Dihydrochlorid/Urea-Peroxid-Lösung vorbereitet werden. 1 Ortho-Phenylendiamin-Dihydrochlorid-Tablette und 1 Urea-Peroxid-Tablette werden dazu in 4 ml destilliertem Wasser aufgelöst. Die dadurch gewonnene Menge Flüssigkeit ist für

2 Strips ausreichend. Bei korrekter Vorbereitung ist die Lösung bei Raumtemperatur (+18 bis +25 Grad Celsius) für 1 Stunde stabil.

Der Verdünnungspuffer wird gebrauchsfertig geliefert und ist nach dem Öffnen einen Monat lang bei +2 bis +8 Grad Celsius haltbar, sofern keine Kontamination erfolgt.

Die Waschlösung muss vor Ihrem Einsatz mit destilliertem Wasser auf 1:20 verdünnt werden und ist dann 15 Tage bei +2 bis +8 Grad Celsius haltbar.

4.2.1.3 Geräte

Zur Durchführung der Antikörperbestimmung sind verschiedene Hilfsmittel und Apparate notwendig. Es kommen Pipetten mit einem Arbeitsvolumen von jeweils 20 µl, 200 µl und 1 ml sowie Mehrkanalpipetten mit einem Fassungsvermögen von 50 µl und 200 µl zum Einsatz. Als typisches Hilfsmittel ist ein entsprechendes ELISA-Test-Zubehör, einschließlich der Waschinstrumente, nötig. Weiterhin ist zur Farbbestimmung ein entsprechendes Gerät erforderlich, das über einen 492 nm Filter verfügt.

4.2.1.4 Testdurchführung

Der Test beginnt mit der Vorbereitung einer 1:101 Verdünnung des zu untersuchenden Plasma- oder Serummaterials. Dies wird erreicht in dem 1 Volumenanteil Probe und 100 Volumenanteile Verdünnungspuffer zueinander gegeben werden. Innerhalb von 2 Stunden nach dem Ansetzen sollte die Bestimmung des Untersuchungsmaterials erfolgen.

Die beiden vorbereiteten Kontrollproben werden ohne weitere Verdünnung eingesetzt.

Die Untersuchungsphase der Immobilisation der Antikörper ist wie folgt durchzuführen: Zunächst werden 200 µl der gelösten Proben (Patientenmaterial, Kontrolle oder blanke Pufferlösung) in jeweils eine Untersuchungseinheit gegeben. Anschließend erfolgt die Inkubation für 1 Stunde bei Raumtemperatur.

Der Schritt der Immobilisation des Immuno-Peroxidase-Konjugates wird eingeleitet in dem die Untersuchungskammern 5 mal mit verdünnter Waschlösung gewaschen und anschließend sofort mit jeweils 200 µl der Anti-humanen IgG,A,M-Peroxidase versetzt werden. Die folgende Inkubationszeit beträgt 1 Stunde bei +18 bis +25 Grad.

Der Schritt der Farbentwicklung beginnt, indem zunächst alle Untersuchungseinheiten 5mal mit verdünnter Waschlösung gespült werden. In direktem Anschluss daran werden 200 µl der Ortho-Phenylendiamin-Dihydrochlorid/Urea-Peroxidase-Lösung hinzu gegeben. Nach einer Inkubationszeit von exakt 5 Minuten (bei Raumtemperatur) werden in jede Kammer jeweils 50 µl einer 3molaren H₂SO₄-Lösung gegeben, um die Farbreaktion abubrechen. Das Untersuchungsmaterial ist ca. 10 Minuten bei Raumtemperatur stehen zu lassen, damit sich die gebildete Farbe stabilisieren kann. Innerhalb der folgenden 2 Stunden muss die Absorption bei einer Wellenlänge von 492 nm bestimmt werden. Das Lesegerät ist durch die initiale Messung des blanken Reagenz zunächst zu eichen, bevor die Bestimmung der Testproben erfolgen kann.

4.2.1.5 Besonderheiten und wichtige Hinweise zur Testdurchführung

Der Test ist nach den Vorschriften des Bio-Sicherheitslevels 2 durchzuführen, wie es 1984 vom „Centre of Disease Control/National Institutes of Health“ für den Umgang mit potentiell infektiösen humanen Seren oder Blutbestandteilen empfohlen wurde. Auf den vorliegenden ASSERACHROM[®] HPIA findet er Anwendung, da z. B. die HPIA-Kontroll-Proben menschlichen Ursprungs sind. Trotz Verwendung anerkannter Tests zum Nachweis von HIV- und Hepatitis C-Antikörpern sowie des Hepatitis B-Oberflächen-Antigens kann auch bei entsprechend negativen Testergebnissen keine absolute Sicherheit für die Nicht-Infektiosität des ausgelieferten Materials gegeben werden, so dass von potentiell biologisch gefährlichem Material auszugehen ist.

Des Weiteren ist beim Umgang mit Ortho-Phenylendiamin größte Vorsicht geboten. Die Substanz darf nicht mit der menschlichen Haut in Berührung kommen. Dies gilt für alle Körperpartien gleichermaßen, so dass das Tragen von Handschuhen beim Umgang mit dieser Substanz Mindestvoraussetzung ist. Um den ASSERACHROM[®] HPIA-Test korrekt durchführen zu können, sind die Ortho-Phenylendiamin-Tabletten in ihrem intakten Behältnis zu belassen und nur zur Verwendung herauszunehmen. Dadurch soll die spontane Hydrolyse so gering wie möglich gehalten werden. Auch der Kontakt mit metallischen Oberflächen oder oxidierenden Agenzien ist zu unterbinden.

4.2.1.6 Qualitätskontrolle und Ergebnisinterpretation

Es besteht eine direkte Beziehung zwischen der Absorption bei 492 nm (A₄₉₂-Werte) und dem Vorhandensein der Antikörper gegen den Heparin-PF 4-Komplex. Normales

Plasma zeigt gewöhnlich A492-Werte von 0.10 ± 0.05 . Das Plasma, welches Heparin-PF 4-Antikörper enthält, ist durch Werte zwischen 0.50 und 2.00 auffällig. Bei der Durchführung des Assays bei 20 Grad Celsius (Raumtemperatur) wird empfohlen, die Werte folgendermaßen einzuordnen:

- Normalwerte: A492 = 0.25
- Grauzone: A492 > 0.25 und = 0.50
- Positive Werte: A492 > 0.50

Die Richtwerte können Variationen zeigen, so dass in jedem Fall die Gebrauchsanleitung zu Rate zu ziehen ist.

Die Kontrollproben sind so ausgelegt, dass der Assay bei einer Temperatur von +20 Grad im Falle der Positiv-Kontrolle einen A492-Wert von = 1.2 und bei Bestimmung der Negativ-Kontrolle einen A492-Wert von = 0.25 ergibt. Die jeweils geltenden exakten A492-Werte der Positiv-Kontrolle sind in der dem Test-Besteck beiliegenden Gebrauchsanleitung zu finden.

5 Ergebnisse

5.1 Anti-Heparin-PF 4-Antikörper

5.1.1 Auswahl der Messprobe

Ausgehend von der Vorstellung, dass die Antikörperbildung einer HIT-II erst nach Beginn bzw. unter laufender Heparin- bzw. Enoxaparin-Therapie einsetzt und unter fortgesetzter Behandlung anhält oder sogar weiter ansteigt, wurde mit der Bestimmung der Proben der beiden letzten Entnahmetage 3 (= 5. postoperativer Tag) und 4 (= 8. postoperativer Tag) begonnen. Sofern erforderlich wurden auch weitere Proben herangezogen. So erfolgte für die meisten als positiv eingeordneten Proben die Komplettierung der jeweiligen Messreihen durch die Untersuchung der Proben von Abnahmezeitpunkt 1 (= präoperativ) und 2 (= 3. postoperativer Tag). Die einzelnen Ergebnisse sind in der Tabelle 20 im Anhang aufgelistet.

5.1.2 Qualitätskontrollen

Im Sinne einer inneren Qualitätskontrolle erfolgte je Testbesteck die Bestimmung einer positiven und einer negativen Probe. Des Weiteren wurde je einmal die Absorption der blanken Pufferlösung ermittelt. Hinweise für Messfehler oder Funktionsstörungen lagen nicht vor.

Die Absorptionswerte der blanken Pufferlösung waren mit 0,005 bis 0,009 normal.

Die Werte der Negativ-Kontrollproben zeigten mit Absorptionen zwischen 0,018 und 0,043, die der Positiv-Kontrollproben schwankten zwischen minimal 1,268 und maximal 1,578. Sie lagen damit ebenfalls im erwarteten Bereich.

5.1.3 Interpretation der Antikörperbefunde

Im langfristigen Einsatz des benutzten HPIA-Antikörpertests wurden Antikörperspiegel mehrfach mit weiteren laborchemischen und klinischen Parametern sowie dem klinischen Bild und dem gesamten Krankheitsverlauf verglichen.

Es zeigte sich, dass folgende Referenzintervalle deutlich besser mit dem Krankheitsbild einer HIT-II korrelierten:

Normalwerte (negativ): $A_{492} = 0.2$

Grauzone (indifferent): $A_{492} > 0.2$ und $= 0.40$

Positive Werte: $A_{492} > 0.40$

Daher kamen diese Referenzwerte in der vorliegenden Arbeit zur Anwendung. Die Gesamtinterpretation der einzelnen Testreihen stützte sich einerseits auf die Einzelwerte an sich, andererseits wurde auch der gesamte Titerverlauf über die Entnahmetage 1 bis 4 in die Bewertung einbezogen.

