

Haut- und Schleimhautulzera- tionen bei heparininduzierter Thrombozytopenie (HIT) II

Eine heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II), die durch Bildung von Antikörpern gegen den Heparinplättchenfaktor-4- (PF4-)Komplex hervorgerufen wird, entwickeln 0,1–2% aller mit Heparin behandelten Patienten. Durch die Aktivierung von Thrombozyten und Endothelzellen kann es zu dem Auftreten von Thrombozytopenien, Thrombosen und Thromboembolien kommen. Nach erstmaliger Heparin-gabe tritt eine HIT II meist innerhalb von 10–14 Tagen, bei vorausgegangener Verabreichung schneller auf. Die Mortalität durch Lungenembolien, Apoplexe, Myokardinfarkte und Extremitäteninfarkte beträgt ungefähr 18–36% (■ **Tab. 1**).

Wir berichten über einen Patienten mit dem bislang selten beschriebenen Auftreten von Haut- und Schleimhautulzerationen im Rahmen einer HIT II.

Anamnese und klinischer Befund

Ein 55-jähriger Patient berichtete über spontane, innerhalb von Stunden aufgetretene, äußerst schmerzhafteste, nekrotische Ulzerationen im Bereich des Stammes, der Axillen, des linken Fußes sowie der Mundschleimhaut. Die Hautveränderungen waren erstmalig im Rahmen eines stationären Aufenthaltes 2 Monate vor der aktuellen Vorstellung entstanden. Zu diesem Zeitpunkt war der Patient aufgrund einer ischämischen Kolitis rechts hemikolektomiert worden und hatte perioperativ eine Thromboseprophylaxe mit Enoxaparin-Natrium (Clexane®) 60 mg über einen Zeitraum von insgesamt 13 Tagen erhalten.

An Vorerkrankungen konnte eine periphere arterielle Verschlusskrankheit Grad IV mit Zustand nach Amputation der rechten Großzehe eruiert werden. Weder in der Eigen- noch der Familienanamnese ergaben sich Hinweise auf genetisch determinierte Gerinnungsstörungen, Autoimmunerkrankungen, chronische oder maligne Grunderkrankungen.

Bei der körperlichen Untersuchung imponierte im Bereich der rechten Axilla ein 3×4 cm durchmessendes, 1,5 cm tiefes fibrinös belegtes Ulkus. Links thorakal zeigte sich ein 4×10 cm großes flaches Ulkus sowie unterhalb der Mamille ein 7×6 cm großes nekrotisches Areal mit zentraler Bulla und lividem Randsaum (■ **Abb. 1**). Anamnestisch waren diese Areale nicht identisch mit den Einstichstellen des verabreichten Heparinpräparates.

Auch um die erythematöse Uvula bestand ein zirkuläres Ulkus. Zwischen Digitus I und II des linken, lividen Fußes sah man ein 1×0,5 cm großes Ulkus. Der sonstige körperliche Untersuchungsbefund war altersentsprechend unauffällig.

Diagnostik

Histopathologisch imponierte in der aus dem Randbereich eines thorakalen Ulkus entnommenen Biopsie eine Nekrose der kompletten Epidermis mit subepithelialer Spaltbildung und ausgeprägten Hämorrhagien sowohl in der Dermis als auch in den angrenzenden Fettgewebsläppchen. Die postkapillären Venolen der Dermis zeigten sich thrombosiert, teilweise mit Fortsetzung in die Gefäße an der Subku-

tisgrenze (■ **Abb. 2**). In der direkten Immunfluoreszenz zeigten sich IgG-Ablagerungen in den Papillenspitzen der oberen Dermis.

In den klinisch-chemischen Untersuchungen fiel eine hypochrome, normozytäre Anämie mit einem Hämoglobin von 10,7 g/dl (Referenzbereich [RB]: 13,5–17,5 g/dl), Erythrozytenzahl von 4,0/pl (RB: 4,5–5,9/pl), MCH von 27 pg (RB: 28–33 pg) bei erniedrigten Werten des Eisens mit 17 µg/dl (RB: 60–175 µg/dl), des Transferrins mit 1,8 g/l (RB: 2–3,6 g/l) und der Transferrinsättigung mit 6,7% (RB: 16–45%) sowie einem erhöhten Wert des Ferritins mit 352 µg/l (RB: 20–290 µg/l) im Sinn einer „anemia of chronic diseases“ auf. Daneben zeigten sich eine Erhöhung der GGT bis 216 U/l (RB: <55 U/l), der Amylase mit 61 U/l (RB: 13–53 U/l), der Lipase mit 74 U/l (RB: 5,6–51,3 U/l), des α₁-Antitrypsins mit 2,92 g/l (RB: 59,8–72,4%), des CRP bis 15,4 mg/dl (RB: <0,5 mg/dl) sowie der α₂- mit 14,0% (RB: 7,4–12,6%) und γ-Globuline mit 17,4%

