

Vincent John Vattapparayil
Dr. med.

Immunreaktionen auf Heparin in der Akutbehandlung zerebraler Ischämien: Diagnose durch Antikörpernachweis und Aggregometrie Beobachtungen zur klinischen Symptomatik

Geboren am 30.04.1967 in Mutholapuram/Indien
Reifeprüfung am 27.04.1986 in Kuravilangad/Indien
Studium der Fachrichtung Medizin vom SS 1989 bis WS 1997
Physikum am 24.03.1992 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Krankenhaus Salem, Heidelberg (Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Heidelberg)
Staatsexamen am 25.04.1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie
Doktorvater: Priv.- Dr. med. R. Winter

Der Einsatz von Heparin in der frühen Sekundärprophylaxe nach fokaler zerebraler Ischämie ist in Deutschland seit vielen Jahren übliche Praxis, jedoch ohne Nachweis einer positiven Wirksamkeit. Aufgrund zunehmender Aufmerksamkeit für die immunologischen Komplikationen der Heparintherapie und Unsicherheit bezüglich der entsprechenden Diagnosekriterien wurde eine klinische Beobachtungsstudie unter Einsatz „neuer“, noch nicht in der Routine etablierter Laborverfahren vorgenommen mit dem Ziel, die Inzidenz immunologischer Reaktionen auf Heparin und hierauf basierender klinisch relevanter Komplikationen unter einer frühen Sekundärprophylaxe zerebraler Ischämien durch nicht-fraktioniertes Heparin zu bestimmen. Auf diese Weise sollte auch die Validität traditioneller Diagnosekriterien für diese Komplikationen überprüft werden. Zum Einsatz kamen neben den üblichen klinischen, sonographischen und neuro-radiologischen Verfahren der Ischämieklassifikation Thrombozytenzählungen, als „neue“ Verfahren ein Assay zum Nachweis von gegen Heparin/PF4 gerichteten Antikörpern (HIPA) und ein spezieller Aggregationstest (PAP4-Aggregometrie) als Indikator einer Heparin-induzierten Aggregationsneigung der Thrombozyten. Die Labountersuchungen erfolgten initial, erneut nach 5–8 Tagen und zum drittenmal nach wiederum 5–8 Tagen.

Von 253 initial in die Studie eingeschlossenen Patienten blieben nur 80 bis zur ersten Kontrolluntersuchung in der Studie. Dreizehn Patienten nahmen an der zweiten Kontrolluntersuchung teil. Die Auswertung konzentrierte sich demzufolge auf die 80 über ca. eine Woche untersuchten Patienten.

Im Ergebnis wurde eine Prävalenz und Inzidenz immunologischer Thrombozytenreaktionen auf Heparin gefunden, die initial bei 6% lag und sich bis zu 38% bei der dritten Blutentnahme nach ca. 2 Wochen steigerte. Diese Werte blieben in dem Bereich, der aufgrund der sehr weit gestreuten publizierten Daten erwartet werden konnte. Klinisch bedeutend war die Beobachtung, daß trotz der hohen Rate von Immunreaktionen auf Heparin nur eine einzige Patientin eine klassische immunologische Komplikation der Heparintherapie mit Thrombosen, die sogenannte „Heparin-assoziierte Thrombozytopenie (HAT) Typ II“, erlitt. Die daraus abzuleitende Inzidenz – soweit dies bei der geringen Fallzahl überhaupt möglich ist - überschreitet das aufgrund publizierter Daten erwartete Maß nicht. Die u.a. zur Studie Anlaß gebende Befürchtung, daß dem klassischen Laborkriterium der Thrombozytopenie

entgehende Fälle von HAT Typ II progredienten oder rezidivierenden zerebralen Ischämien zugrundeliegen könnten, wurde im Rahmen der Studie nicht verifiziert.

Bestätigt wurde allerdings die erst 1995 publizierte Beobachtung, daß der Thrombozytenzahlabfall kein verlässliches Kriterium der HAT Typ II ist. In dem einzigen beobachteten und durch die immunologischen Verfahren bestätigten Fall von HAT Typ II kam es nicht zu einem Abfall der Thrombozytenzahl im Blut. Eine überzeugende Assoziation der direkt gemessenen thrombozytären Immunreaktionen auf Heparin mit sinkenden oder absolut erniedrigten Thrombozytenzahlen war ebenfalls nicht erkennbar.

Eine weiteres möglicherweise bedeutsames Ergebnis unserer Studie liegt darin, daß eine eindeutige Assoziation fieberhafter Reaktionen mit den positiven Ergebnissen der neuen Testverfahren feststellbar war. Eine besonders deutliche Risikoerhöhung war für „Fieber ungeklärter Genese“, also ohne Nachweis einer ursächlichen Infektion, bei Nachweis von Heparin/PF4-Antikörpern zu erkennen. Diese unseres Wissens bislang nicht in der Literatur mitgeteilte Beobachtung sollte durch weitere Studien überprüft werden. Sie kann möglicherweise dazu beitragen, unnötige Diagnostik und Therapie bei Fieber unter Heparintherapie zu vermeiden. Möglicherweise liegt hier auch ein sinnvolles Einsatzgebiet der neuen immunologischen Nachweisverfahren für die Thrombozytensensibilisierung durch Heparin.

Es ergaben sich aufgrund unserer Studienergebnisse die Schlußfolgerungen, daß die Hypothese häufiger und den klassischen Kriterien entgehender Fälle von HAT Typ II nicht gestützt wird, daß jedoch die traditionelle Bezeichnung „Heparin-assoziierte Thrombozytopenie Typ II“ ebenso wie die Diagnosekriterien für die klinisch relevanten immunologischen Komplikationen der Heparintherapie revidiert werden sollte, daß der Einsatz der häufig pathologischen neuen Testverfahren zur Bestätigung klinisch vermuteter immunologische Komplikationen der Heparintherapie sinnvoll ist, nicht jedoch als Suchverfahren bei klinisch unauffälligen Patienten und daß fieberhafte Reaktionen ohne Nachweis einer Infektion eine bislang nicht bekannte Komplikation der Heparintherapie darstellen können, bei deren Diagnose die neuen immunologischen Testverfahren hilfreich sind.