5.1.3.1 Ca-Heparin-Gruppe

In der Gruppe, der 167 mit Ca-Heparin behandelten Patienten, fanden sich die in der Tabelle 20 im Anhang dargestellten Ergebnisse.

Tabelle 1: Als positiv bewertete Testreihen bei Patienten der Ca-Heparin-Gruppe (Absorptionswerte)

Abnahmezeitpunkt Probennummer	1 = präoperativ (Absorption)	2 = 1. p.o. Tag (Absorption)	3 = 5. p.o. Tag (Absorption)	4 = 8. p.o. Tag (Absorption)	Interpretation
K729	0,221	0,455	0,274	0,449	Positiv
P695	0,362	0,396	0,634	0,417	Positiv
P719	-	-	0,524	0,620	Positiv

Die 3 Probenreihen der Patienten K729, P695 und P719 zeigten positive Antikörpertiter (Tab. 1) und wurden daher entsprechend interpretiert und eingeordnet.

Tabelle 2: Als indifferent bewertete Testreihen bei Patienten der Ca-Heparin-Gruppe
(Absorptionswerte)

Abnahme- zeitpunkt Proben- nummer	1 = präoperativ (Absorption)	2 = 1. p.o. Tag (Absorption)	3 = 5. p.o. Tag (Absorption)	4 = 8. p.o. Tag (Absorption)	Inter- pretation
K679	-	-	0,091	0,263	Indifferent
K697	0,129	0,089	0,109	0,375	Indifferent
P234	0,253	0,254	0,298	0,250	Indifferent

3 der getesteten Patienten (K679, K697, P234) der Ca-Heparin-Gruppe zeigten Antikörper-Level im indifferenten Bereich (Tab. 2).

Bei 161 Testreihen der 167 mit Ca-Heparin behandelten Patienten lagen die Absorptionen = 0,2. Sie wurden daher als negativ bewertet

Tabelle 3: Verteilung der Antikörper-Test-Ergebnisse der Patienten der Ca-Heparin-Gruppe

Interpretation	Anzahl (absolut)	Anzahl (relativ) in %
Positiv	3	1,8
Indifferent	3	1,8
Negativ	161	96,4
Gesamtzahl	167	100,0

Der prozentuale Anteil der positiven, indifferenten und negativen Testreihenergebnisse ist der Tabelle 3 zu entnehmen.

5.1.3.2 Enoxaparin-Gruppe

In der Gruppe, der 168 mit Enoxaparin behandelten Patienten, fanden sich die in der Tabelle 20 im Anhang dargestellten Ergebnisse.

Tabelle 4: Als positiv bewertete Testreihen bei Patienten der Enoxaparin-Gruppe (Absorptionswerte)

Abnahmezeitpunkt Probennummer	1 = präoperativ (Absorption)	2 = 1. p.o. Tag (Absorption)	3 = 5. p.o. Tag (Absorption)	4 = 8. p.o. Tag (Absorption)	Interpretation
K213	0,363	0,327	0,348	0,450	Positiv
K235	0,102	0,074	0,180	0,460	Positiv
K695	0,408	0,319	0,416	0,485	Positiv

3 Testreihen von Patienten, die mit Enoxaparin behandelt wurden, weisen positive Antikörper-Spiegel auf (Tab. 4). Es sind die Patienten K213, K235 und K695.

Tabelle 5: Als indifferent bewertete Testreihen bei Patienten der Enoxaparin-Gruppe

Abnahmezeitpunkt Probennummer	1 = präoperativ (Absorption)	2 = 1. p.o. Tag (Absorption)	3 = 5. p.o. Tag (Absorption)	4 = 8. p.o. Tag (Absorption)	Interpretation
P590	-	-	0,256	0,250	indifferent
K124	0,075	0,143	0,238	0,212	indifferent
K208	-	-	0,229	0,233	indifferent
K590	-	-	0,263	0,200	indifferent
P628	0,268	0,242	0,178	0,176	indifferent
K517	0,211	0,207	0,185	0,162	indifferent

Die Testreihen der Patienten mit den Nummern P590, K124, K208, K590, P628 und K517 wurden anhand der aufgeführten Kriterien als indifferent bewertet (Tab. 5).

Bei 159 Testreihen der 168 mit Enoxaparin behandelten Patienten waren die gemessenen Absorptionswerte = 0,2. Diese Testergebnisse wurden daher als negativ eingestuft.

Tabelle 6: Verteilung der Antikörper-Test-Ergebnisse der Patienten der Enoxaparin-Gruppe

Interpretation	Anzahl (absolut)	Anzahl (relativ) in %
Positiv	3	1,8
Indifferent	6	3,6
Negativ	159	94,6
Gesamtzahl	168	100,0

Der prozentuale Anteil der positiven, indifferenten und negativen Testreihenergebnisse ist der voranstehenden Tabelle (Tab. 6) zu entnehmen.

5.1.3.3 Vergleich der Ergebnisse beider Gruppen

Tabelle 7: Gegenüberstellung der Antikörper-Test-Ergebnisse der Patienten aus der Ca-Heparin-Gruppe und aus der Enoxaparin-Gruppe

Heparinart Interpretation	Ca-Heparin	Ca-Heparin	Enoxaparin	Enoxaparin
	Anzahl der Patienten	Anzahl der Patienten in %	Anzahl der Patienten	Anzahl der Patienten in %
Positiv	3	1,8	3	1,8
Indifferent	3	1,8	6	3,6
Negativ	161	96,4	159	94,6
Gesamtzahl	167	100,0	168	100,0

Ein Vergleich zwischen den Patientengruppen, die mit Ca-Heparin bzw. Enoxaparin behandelt wurden, ergab hinsichtlich des Nachweises von Anti-Heparin-PF 4-Antikörpern die in der Tabelle 7 dargestellte Verteilung.

Die Zahl der Patienten, die Ca-Heparin erhielten, betrug 167. Demgegenüber wurden 168 mit Enoxaparin behandelt. Die beiden Gruppen haben eine vergleichbare Größe.

Bei den Patienten, deren Proben als Antikörper positiv eingestuft wurden, zeigten sich in jeder der beiden Gruppen jeweils 3 positive Testserenreihen. Der prozentuale Anteil war in beiden Gruppen mit 1,8 % identisch (Tab. 7).

Proben von 3 Patienten der Ca-Heparin-Gruppe (1,8 %) und Proben von 6 Patienten der Enoxaparin-Gruppe (3,6 %) konnten nicht als eindeutig negativ oder positiv eingeordnet werden (Tab. 7).

Die Zahl der Untersuchten mit negativen Testergebnissen hat mit 161 Patienten in der Ca-Heparin-Gruppe einen Anteil von 96,4 % und mit 159 Patienten in der Enoxaparin-Gruppe einen Anteil von 94,6 % (Tab. 7).

5.2 Thrombozytenzahlen

Wie bereits an anderer Stelle beschrieben, wurden den als Antikörper-positiv ermittelten Testreihen die entsprechenden Thrombozytenwerte zugeordnet. Als Kriterien für das Vorliegen einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II galten ein Thrombozytenabfall von wenigstens 50 % nach Beginn der Heparintherapie sowie Blutplättchenzahlen deutlich unter 100 G/L – typischerweise um 50 G/L. Die vorliegenden Werte wurden auf die Erfüllung dieser Kriterien hin überprüft.

Der Mittelwert der Thrombozytenzahlen aus der PRINCE I und der PRINCE II-Studie betrug 267 (± 89) G/L.

5.2.1 Patienten mit positivem Antikörperbefund

5.2.1.1 Ca-Heparin-Gruppe

Tabelle 8: Thrombozytenzahlen der Antikörper-positiven Patienten der Ca-Heparin-Gruppe

Abnahmezeitpunkt Probennummer	1 = präoperativ in G/L	2 = 1. p.o. Tag in G/L	3 = 5. p.o. Tag in G/L	4 = 8. p.o. Tag in G/L
K729	187	199	156	194
P695	345	285	310	299
P719	265	292	233	243

Tabelle 9: Auswertung der Thrombozytenzahlen in Bezug auf die Erfüllung der HIT-II-Kriterien

Probennummer	Größter Thrombo- zytenabfall in %	Größter Thrombo- zytenabfall absolut in G/L	Niedrigster Thrombo- zytenwert in G/L	HIT-II- Kriterien
K729	21	43	156	Nicht erfüllt
P695	17	60	285	Nicht erfüllt
P719	20	59	233	Nicht erfüllt

Insgesamt erfüllte keiner der 3 mit Ca-Heparin Behandelten und als Antikörper-positiv getesteten die Kriterien für das Vorliegen einer HIT-II (Tab. 8 und Tab. 9).

5.2.1.2 Enoxaparin-Gruppe

Tabelle 10: Thrombozytenzahlen der Antikörper-positiven Patienten der Enoxaparin-Gruppe

Abnahmezeitpunkt Probennummer	1 = präoperativ in G/L	2 = 1. p.o. Tag in G/L	3 = 5. p.o. Tag in G/L	4 = 8. p.o. Tag in G/L
K213	283	275	231	299
K235	310	315	290	289
K695	310	284	274	290

Tabelle 11: Auswertung der Thrombozytenzahlen in Bezug auf die Erfüllung der HIT-II-Kriterien

Probennummer	Größter Thrombozytenabfall in %	Größter Thrombozytenabfall absolut in G/L	Niedrigster Thrombozytenwert in G/L	HIT-II- Kriterien
K213	18	52	231	Nicht erfüllt
K235	8	26	289	Nicht erfüllt
K695	12	36	274	Nicht erfüllt

Bei keiner der ausgewerteten Testreihen (Tab. 10 und Tab. 11) sind die Kriterien einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II erfüllt.