Tab. 1 Klinische Manifestationen der HIT II

Apoplexien
Erythematöse Plaques
Extremitäteninfarkte
Haut- und Schleimhautulzerationen bzw. -nekrosen
Lungenembolien
Myokardinfarkte
Thrombozytopenie
Urtikarielles Exanthem
Vaskulitis
Venöse und arterielle Thrombosen

(RB: 8,6–15,8%) bei erniedrigtem Albumin mit 51,7% (RB: 59,8–72,4%). Kryoglobuline konnten wiederholt nicht nachgewiesen werden. Weitere normwertige Laborparameter beinhaltenen u. a. den Rheumafaktor, die Komplementfaktoren C₃ und C₄, den ASL- und AntiDNase-B-Titer und die Immundefixation von Serum und Urin.

In der indirekten Immunfluoreszenz ergab sich kein Nachweis spezifischer Antikörper. Zudem waren Thromboplastinzeit, INR, aPTT, Thrombinzeit, Fibrinogen, Antithrombin, Plasminogen, Protein C und S, APC-Ratio, Lupusantikoagulans, Antikardiolipinantikörper sowie Faktor-V-Leiden ohne Hinweis auf pathologische Befunde. Lediglich die D-Dimere waren mit >6500 µg/l (RB: 68–250 µg/l) massiv erhöht. Der bereits 2 Monate zuvor veranlasste Heparin-PF-AK-EIA-Test bestätigte das Vorliegen einer HIT II.

Sowohl duplexsonographisch als auch mittels Angio-MRT wurden Verschlüsse der distalen A. femoralis superficialis und der A. poplitea links bei zusätzlich fraglichem Thrombus im Pfortaderhauptstamm dargestellt. Daneben zeigten sich Thrombosen in beiden Vv. femorales. Ein durchgeführtes EKG wies auf einen anterioren kardialen Infarkt ohne signifikante Ischämiezeichen entsprechend einem durchgemachten, sog. stummen Infarkt hin. Echokardiographisch konnte ein diskret vergrößertes Herz mit guter Pumpfunktion dargestellt werden. Die Röntgenaufnahme des Thorax war unauffällig. Nebenbefundlich konnte eine chronische venöse Insuffizienz Grad II nach Widmer objektiviert werden.

Therapie und Verlauf

Bei gesicherter Diagnose einer HIT II und der Anamnese mit mehreren thromboembolischen Ereignissen erhielt der Patient bei eingeschränkter Mobilität bereits auswärts eine Thromboseprophylaxe mit 3-mal 750 IU Danaparoid-Natrium (Orgaran[®]) s.c./Tag. Im Anschluss an den aktuellen Thrombosenachweis in beiden Vv. femorales wurde diese Therapie auf eine Erhaltungsdosis mit 150 IU Danaparoid-Natrium (Orgaran[®])/h erhöht. Bis zu der interventionellen Rekanalisation der arteriellen Gefäßverschlüsse behandelten

Hier steht eine Anzeige.





Abb. 1 ◀ Nekrotischer Plaque thorakal

wir täglich zusätzlich mit 2-mal 40 µg Alprostadil alfadex (Prostavasin®) i.v. und Acetylsalicylsäure (ASS) 100 mg. Gep-lant war eine mittelfristige Einstellung des Patienten auf Phenprocoumon (Marcumar®). Aufgrund der massiven Inflammation der nekrotischen Plaques leiteten wir nach stationärer Aufnahme eine systemische Therapie mit 1 mg Prednisolon/kg Körpergewicht/Tag ein. Bereits nach wenigen Tagen zeigte sich eine deutliche Regredienz der klinischen Entzündungsparameter. Nach Durchführung einer chirurgischen Nekrosektomie applizierten wir zudem 1-mal täglich ein Polyhexanid-haltiges Hydrogel auf die Ulzerationen. Die Uvula hatte sich bereits nach wenigen Tagen spontan demarkiert und war von dem Patienten verschluckt worden (▣ **Abb. 3**). Auch nach sukzessiver Reduktion des Glukokortikoids traten keine neuen Ulzerationen auf.

Diskussion

In der Zusammenschau des histopathologischen sowie der klinisch-chemischen

und klinischen Befunde stellten wir die Diagnose von Haut- und Schleimhautulzerationen bei HIT II. Die initial in Betracht gezogenen Differenzialdiagnosen einer disseminierten intravasalen Koagulopathie, Kumarinnekrosen, Pannikulitis, Pyoderma gangraenosum oder Kryoglobulinämie konnten mittels der durchgeführten Untersuchungen weitestgehend ausgeschlossen werden.