5.2.1.3 Vergleich der Ergebnisse beider Gruppen

Tabelle 12: Gegenüberstellung der Antikörper-positiven Patienten der Ca-Heparin- und der Enoxaparin-Gruppe bezüglich der Erfüllung der HIT-II-Kriterien der Thrombozytenwerte

Heparinart	Ca-Heparin	Enoxaparin
	Anzahl der Patienten	Anzahl der Patienten
Gesamtzahl der Antikörper-Positiven	3	3
HIT-II-Kriterien der Thrombozytenwerte erfüllt	0	0
HIT-II-Kriterien der Thrombozytenwerte nicht erfüllt	3	3

In Tabelle 12 sind die Ergebnisse der Auswertung der Thrombozytenzahlen und -verläufe gegenübergestellt. Es handelt sich dabei um die Antikörper-positiven Proben sowohl der Ca-Heparin- als auch der Enoxaparin-Gruppe. Wie ersichtlich ist, erfüllt weder eine der 3 Antikörper-positiven Proben der Ca-Heparin-Gruppe noch eine der 3 Antikörper-positiven Proben der Enoxaparin-Gruppe die geforderten Kriterien, welche zur Bestätigung des Vorliegens einer HIT II an einen Thrombozytenabfall und/oder an die Thrombozytenzahlen gestellt werden.

5.3 Ergebnisse des Antikörpertests und der Thrombozytenbestimmung

5.3.1 Ergebnisse der Ca-Heparin-Gruppe

Tabelle 13: Erfüllung der HIT-II-Kriterien in der Ca-Heparin-Gruppe

Proben- nummer	Kriterium des positiven Nachweises der HIT-II – Antikörper (1)	Kriterien des Thrombozytenabfalls und/oder der Thrombozytopenie (2)	Vorhandensein der Kriterien 1 und 2
K729	erfüllt	nicht erfüllt	nicht erfüllt
P695	erfüllt	nicht erfüllt	nicht erfüllt
P719	erfüllt	nicht erfüllt	nicht erfüllt

Keiner der 3 Patienten (Tab. 13) – K729, P695 und P719 – erfüllt beide Kriterien. Somit ist in keinem Fall die Sicherung einer HIT-II gegeben.

5.3.2 Ergebnisse der Enoxaparin-Gruppe

Tabelle 14: Erfüllung der HIT-II-Kriterien in der Enoxaparin-Gruppe

Proben- nummer	Kriterium des positiven Nachweises der HIT-II – Antikörper (1)	Kriterien des Thrombozytenabfalls und/oder der Thrombozytopenie (2)	Vorhandensein der Kriterien 1 und 2
K213	erfüllt	nicht erfüllt	nicht erfüllt
K235	erfüllt	nicht erfüllt	nicht erfüllt
K695	erfüllt	nicht erfüllt	nicht erfüllt

Bei keiner der 3 Testreihen (Tab. 14) K213, K235 und K695 sind beide Kriterien erfüllt. Das Vorliegen einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II ist daher nicht gegeben.

5.3.3 Vergleich der Ergebnisse beider Gruppen

Tabelle 15: Gegenüberstellung der erfüllten HIT-II-Kriterien in der Ca-Heparin-Gruppe, Enoxaparin-Gruppe sowie in beiden Gruppen

Heparinart	Zahl der Patienten mit positivem Nachweis der HIT-II – Antikörper (Kriterium 1)	Zahl der Patienten mit der Erfüllung der Kriterien des Thrombozytenabfalls und/oder der Thrombozytopenie (Kriterium 2)	Zahl der Patienten mit der Erfüllung beider Kriterien (1 und 2)
Ca-Heparin	3	0	0
Enoxaparin	3	0	0
Ca-Heparin und Enoxaparin	6	0	0

Die Tabelle (Tab. 15) weist aus, dass weder ein Patient in der Behandlungsgruppe mit Ca-Heparin noch mit Enoxaparin die erforderlichen Kriterien erfüllt. Es ist daher in keiner Gruppe vom Vorliegen der Erkrankung einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II auszugehen.

Des Weiteren wurden für keinen dieser untersuchten Patienten im Zeitraum von 3 Monaten nach der Behandlung unerwünschte klinische Symptome, wie z. B. thromboembolische Komplikationen, gemeldet, die Hinweis auf eine HIT-II hätten sein können.

6 Diskussion

Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie vom Typ II (HIT-II) stellt eine schwerwiegende Komplikation der Heparinanwendung dar. Sie tritt beim prophylaktischen, wie auch beim therapeutischen Heparineinsatz auf. Die Ergebnisse zahlreicher Studien belegen, dass die Prävalenz der HIT-II sowohl von der Art des verwendeten Heparins als auch von den klinischen Gegebenheiten abhängen. Soweit Untersuchungen zur HIT-II unter der Behandlung mit niedermolekularen Heparinen vorliegen, zeigt sich, dass die HIT-II-Prävalenz sehr gering ist (Eikelboom und Hankey 2002). Da die einzelnen niedermolekularen Heparine untereinander nur begrenzt vergleichbar sind, müssen Daten für jedes niedermolekulare Heparin gesondert gewonnen werden (Kleinschmidt und Charles 2001). Die vorgelegte Untersuchung bemüht sich um Aufschlüsse über die HIT-II-Prävalenz beim Einsatz des Enoxaparin zur Thromboseprophylaxe in der Inneren Medizin.

Die analysierten Proben wurden im Rahmen einer multizentrischen Zulassungsstudie bei Patienten mit internistischen Erkrankungen gewonnen. In dieser Studie wurden Enoxaparin und unfraktioniertes Heparin bei zwei gleich großen, hinsichtlich aller entscheidenden Merkmale identischen Patientengruppen miteinander verglichen (Kleber et al. 2003).

Die Diagnose einer HIT-II gründete sich auf das Ergebnis der Suche nach Antikörpern gegen den Plättchenfaktor 4/Heparin-Komplex, die Kontrolle der Thrombozytenzahlen sowie auf das klinische Bild.

Zur Antikörpersuche wurde ein kommerzieller Immunassay (Diagnostico Stago®) eingesetzt. Vorausgegangene Untersuchungen zeigten, dass dieser Test eine Sensitivität von ca. 97 % besitzt (Pouplard et al. 1999).

In beiden Behandlungsgruppen fanden sich 3 (= 1,8 %) Antikörper-positive Patienten. Die in der Literatur beim Einsatz von Enoxaparin bei chirurgischen Indikationen beschriebene geringere HIT-II-Prävalenz in den mit niedermolekularen Heparinen behandelten Gruppen im Vergleich zum Einsatz von unfraktioniertem Heparin konnte nicht reproduziert werden.

In einem Fall (Patient K 695, behandelt mit Enoxaparin) war bereits vor Beginn der Heparin-gabe ein positiver Antikörpertiter nachweisbar. Es ist bekannt, dass Antikörper bis zu 100 Tage nach einer Heparin-Exposition nachgewiesen werden können

(Warkentin und Kelton 2001a, Warkentin 2002). Daher scheint es nahe liegend, dass bei dem betreffenden Patienten eine nicht angegebene Heparinbehandlung zu der Antikörperbildung geführt hat. Da sich jedoch normale Thrombozytenzahlen fanden und auch keine klinischen Zeichen einer HIT-II vorhanden waren, kommt diesem Befund keine Bedeutung zu.

Tabelle 16: Zahl der Antikörper-Positiven in Bezug auf alle 167 untersuchten Patienten der Ca-Heparin-Gruppe

Abnahmezeitpunkt	1 = präoperativ	2 = 1. p.o. Tag	3 = 5. p.o. Tag	4 = 8. p.o. Tag
Anzahl der Antikörper-Positiven	0	1	2	3
Anteil der Antikörper-Positiven in %	0	0,6	1,2	1,8

Tabelle 17: Zahl der Antikörper-Positiven bezogen auf alle 168 untersuchten Patienten der Enoxaparin-Gruppe

Abnahmezeitpunkt	1 = präoperativ	2 = 1. p.o. Tag	3 = 5. p.o. Tag	4 = 8. p.o. Tag
Anzahl der Antikörper-Positiven	1	0	1	3
Anteil der Antikörper-Positiven in %	0,6	0	0,6	1,8

Tabelle 18: Anzahl der Antikörper-Positiven in Bezug auf alle 335 untersuchten Patienten der Ca-Heparin- und Enoxaparin-Gruppe

Abnahmezeitpunkt	1 = präoperativ	2 = 1. p.o. Tag	3 = 5. p.o. Tag	4 = 8. p.o. Tag
Anzahl der Antikörper-positiven	1	1	3	6
Anteil der Antikörper-Positiven in %	0,3	0,3	0,9	1,8

Erwartungsgemäß nahm die Zahl der nachweisbaren Antikörper mit der Behandlungsdauer zu (Tab. 16, Tab. 17, Tab. 18).

Tabelle 19: Zahl der Antikörper-Positiven und der HIT-II-Verdächtigen in der Ca-Heparin-Gruppe, der Enoxaparin-Gruppe und in beiden Gruppen

Heparinart	Anzahl der Antikörper-positiven Patienten absolut	Anzahl der Antikörper-positiven Patienten relativ in %	Anzahl der HIT-II-verdächtigen Patienten absolut	Anzahl der HIT-II-verdächtigen Patienten relativ in %
Ca-Heparin	3	1,8	0	0,0
Enoxaparin	3	1,8	0	0,0
Ca-Heparin und Enoxaparin	6	1,8	0	0,0

Als Kriterien für eine HIT-II gelten ein Abfall der Thrombozytenzahl um mehr als 50 % und/oder absolute Werte der Thrombozytenzahlen deutlich unter 100 G/L – charakteristischerweise um 50 G/L (Murphy et al. 1996). Diese Werte wurden bei keinem der 6 Antikörper-positiven Patienten gefunden (Tab. 19). Da auch bei keinem

der Patienten für die HIT-II typische klinische Erscheinungen auftraten, kann zusammenfassend gesagt werden, dass bei keinem der 335 Patienten eine HIT-II auftrat (Tab. 19).

Die Beobachtungsdauer in den analysierten PRINCE-Studien betrug nur 8 Tage. Es kann daher nicht gänzlich ausgeschlossen werden, dass nach dieser Zeit in Einzelfällen noch eine Antikörperbildung erfolgte. Da eine Meldepflicht von 3 Monaten für unerwünschte klinische Erscheinungen bestand, kann aber die Entwicklung einer HIT-II mit möglicher Sicherheit ausgeschlossen werden.

7 Schlussfolgerungen

Die vorgelegten Untersuchungen lassen den Schluss zu, dass es auch bei internistischen Patienten während einer prophylaktischen Heparinbehandlung in Einzelfällen zur Bildung von Antikörpern gegen den Plättchenfaktor 4/Heparin-Komplex kommt. Sie tritt sowohl beim Einsatz des unfraktionierten Ca-Heparins als auch während der Behandlung mit dem niedermolekularen Heparin „Enoxaparin“ auf. In beiden Behandlungsgruppen fanden sich Antikörper in 1,8 % der Fälle. Die Antikörpertiter stiegen bei beiden Patientengruppen zeitabhängig an, und erreichten den Höchstwert jeweils am 8. Tag nach Beginn der Heparinbehandlung.

Ein für die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT-II) typischer Abfall der Thrombozytenzahlen auf Werte um 50 G/L und/oder auf < 50 % des Ausgangswertes wurde in keinem Fall beobachtet. Auch auf eine HIT-II hinweisende klinische Befunde wurden nicht erhoben. Daher kann gesagt werden, dass bei keinem der untersuchten 335 Patienten eine HIT-II auftrat.

Diese Aussage gilt selbstverständlich nur für die prophylaktische Anwendung des (unfraktionierten) Ca-Heparins bzw. des (niedermolekularen) Enoxaparins, für die angewendeten Heparindosen und für eine Anwendungsdauer von 8 Tagen.

Weitere Studien mit den anderen klinisch genutzten niedermolekularen Heparinen sind erforderlich, um das Risiko einer HIT-II-Auslösung bei internistischen Patienten zu beurteilen.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Angriffspunkte des Heparins im Gerinnungssystem

11

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Als positiv bewertete Testreihen bei Patienten der Ca-Heparin-Gruppe (Absorptionswerte)	28
Tabelle 2: Als indifferent bewertete Testreihen bei Patienten der Ca-Heparin-Gruppe (Absorptionswerte)	29
Tabelle 3: Verteilung der Antikörper-Test-Ergebnisse der Patienten der Ca-Heparin-Gruppe	29
Tabelle 4: Als positiv bewertete Testreihen bei Patienten der Enoxaparin-Gruppe (Absorptionswerte)	30
Tabelle 5: Als indifferent bewertete Testreihen bei Patienten der Enoxaparin-Gruppe	30
Tabelle 6: Verteilung der Antikörper-Test-Ergebnisse der Patienten der Enoxaparin-Gruppe	31
Tabelle 7: Gegenüberstellung der Antikörper-Test-Ergebnisse der Patienten aus der Ca-Heparin-Gruppe und aus der Enoxaparin-Gruppe	31
Tabelle 8: Thrombozytenzahlen der Antikörper-positiven Patienten der Ca-Heparin-Gruppe	33
Tabelle 9: Auswertung der Thrombozytenzahlen in Bezug auf die Erfüllung der HIT-II-Kriterien	33
Tabelle 10: Thrombozytenzahlen der Antikörper-positiven Patienten der Enoxaparin-Gruppe	34
Tabelle 11: Auswertung der Thrombozytenzahlen in Bezug auf die Erfüllung der HIT-II-Kriterien	34
Tabelle 12: Gegenüberstellung der Antikörper-positiven Patienten der Ca-Heparin- und der Enoxaparin-Gruppe bezüglich der Erfüllung der HIT-II-Kriterien der Thrombozytenwerte	35
Tabelle 13: Erfüllung der HIT-II-Kriterien in der Ca-Heparin-Gruppe	36
Tabelle 14: Erfüllung der HIT-II-Kriterien in der Enoxaparin-Gruppe	36
Tabelle 15: Gegenüberstellung der erfüllten HIT-II-Kriterien in der Ca-Heparin-Gruppe, Enoxaparin-Gruppe sowie in beiden Gruppen	37
Tabelle 16: Zahl der Antikörper-Positiven in Bezug auf alle 167 untersuchten Patienten der Ca-Heparin-Gruppe	39

Tabelle 17: Zahl der Antikörper-Positiven bezogen auf alle 168 untersuchten Patienten der Enoxaparin-Gruppe	39
Tabelle 18: Anzahl der Antikörper-Positiven in Bezug auf alle 335 untersuchten Patienten der Ca-Heparin- und Enoxaparin-Gruppe	40
Tabelle 19: Zahl der Antikörper-Positiven und der HIT-II-Verdächtigen in der Ca- Heparin-Gruppe, der Enoxaparin-Gruppe und in beiden Gruppen	40
Tabelle 20: Ergebnisse der Untersuchung auf Anti-Heparin-PF 4-Antikörper (Absorptionswerte)	XII

Literatur- und Quellenverzeichnis

- Almeida JJ, Coats R, Liem TK, Silver D. 1998.
Reduced morbidity and mortality rates of the heparin-induced thrombocytopenia syndrome.
J Vasc Surg; 27(2):309-314; discussion 315-316.
- Benton RE, Gersh BJ. 1998.
Cardiology for the primary care provider: heparin-induced thrombocytopenia.
South Med J.; 91(2):133-137.
- Brenske M, Tarnow J. 1998.
Heparin induced thrombocytopenia.
Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther; 33(7): 411-416.
- Bruhn HD. 1997.
White clot syndrome.
Internist; 38(5):479-480.
- Chua HC, Venketasubramanian N, Tjia H. 2001.
Heparin induced thrombocytopenia.
Singapore Med J.; 42(5):200-202.
- Cohen M. 2003.
The role of low-molecular-weight heparin in the management of acute coronary syndromes.
J Am Coll Cardiol; 41(4 Suppl S): 55S-61S.
- Colwell CW Jr, Spiro TE, Trowbridge AA, Morris BA, Kwaan HC, Blaha JD, Comerota AJ, Skoutakis VA. 1994.
Use of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement. A clinical trial comparing efficacy and safety. Enoxaparin Clinical Trial Group.
J Bone Joint Surg Am; 76(1):3-14.
- Dager WE, White RH. 2002.
Treatment of heparin-induced thrombocytopenia.
Ann Pharmacother; 36(3):489-503.
- Dager WE, White RH. 2003.
Pharmacotherapy of heparin- induced thrombocytopenia.
Expert Opin Pharmacother; 4(6):919-940.

- Drakos P, Uziely B, Nagler A, Gillis-S, Eldor A. 1993.
Successful administration of low molecular weight heparin in a patient with heparin-induced thrombocytopenia and coumarin-induced skin necrosis.
Haemostasis; 23(5):259-262.
- Eichler P, Budde U, Haas S, Kroll H, Loreth RM, Meyer O, Pachmann U, Potzsch, B, Schabel A, Albrecht D, Greinacher A. 1999.
First workshop for detection of heparin-induced antibodies: validation of the heparin-induced platelet-activation test (HIPA) in comparison with a PF4/heparin ELISA.
Thromb Haemost; 81(4):625-629.
- Eikelboom JW, Hankey GJ. 2002.
Low molecular weight heparins and heparinoids.
Med J Aust; 177(7):379-383.
- Fabris F, Ahmad S, Cella G, Jeske WP, Walenga JM, Fareed J. 2000a.
Pathophysiology of heparin-induced thrombocytopenia.
Arch Pathol Lab Med; 124(11):1657-1666.
- Fabris F, Luzzatto G, Stefani PM, Girolami B, Cella G, Girolami A. 2000b.
Heparin-induced thrombocytopenia.
Haematologica; 85(1):72-81. Review.
- Fareed J, Walenga JM, Hoppensteadt D, Huan X, Racanelli A. 1988.
Comparative study on the in vitro and in vivo activities of seven low-molecular-weight heparins.
Haemostasis; 18 Suppl 3:3-15.
- Fareed J, Hoppensteadt DA, Bick RL. 2000.
An update on heparins at the beginning of the new millennium.
Semin Thromb Hemost; 26 Suppl 1:5-21.
- Fareed J, Hoppensteadt DA, Bick RL. 2003.
Management of thrombotic and cardiovascular disorders in the new millenium.
Clin Appl Thromb Hemost; 9(2):101-108.
- Fausett MB, Vogtlander M, Lee RM, Esplin MS, Branch DW, Rodgers GM, Silver RM. 2001.
Heparin-induced thrombocytopenia is rare in pregnancy.
Am J Obstet Gynecol; 185(1):148-152.

Fondu P. 1995.

Heparin-associated thrombocytopenia: an update.
Acta Clin Belg; 50(6):343-357.

Franke J, Schaeper O, Kayser R, Mahlfeld K. 2003.

Heparin induced thrombocytopenia type II after the use of low-molecular weight heparin. Case report and review of the literature.
Unfallchirurg; 106(1):77-81.

Ganzer D, Gutezeit A, Mayer G. 1999.

Potentials risks in drug prevention of thrombosis - low-molecular-weight heparin versus standard heparin.
Z Orthop Ihre Grenzgeb; 137(5):457-461.

Gottschling LL, Alaniz C. 1996.

Thrombosis resulting from heparin therapy.
Pharmacotherapy; 16(3):469-472.

Green D, Hirsh J, Heit J, Prins M, Davidson B, Lensing AW. 1994.

Low molecular weight heparin: a critical analysis of clinical trials.
Pharmakol Rev; 46(1):89-109.

Greer IA. 2003.

Prevention of venous thromboembolism in pregnancy.
Best Pract Res Clin Haematol; 16(2):261-78.

Gruel Y. 1997.

Thrombopenia induced by heparin. From physiopathology to treatment.
Ann Med Interne; 148(2):136-141.

Guidry JR, Raschke RA, Morkunas AR. 1991.

Toxic Effects of drugs used in the ICU. Anticoagulants and thrombolytics. Risk and benefits.
Crit Care Clin; 7(3):533-554.

Haas S. 1999.

Low molecular weight heparins in the prevention of venous thromboembolism in nonsurgical patients.
Semin Thromb Hemost; 25 Suppl 3:101-105.

Haas SK. 2002.

Venous thromboembolic risk and its prevention in hospitalized medical patients.
Semin Thromb Hemost; 28(6):577-584.

- Haas S, Flosbach CW. 1990.
Prevention of post-operative thromboembolism in general surgery with enoxaparin: preliminary findings.
Acta Chir Scand Suppl; 556: 96-102.
- Haas S, Flosbach CW. 1993.
Prevention of postoperative thromboembolism with Enoxaparin in general surgery: a German multicenter trial.
Semin Thromb Hemost; 19 Suppl 1:164-173.
- Handoll HH, Farrar MJ, McBirnie J, Tytherleigh-Strong G, Milne AA, Gillespie WJ. 2002.
Heparin, low molecular weight heparin and physical methods for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism following surgery for hip fractures (Cochrane Review).
Cochrane Database Syst Rev; (4):CD000305.
- Hinz P, Lubenow N, Eckernkamp A, Geinacher A. 2002.
Current recommendations for diagnosis and therapy of heparin-induced thrombocytopenia.
Unfallchirurg; 105(9):845-850.
- Hourigan LA, Walters DL, Keck SA, Dec GW. 2002.
Heparin-induced thrombocytopenia: a common complication in cardiac transplant recipients.
J Heart Lung Transplant; 21(12):1283-1289.
- Izban KF, Lietz HW, Hoppensteadt DA, Jeske WP, Fareed J, Bakhos M, Walenga JM. 1999.
Comparison of two PF4/heparin ELISA assays for the laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia.
Semin Thromb Hemost; 25 Suppl 1:51-56.
- Jaenecke J. 1996.
Antikoagulanzen- und Fibrinolysetherapie.
Fünfte Aufl. Stuttgart: Georg-Thieme-Verlag, 16-26, 205-210, 240-242.
- Kappers-Klunne MC, Boon DM, Hop WC, Michiels JJ, Stibbe J, van der Zwaan C, Koudstaal PJ, van Vliet HH. 1997.
Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis: a prospective analysis of the incidence in patients with heart and cerebrovascular diseases.
Br J Haematol; 96(3):442-446.

Kikta MJ, Keller MP, Humphrey PW, Silver D. 1993.

Can low-molecular weight heparin and heparinoids be safely given to patients with heparin-induced thrombocytopenia syndrome?.

Surgery; 114(4):705-710

Kleber FX, Witt CH, Vogel G., Kopenhagen K, Schomaker U, Flosbach W. 2003.

Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease.

American Heart Journal; 145(4): 614-621.

Kleinschmidt K, Charles R. 2001.

Pharmacology of low molecular weight heparins.

Emerg Med Clin North Am; 19(4):1025-1049.

Kwaan HC, Sakurai S. 1999.

Endothelial cell hyperplasia contributes to thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia.

Semin Thromb Hemost; 25 Suppl 1:23-27.

Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, Darmon JY, Boudignat O, Francoual C, Priollet P, Cohen C, Yvelin N, Schved JF, Tournaire M, Borg JY. 2001.

Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies.

BJOG; 108(11):1134-1140.

Lindhoff-Last E, Nakov R, Misselwitz F, Breddin HK, Bauersachs R. 2002.

Incidence and clinical relevance of heparin-induced antibodies in patients with deep vein thrombosis treated with unfractionated or low-molecular-weight heparin.

Br J Haematol; 118(4):1137-1142.

Lopez LM. 2001.

Low-molecular-weight heparins are essentially the same for treatment and prevention of venous thromboembolism.

Pharmacotherapy; 21(6 Pt 2):56S-61S; discussion 71S-72S.

Mammen EF. 1990.

Why low molecular weight heparin?.

Semin Thromb Hemost; 16 Suppl:1-4.

- Mammen EF. 1999.
Low molecular weight heparins and heparin-induced thrombocytopenia.
Clin Appl Thromb Hemost; 5 Suppl 1:72-75.
- Martineau P, Tawil N. 1998.
Low-molecular-weight heparins in the treatment of deep-vein thrombosis.
Ann Pharmacother; 32(5): 588-598, 601.
- Marx A, Huhle G, Hoffmann U, Wang LC, Schule B, Jani L, Harenberg J. 1999.
Heparin-induced thrombocytopenia after elective hip joint replacement with postoperative prevention of thromboembolism with low-molecular-weight heparin.
Z Orthop Ihre Grenzgeb; 137(6):536-539.
- Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A, Elias D, Grigg A, Musset D, Rodgers GM, Trowbridge AA, Yusen RD, Zawilska K; Enoxaparin Clinical Trial Group. 2001.
Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease.
Ann Intern Med; 134(3):191-202.
- Messmore HL Jr. 1999.
Heparin-induced thrombocytopenia: historical review.
Clin Appl Thromb Hemost; 5 Suppl 1:2-6.
- Mohr VD, Lenz J. 1991.
Heparin-associated thrombocytopenia, thrombosis and embolism. Side effects of thromboembolism prevention with low molecular weight heparin enoxaparin?
Chirurg; 62(9):686-690.
- Monreal M, Lafoz E, Olive A, del Rio L, Vedia C. 1994.
Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin.
Thromb Haemost; 71(1):7-11.
- Murphy KD, Crohan G, De Marta DA, Shirodkar NB, Kwon OJ, Chopra PS. 1996.
The heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome: treatment with intraarterial urokinase and systemic platelet aggregation inhibitors.
Cardiovasc Intervent Radiol; 19(2):123-127.
- Newman PM, Chong BH. 1999.
Further characterization of antibody and antigen in heparin-induced thrombocytopenia.
Br J Haematol; 107(2):303-309.

Nurmohamed MT, Verhaeghe R, Haas S, Iriarte JA, Vogel G, van Rij AM, Prentice CR, ten Cate JW. 1995.

A comparative trial of a low molecular weight heparin (enoxaparin) versus standard heparin for the prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis in general surgery. *Am J Surg*; 169(6):567-571.

Nurmohamed MT, ten Cate H, ten Cate JW. 1997.

Low molecular weight heparin(oid)s. Clinical investigations and practical recommendations.

Drugs; 53(5):736-751.

Pineo GF, Hull RD. 1998.

Heparin and low-molecular-weight heparin in the treatment of venous thromboembolism.

Baillieres Clin Haematol; 11(3):621-637.

Pouplard C, Amiral J, Borg JY, Laporte-Simitsidis S, Delahousse B, Gruel Y. 1999.

Decision analysis for use of platelet aggregation test, carbon 14-serotonin release assay, and heparin-platelet factor 4 enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia.

Am J Clin Pathol; 111(5):700-706.

Rice L, Attisha WK, Drexler A, Francis JL. 2002.

Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia.

Ann Intern Med; 136(3):210-215.

Rote Liste[®] Service GmbH Hrsg. 2002.

Rote Liste 2002.

Aulendorf/Württemberg: ECV Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, 20 001-20 002.

Schmitt BP, Adelman B. 1993.

Heparin-associated thrombocytopenia: a critical review and pooled analysis.

Am J Med Sci; 305(4):208-215.

Severin T, Zieger B, Sutor AH. 2002.

Anticoagulation with recombinant hirudin and danaparoid sodium in pediatric patients.

Semin Thromb Hemost; 28(5):447-454.

Shah MR, Spencer JP. 2003.

Heparin-induced thrombocytopenia occurring after discontinuation of heparin.

J Am Board Fam Pract; 16(2):148-150.

Shuster TA, Silliman WR, Coats RD, Mureebe L, Silver D. 2003.
Heparin-induced thrombocytopenia: twenty-nine years later.
J Vasc Surg; 38(6):1316-1322.

Thaler HW, Roller RE, Greiner N, Sim E, Korninger C. 2001.
Thromboprophylaxis with 60 mg enoxaparin is safe in hip trauma surgery.
J Trauma; 51(3):518-521.

Warkentin TE. 2002.
Platelet count monitoring and laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia.
Arch Pathol Lab Med; 126(11):1415-1423.

Warkentin TE, Kelton JG. 1990.
Heparin and platelets.
Hematol Oncol Clin North Am; 4(1): 243-264.

Warkentin TE, Kelton JG. 2001a.
Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis.
Ann Intern Med; 135(7):502-506.

Warkentin TE, Kelton JG. 2001b.
Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia.
N Engl J Med; 344(17):1286-1292.

Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, Kelton JG.
1995.
Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight
heparin or unfractionated heparin (see comments)
N Engl J Med; 332(20): 1330-5(7):379-383.

Warkentin TE, Sheppard JA, Horsewood P, Simpson PJ, Moore JC, Kelton JG. 2000.
Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia.
Blood; 96(5):1703-1708.

Wutschert R, Piletta P, Bounameaux H. 1999.
Adverse skin reactions to low molecular weight heparins: frequency, management and
prevention.
Drug Saf; 20(6):515-525.

Anhang

Tabellen

Tabelle 20: Ergebnisse der Untersuchung auf Anti-Heparin-PF 4-Antikörper (Absorptionswerte)

Abnahme- zeitpunkt Proben- nummer	1 = präoperativ (Absorption)	2 = 1. p.o. Tag (Absorption)	3 = 5. p.o. Tag (Absorption)	4 = 8. p.o. Tag (Absorption)	Heparinart
K009	-	-	0,029	0,027	Enoxaparin
K010	-	-	0,020	0,024	Enoxaparin
K023	-	-	0,030	0,032	Enoxaparin
K029	-	-	0,071	0,078	Ca-Heparin
K046	-	-	0,027	0,024	Ca-Heparin
K048	-	-	0,079	0,065	Enoxaparin
K052	-	-	0,034	0,036	Enoxaparin
K053	-	-	0,082	0,060	Enoxaparin
K065	-	-	0,029	0,028	Ca-Heparin
K066	-	-	0,033	0,033	Enoxaparin
K069	-	-	0,039	0,049	Ca-Heparin
K070	-	-	0,031	0,037	Enoxaparin
K072	-	-	0,030	-	Ca-Heparin
K079	-	-	0,027	0,033	Ca-Heparin
K080	-	-	0,028	0,034	Enoxaparin
K099	-	-	0,032	0,033	Enoxaparin
K100	-	-	0,022	0,020	Ca-Heparin

Abnahme- zeitpunkt Proben- nummer	1 = präoperativ (Absorption)	2 = 1. p.o. Tag (Absorption)	3 = 5. p.o. Tag (Absorption)	4 = 8. p.o. Tag (Absorption)	Heparinart
K101	-	-	0,028	0,021	Enoxaparin
K102	-	-	0,149	0,066	Enoxaparin
K120	-	-	0,023	0,022	Ca-Heparin
K124	0,075	0,143	0,238	0,212	Enoxaparin
K125	-	-	0,025	0,030	Ca-Heparin
K126	-	-	0,060	0,044	Ca-Heparin
K132	-	-	0,024	0,024	Ca-Heparin
K136	-	-	0,040	0,062	Enoxaparin
K146	-	-	0,021	0,024	Ca-Heparin
K156	-	-	0,029	0,029	Ca-Heparin
K157	-	-	0,034	0,037	Enoxaparin
K158	-	-	0,025	0,027	Enoxaparin
K159	-	-	0,025	0,028	Enoxaparin
K160	-	-	0,115	0,156	Ca-Heparin
K161	-	-	0,065	-	Ca-Heparin
K161	-	-	0,021	0,056	Ca-Heparin
K164	-	-	0,039	0,035	Ca-Heparin
K167	-	-	0,019	0,022	Ca-Heparin
K168	-	-	0,052	-	Ca-Heparin
K170	-	-	0,026	0,027	Enoxaparin
K171	-	-	0,080	0,092	Ca-Heparin

Abnahmezeitpunkt Probennummer	1 = präoperativ (Absorption)	2 = 1. p.o. Tag (Absorption)	3 = 5. p.o. Tag (Absorption)	4 = 8. p.o. Tag (Absorption)	Heparinart
K172	-	-	0,013	0,016	Enoxaparin
K173	-	-	0,013	0,015	Enoxaparin
K176	-	-	0,066	0,071	Ca-Heparin
K177	-	-	0,027	0,025	Ca-Heparin
K184	-	-	0,038	0,093	Ca-Heparin
K185	-	-	0,028	0,025	Enoxaparin
K191	-	-	0,046	0,039	Enoxaparin
K195	-	-	0,029	0,031	Enoxaparin
K196	-	-	0,049	0,044	Ca-Heparin
K197	-	-	0,074	0,064	Enoxaparin
K198	-	-	0,135	0,131	Enoxaparin
K201	-	-	0,065	0,072	Enoxaparin
K202	-	-	0,032	0,029	Ca-Heparin
K203	-	-	0,024	0,058	Enoxaparin
K204	-	-	0,026	0,025	Ca-Heparin
K206	-	-	0,057	0,159	Ca-Heparin
K208	-	-	0,229	0,233	Enoxaparin
K209	-	-	0,085	0,050	Enoxaparin
K210	-	-	0,019	0,016	Ca-Heparin
K211	-	-	0,018	0,021	Enoxaparin
K212	-	-	0,018	0,016	Ca-Heparin

Abnahmezeitpunkt Probennummer	1 = präoperativ (Absorption)	2 = 1. p.o. Tag (Absorption)	3 = 5. p.o. Tag (Absorption)	4 = 8. p.o. Tag (Absorption)	Heparinart
K213	0,363	0,327	0,348	0,450	Enoxaparin
K214	-	-	0,014	0,014	Ca-Heparin
K218	-	-	0,077	0,074	Ca-Heparin
K219	-	-	0,064	0,061	Ca-Heparin
K224	-	-	0,021	0,018	Enoxaparin
K225	-	-	0,046	0,049	Ca-Heparin
K226	-	-	0,057	0,054	Enoxaparin
K232	-	-	0,079	0,078	Ca-Heparin
K233	-	-	0,039	0,043	Ca-Heparin
K234	-	-	0,019	0,019	Ca-Heparin
K235	0,102	0,074	0,180	0,460	Enoxaparin
K236	-	-	0,133	-	Ca-Heparin
K236	-	-	0,192	0,024	Ca-Heparin
K237	-	-	0,182	-	Enoxaparin
K237	-	-	0,162	0,035	Enoxaparin
K241	-	-	0,040	0,036	Ca-Heparin
K246	-	-	0,023	0,026	Ca-Heparin
K517	0,211	0,207	0,185	0,162	Enoxaparin
K518	-	-	0,046	0,042	Enoxaparin
K519	-	-	0,059	0,073	Ca-Heparin
K531	-	-	0,062	0,064	Ca-Heparin

Abnahme- zeitpunkt Proben- nummer	1 = präoperativ (Absorption)	2 = 1. p.o. Tag (Absorption)	3 = 5. p.o. Tag (Absorption)	4 = 8. p.o. Tag (Absorption)	Heparinart
K532	-	-	0,022	0,028	Enoxaparin
K533	-	-	0,020	0,030	Ca-Heparin
K543	-	-	0,026	0,028	Ca-Heparin
K557	-	-	0,057	0,069	Enoxaparin
K558	-	-	0,019	0,019	Ca-Heparin
K559	-	-	0,041	0,059	Ca-Heparin
K560	-	-	0,049	0,082	Enoxaparin
K563	-	-	0,030	0,030	Enoxaparin
K568	-	-	0,020	0,025	Ca-Heparin
K569	-	-	0,127	0,140	Ca-Heparin
K570	-	-	0,051	0,050	Enoxaparin
K575	-	-	0,027	0,033	Ca-Heparin
K576	-	-	0,034	0,036	Enoxaparin
K577	-	-	0,015	0,015	Ca-Heparin
K578	-	-	0,018	0,023	Ca-Heparin
K579	-	-	0,071	0,073	Enoxaparin
K580	-	-	0,151	0,125	Ca-Heparin
K581	-	-	0,097	0,113	Enoxaparin
K586	-	-	0,024	0,028	Ca-Heparin
K587	-	-	0,033	0,031	Enoxaparin
K588	-	-	0,028	0,026	Ca-Heparin

Abnahme- zeitpunkt Proben- nummer	1 = präoperativ (Absorption)	2 = 1. p.o. Tag (Absorption)	3 = 5. p.o. Tag (Absorption)	4 = 8. p.o. Tag (Absorption)	Heparinart
K589	-	-	0,039	0,187	Ca-Heparin
K589	-	-	-	0,161	Ca-Heparin
K590	-	-	0,263	0,200	Enoxaparin
K598	-	-	0,068	0,080	Enoxaparin
K599	-	-	0,016	0,019	Ca-Heparin
K600	-	-	0,125	0,119	Ca-Heparin
K601	-	-	0,056	0,081	Enoxaparin
K602	-	-	0,069	0,070	Enoxaparin
K615	-	-	0,052	0,055	Enoxaparin
K616	-	-	0,054	0,054	Ca-Heparin
K633	-	-	0,060	0,059	Ca-Heparin
K634	-	-	0,091	0,083	Enoxaparin
K635	-	-	0,153	0,157	Enoxaparin
K637	-	-	0,033	0,038	Enoxaparin
K639	-	-	0,033	0,036	Ca-Heparin
K640	-	-	0,041	0,041	Ca-Heparin
K641	-	-	0,025	0,023	Enoxaparin
K642	-	-	0,035	0,041	Ca-Heparin
K643	-	-	0,024	0,034	Enoxaparin
K644	-	-	0,032	0,038	Enoxaparin
K657	-	-	0,036	0,035	Enoxaparin

Abnahme- zeitpunkt Proben- nummer	1 = präoperativ (Absorption)	2 = 1. p.o. Tag (Absorption)	3 = 5. p.o. Tag (Absorption)	4 = 8. p.o. Tag (Absorption)	Heparinart
K658	-	-	0,033	0,045	Ca-Heparin
K659	-	-	0,040	0,038	Enoxaparin
K661	-	-	0,042	0,047	Ca-Heparin
K662	-	-	0,066	0,060	Enoxaparin
K663	-	-	0,016	0,017	Enoxaparin
K664	-	-	0,091	0,121	Enoxaparin
K665	-	-	0,017	0,016	Ca-Heparin
K666	-	-	0,025	0,035	Enoxaparin
K667	-	-	0,016	0,016	Ca-Heparin
K668	-	-	0,027	-	Ca-Heparin
K676	-	-	0,025	0,023	Enoxaparin
K677	-	-	0,043	0,063	Enoxaparin
K678	-	-	0,054	0,060	Enoxaparin
K679	-	-	-	0,212	Ca-Heparin
K679	-	-	0,091	0,263	Ca-Heparin
K680	-	-	0,048	0,049	Ca-Heparin
K681	-	-	0,019	0,035	Enoxaparin
K682	-	-	0,016	0,025	Ca-Heparin
K683	-	-	0,022	0,021	Ca-Heparin
K687	-	-	0,037	0,049	Enoxaparin
K688	-	-	0,069	0,064	Ca-Heparin

Abnahme- zeitpunkt Proben- nummer	1 = präoperativ (Absorption)	2 = 1. p.o. Tag (Absorption)	3 = 5. p.o. Tag (Absorption)	4 = 8. p.o. Tag (Absorption)	Heparinart
K689	-	-	0,025	0,038	Ca-Heparin
K690	-	-	0,029	0,026	Enoxaparin
K691	-	-	0,036	0,043	Ca-Heparin
K692	-	-	0,110	0,104	Enoxaparin
K694	-	-	0,031	0,031	Ca-Heparin
K695	0,408	0,319	0,416	0,485	Enoxaparin
K696	-	-	0,079	0,073	Enoxaparin
K697	0,129	0,089	0,109	0,375	Ca-Heparin
K698	-	-	0,026	0,030	Ca-Heparin
K705	-	-	0,085	0,063	Enoxaparin
K706	-	-	0,103	0,098	Ca-Heparin
K711	-	-	0,046	0,046	Enoxaparin
K712	-	-	0,025	0,019	Enoxaparin
K713	-	-	0,040	0,039	Enoxaparin
K714	-	-	0,023	0,021	Ca-Heparin
K716	-	-	0,038	0,030	Ca-Heparin
K721	-	-	0,017	0,013	Ca-Heparin
K722	-	-	0,024	0,052	Ca-Heparin
K723	-	-	0,025	0,099	Ca-Heparin
K724	-	-	0,029	0,035	Enoxaparin
K725	-	-	0,064	0,075	Ca-Heparin

Abnahmezeitpunkt Probennummer	1 = präoperativ (Absorption)	2 = 1. p.o. Tag (Absorption)	3 = 5. p.o. Tag (Absorption)	4 = 8. p.o. Tag (Absorption)	Heparinart
K729	0,221	0,455	0,274	0,449	Ca-Heparin
K735	-	-	0,054	0,050	Enoxaparin
K736	-	-	0,031	0,024	Enoxaparin
K737	-	-	0,017	0,022	Ca-Heparin
K739	-	-	0,026	0,025	Enoxaparin
K741	-	-	0,116	0,132	Ca-Heparin
K742	-	-	0,008	0,050	Enoxaparin
K747	-	-	0,055	0,047	Ca-Heparin
P004	-	-	0,047	0,057	Enoxaparin
P005	-	-	0,052	0,049	Enoxaparin
P020	-	-	0,037	-	Ca-Heparin
P053	-	-	0,080	0,073	Ca-Heparin
P054	-	-	0,199	0,153	Enoxaparin
P062	-	-	0,068	0,081	Ca-Heparin
P063	-	-	0,054	0,037	Ca-Heparin
P070	-	-	0,032	0,036	Enoxaparin
P071	-	-	0,028	0,046	Ca-Heparin
P077	-	-	0,197	-	Enoxaparin
P079	-	-	0,132	0,110	Ca-Heparin
P080	-	-	0,032	0,037	Enoxaparin
P082	-	-	0,057	0,147	Ca-Heparin

Abnahme- zeitpunkt Proben- nummer	1 = präoperativ (Absorption)	2 = 1. p.o. Tag (Absorption)	3 = 5. p.o. Tag (Absorption)	4 = 8. p.o. Tag (Absorption)	Heparinart
P083	-	-	0,016	0,019	Enoxaparin
P084	-	-	0,014	0,015	Ca-Heparin
P087	-	-	0,023	0,026	Enoxaparin
P088	-	-	0,031	0,031	Enoxaparin
P095	-	-	0,031	0,028	Enoxaparin
P096	-	-	0,021	0,021	Ca-Heparin
P104	-	-	0,070	0,088	Ca-Heparin
P105	-	-	0,026	0,029	Ca-Heparin
P105	-	-	0,033	0,035	Ca-Heparin
P106	-	-	0,027	0,030	Enoxaparin
P109	-	-	0,035	0,027	Enoxaparin
P110	-	-	0,041	0,046	Ca-Heparin
P112	-	-	0,041	0,054	Enoxaparin
P113	-	-	0,078	0,078	Ca-Heparin
P114	-	-	0,039	0,031	Enoxaparin
P131	-	-	0,041	0,037	Enoxaparin
P132	-	-	0,017	0,017	Ca-Heparin
P135	-	-	0,058	0,047	Ca-Heparin
P136	-	-	0,070	0,095	Ca-Heparin
P140	-	-	0,038	0,062	Ca-Heparin
P142	-	-	0,054	0,053	Enoxaparin

Abnahme- zeitpunkt Proben- nummer	1 = präoperativ (Absorption)	2 = 1. p.o. Tag (Absorption)	3 = 5. p.o. Tag (Absorption)	4 = 8. p.o. Tag (Absorption)	Heparinart
P143	-	-	0,042	0,043	Enoxaparin
P144	-	-	0,017	0,024	Enoxaparin
P145	-	-	0,049	0,045	Ca-Heparin
P146	-	-	0,019	0,069	Enoxaparin
P153	-	-	0,032	0,037	Ca-Heparin
P156	-	-	0,054	-	Enoxaparin
P160	-	-	0,036	-	Enoxaparin
P161	-	-	0,022	0,059	Ca-Heparin
P163	-	-	-	0,061	Ca-Heparin
P163	-	-	0,033	-	Ca-Heparin
P166	-	-	0,030	0,040	Ca-Heparin
P167	-	-	0,046	0,051	Enoxaparin
P168	-	-	0,051	0,064	Ca-Heparin
P178	-	-	0,031	0,031	Enoxaparin
P179	-	-	0,094	0,077	Enoxaparin
P180	-	-	0,108	0,108	Ca-Heparin
P181	-	-	0,047	0,113	Ca-Heparin
P182	-	-	0,030	0,082	Ca-Heparin
P183	-	-	0,043	0,060	Ca-Heparin
P184	-	-	0,065	0,056	Enoxaparin
P190	-	-	0,038	0,042	Enoxaparin

Abnahme- zeitpunkt Proben- nummer	1 = präoperativ (Absorption)	2 = 1. p.o. Tag (Absorption)	3 = 5. p.o. Tag (Absorption)	4 = 8. p.o. Tag (Absorption)	Heparinart
P191	-	-	0,068	0,078	Ca-Heparin
P194	-	-	0,029	0,047	Ca-Heparin
P195	-	-	0,023	0,023	Enoxaparin
P196	-	-	0,017	0,045	Enoxaparin
P197	-	-	0,030	0,066	Ca-Heparin
P198	-	-	0,037	0,038	Ca-Heparin
P199	-	-	0,027	0,023	Enoxaparin
P205	-	-	0,028	0,035	Enoxaparin
P206	-	-	0,033	0,042	Enoxaparin
P207	-	-	0,034	0,031	Enoxaparin
P208	-	-	0,021	0,028	Ca-Heparin
P214	-	-	0,057	0,039	Enoxaparin
P216	-	-	0,025	0,023	Enoxaparin
P218	-	-	0,038	0,076	Ca-Heparin
P219	-	-	0,059	0,064	Ca-Heparin
P220	-	-	0,030	0,025	Enoxaparin
P221	-	-	0,146	0,145	Ca-Heparin
P222	-	-	0,016	0,018	Enoxaparin
P223	-	-	0,050	0,052	Enoxaparin
P228	-	-	0,025	0,034	Ca-Heparin
P233	-	-	0,031	0,023	Enoxaparin

Abnahme- zeitpunkt Proben- nummer	1 = präoperativ (Absorption)	2 = 1. p.o. Tag (Absorption)	3 = 5. p.o. Tag (Absorption)	4 = 8. p.o. Tag (Absorption)	Heparinart
P234	0,253	0,254	0,298	0,250	Ca-Heparin
P241	-	-	0,034	0,029	Ca-Heparin
P242	-	-	0,034	0,028	Ca-Heparin
P244	-	-	0,029	0,025	Enoxaparin
P501	-	-	0,044	0,044	Ca-Heparin
P506	-	-	0,043	0,041	Ca-Heparin
P508	-	-	0,014	0,014	Enoxaparin
P513	-	-	0,023	0,023	Enoxaparin
P514	-	-	0,034	0,048	Enoxaparin
P515	-	-	0,041	0,039	Ca-Heparin
P517	-	-	0,043	0,056	Ca-Heparin
P531	-	-	0,068	0,063	Ca-Heparin
P537	-	-	0,052	0,046	Enoxaparin
P538	-	-	0,061	0,063	Ca-Heparin
P539	-	-	0,037	0,035	Enoxaparin
P540	-	-	0,039	0,047	Ca-Heparin
P541	-	-	0,019	0,015	Enoxaparin
P542	-	-	0,056	0,059	Ca-Heparin
P543	-	-	0,055	0,065	Ca-Heparin
P544	-	-	0,031	0,030	Ca-Heparin
P545	-	-	0,016	0,017	Enoxaparin

Abnahme- zeitpunkt Proben- nummer	1 = präoperativ (Absorption)	2 = 1. p.o. Tag (Absorption)	3 = 5. p.o. Tag (Absorption)	4 = 8. p.o. Tag (Absorption)	Heparinart
P546	-	-	0,034	0,035	Ca-Heparin
P547	-	-	0,022	0,017	Enoxaparin
P548	-	-	0,026	0,026	Enoxaparin
P550	-	-	0,023	0,021	Ca-Heparin
P551	-	-	-	0,031	Enoxaparin
P552	-	-	0,055	0,058	Enoxaparin
P553	-	-	0,028	0,038	Enoxaparin
P554	-	-	0,029	0,045	Ca-Heparin
P555	-	-	0,022	0,028	Enoxaparin
P567	-	-	0,035	0,039	Ca-Heparin
P568	-	-	0,014	0,014	Enoxaparin
P577	-	-	0,031	-	Ca-Heparin
P578	-	-	0,021	0,015	Ca-Heparin
P590	-	-	0,256	0,250	Enoxaparin
P595	-	-	0,042	0,043	Ca-Heparin
P599	-	-	0,032	0,041	Enoxaparin
P600	-	-	0,166	0,040	Ca-Heparin
P601	-	-	0,041	0,039	Enoxaparin
P623	-	-	0,040	-	Ca-Heparin
P624	-	-	0,075	0,071	Ca-Heparin
P625	-	-	0,022	0,022	Enoxaparin

Abnahme- zeitpunkt Proben- nummer	1 = präoperativ (Absorption)	2 = 1. p.o. Tag (Absorption)	3 = 5. p.o. Tag (Absorption)	4 = 8. p.o. Tag (Absorption)	Heparinart
P626	-	-	0,029	0,023	Enoxaparin
P627	-	-	0,021	0,033	Ca-Heparin
P628	0,268	0,242	0,178	0,176	Enoxaparin
P629	-	-	0,027	0,023	Ca-Heparin
P630	-	-	0,059	0,062	Enoxaparin
P631	-	-	0,039	0,037	Enoxaparin
P632	-	-	0,029	0,029	Ca-Heparin
P633	-	-	0,061	0,046	Enoxaparin
P634	-	-	0,054	0,071	Enoxaparin
P645	-	-	0,066	0,100	Enoxaparin
P646	-	-	0,010	0,055	Ca-Heparin
P647	-	-	0,027	0,037	Enoxaparin
P663	-	-	0,125	0,138	Ca-Heparin
P664	-	-	0,025	0,021	Enoxaparin
P665	-	-	0,088	0,086	Ca-Heparin
P666	-	-	0,022	0,016	Enoxaparin
P667	-	-	0,029	0,016	Enoxaparin
P668	-	-	0,012	0,022	Ca-Heparin
P669	-	-	0,038	0,031	Enoxaparin
P670	-	-	0,045	-	Ca-Heparin
P671	-	-	0,024	0,021	Ca-Heparin

Abnahme- zeitpunkt Proben- nummer	1 = präoperativ (Absorption)	2 = 1. p.o. Tag (Absorption)	3 = 5. p.o. Tag (Absorption)	4 = 8. p.o. Tag (Absorption)	Heparinart
P672	-	-	0,063	0,060	Ca-Heparin
P673	-	-	0,034	0,029	Enoxaparin
P674	-	-	0,068	0,051	Enoxaparin
P687	-	-	0,042	0,071	Ca-Heparin
P688	-	-	0,043	0,059	Enoxaparin
P689	-	-	0,025	0,032	Ca-Heparin
P690	-	-	0,022	0,020	Ca-Heparin
P691	-	-	0,092	0,063	Enoxaparin
P692	-	-	0,140	0,161	Enoxaparin
P693	-	-	0,044	0,040	Ca-Heparin
P694	-	-	0,023	0,024	Enoxaparin
P695	0,362	0,396	0,634	0,417	Ca-Heparin
P696	-	-	0,050	0,031	Enoxaparin
P699	-	-	0,022	0,020	Enoxaparin
P701	-	-	0,015	0,019	Enoxaparin
P702	-	-	0,022	0,017	Enoxaparin
P705	-	-	0,079	0,098	Enoxaparin
P706	-	-	0,044	0,043	Enoxaparin
P707	-	-	0,041	0,047	Ca-Heparin
P708	-	-	0,136	0,136	Enoxaparin
P709	-	-	0,016	0,015	Ca-Heparin

Abnahme- zeitpunkt Proben- nummer	1 = präoperativ (Absorption)	2 = 1. p.o. Tag (Absorption)	3 = 5. p.o. Tag (Absorption)	4 = 8. p.o. Tag (Absorption)	Heparinart
P717	-	-	0,038	0,035	Enoxaparin
P718	-	-	0,071	0,061	Enoxaparin
P719	-	-	0,524	0,620	Ca-Heparin
P720	-	-	0,064	0,091	Ca-Heparin
P723	-	-	0,066	0,047	Enoxaparin
P724	-	-	0,023	0,030	Ca-Heparin
P725	-	-	0,047	0,053	Enoxaparin
P726	-	-	0,047	0,067	Ca-Heparin
P727	-	-	0,106	0,065	Enoxaparin
P728	-	-	0,024	0,022	Ca-Heparin

Danksagung

Nach Abschluss der Arbeit möchte ich mich besonders bei Herrn Prof. Dr. med. habil. G. Vogel für die freundliche Vergabe des interessanten Themas sowie für seine Anleitung und die hilfsbereite Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit bedanken.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. G. Stein für seine Unterstützung.

Weiterhin bin ich den Mitarbeitern des Gerinnungslabors der Klinik für Innere Medizin Erfurt GmbH für die Einweisung, Hilfe und Durchführung der laborchemischen Untersuchungen verbunden.

Außerdem bedanke ich mich beim Personal der Universitätsbibliothek für die freundliche Unterstützung bei der Literaturbeschaffung.

Lebenslauf

Name: Finger, Hans-Christian
 Geburtsdatum: 06.04.1972
 Geburtsort: Sömmerda
 Anschrift: Waltersdorfer Straße 24, 99631 Weißensee

Ausbildung

09/1978 - 08/1988 Zehnklassige Polytechnische Oberschule in Weißensee
 09/1988 - 08/1990 Erweiterte Polytechnische Oberschule in Sömmerda
 1990 Abitur
 10/1990 - 08/1991 Zivildienst als Hilfspflegerkraft im Pflegeheim in Sömmerda
 10/1991 - 09/1993 Studium an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig
 10/1993 - 12/1997 Studium an der Friedrich-Schiller-Universität Jena (in Erfurt)
 12/1997 Drittes medizinisches Staatsexamen, Abschluss des Studiums mit der Note „Gut“
 03/1998 – 09/1999 Arbeit als Arzt im Praktikum in der Inneren Abteilung des Katholischen Krankenhauses Erfurt
 10/1999 Vollapprobation als Arzt
 01/2000 – 03/2002 Arbeit als Assistenzarzt im Rahmen der Weiterbildung zum Facharzt für Allgemeinmedizin im Kath. Krankenhaus Erfurt
 06/2002 – 12/2002 Arbeit als Assistenzarzt im Rahmen der Weiterbildung zum Facharzt für Allgemeinmedizin in der Kinderarztpraxis Fr. Dr. I. Husung in Weißensee
 04/2003 – 12/2003 Arbeit als Assistenzarzt im Institut für Arbeits- und Sozialhygiene Stiftung Karlsruhe, Zentrum Erfurt
 seit 01/2004 Arbeit als Assistenzarzt im Rahmen der Weiterbildung zum Facharzt für Allgemeinmedizin in der Allgemeinarztpraxis Fr. Dr. Nussbaum in Erfurt-Hochheim

Weißensee, den 5.3.2004,

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. habil. G. Vogel.

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Weißensee, den 5.3.2004,