Heparin ist ein endogen synthetisiertes Mukopolysaccharid, das Antithrombin bindet, wodurch die Inaktivierung zahlreicher Gerinnungsfaktoren und dadurch dessen antikoagulativer Effekt erhöht wird. Es wird sowohl synthetisch hergestellt als auch aus Rinderlungen oder Schweinedärmen extrahiert und für die Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Krankheitsbilder eingesetzt. Die Molekülgrößen der verschiedenen Heparine variieren zwischen 6000 und 20.000 Dalton. Trotz der meist guten Verträglichkeit können Nebenwirkungen wie Blutungen und Hypersensitivitätsreaktionen mit urtikariellen Exanthenen, Pruritus, Übelkeit, Erbrechen, Arthralgien,

Osteoporose, Alopezie, Fieber oder anaphylaktische Reaktionen nach Heparin-gabe auftreten. Etwa 5–30% der mit Heparin behandelten Patienten entwickeln im Verlauf Thrombozytopenien, wobei 2 verschiedene klinische Typen dieser HIT differenziert werden [1, 2]. Die transiente HIT I tritt meist 1–2 Tage nach der erstmaligen Heparin-gabe auf. Die Thrombozytopenie wird dabei durch eine Plättchenaggregation als direkter Heparineffekt hervorgerufen und unterschreitet selten Thrombozytenzahlen von 100/nl. Auch unter der Fortführung der Heparin-gabe normalisieren sich die Thrombozytenwerte meist ohne weitere spezifische Intervention. Eine HIT II entwickeln etwa 0,1–2% aller mit Heparin behandelten Patienten, nach erstmaliger Heparin-gabe innerhalb von 10–14 Tagen. Sollte in den vorausgegangenen 100 Tagen bereits eine Heparin-gabe erfolgt sein, kann sich das Krankheitsbild rascher manifestieren. Die Thrombozytenzahlen fallen deutlich stärker ab als bei den Patienten mit einer HIT I [2]. Eine normale Thrombozytenzahl schließt jedoch das Vorliegen einer HIT II nicht aus. Venöse Thrombosen scheinen die häufigsten Komplikationen zu sein, wobei die Mortalität durch Lungenembolien, Apoplexe, Myokardinfarkte und Extremitäteninfarkte bei Patienten mit einer HIT II 18–36% beträgt [1, 6, 9]. Unser Patient hatte Enoxaparin-Natrium 60 mg (Clexane® 60 mg) über insgesamt 13 Tage erhalten. Aufgrund der Vorgeschichte des Patienten ist es unwahrscheinlich, dass es sich hierbei um die Erstgabe eines Heparinpräparates handelte. Eine Sensibilisierung kann potenziell jedoch auch während dieser Verabreichung erfolgt sein. Die ersten Haut- und Schleimhautnekrosen waren weitere 2 Wochen später aufgetreten.

► Venöse Thrombosen scheinen die häufigsten Komplikationen bei HIT II zu sein

Pathophysiologisch relevant in der Ätiologie der HIT II ist die Ausbildung von Antikörpern gegen den Heparinplättchenfaktor-4- (PF4-)Komplex. Die Antikörper binden an den an der Plättchenoberfläche lokalisierten Heparin-Plättchenfaktor-4 (PF4-)Komplex und aktivieren

die Thrombozyten durch Bindung des Fc-Teils des Antikörpers an die thrombozytären IgG-Fc-Rezeptoren. Aktivierte Thrombozyten schütten erneut PF4 aus, das freies Heparin bindet, und dessen Wirkung wird neutralisiert. Zudem bindet PF4 an das Heparansulfat der Endothelzellmembranen. Durch die Aktivierung der Endothelzellen wird die Thrombinbildung weiter verstärkt. Beide Prozesse gemeinsam führen schließlich zu der Ausbildung einer Thrombozytopenie und erhöhen das Risiko thrombotischer Ereignisse [8].

Die Diagnose einer HIT II basiert darauf, dass ein Patient Heparin erhält oder bis vor kurzem damit behandelt wurde, mindestens eine objektivierbare Manifestation, meistens eine Thrombozytopenie, vorliegt und Antikörper gegen den Komplex aus Heparin und PF4 mit einem spezifischen und sensitiven ELISA nachgewiesen werden konnten [11]. Unter Verwendung von Citratplasma ist eine gleichzeitige Thrombozytenzählung möglich, um eine EDTA-abhängige Pseudothrombozytopenie auszuschließen. Zu den weiterführenden funktionellen Tests gehören der Serotoninfreisetzungssassay, bei dem durch Gabe von frisch isolierten, mit C₁₄-Serotonin beladenen Thrombozyten zu Citratplasma von einem Patienten mit HIT II der entstehende PF₄-Heparin-Antikörper-Komplex eine Serotoninausschüttung induziert. Ein weiterer funktioneller Test ist der Heparin-induced-Platelet-Activation- (HIPA-)Test, bei dem die Aktivierung frisch isolierter Thrombozyten gesunder Spender durch die PF₄-Heparin-Antikörper-Komplexbildung optisch gemessen wird. Der HIPA-Test ist hoch spezifisch bei geringer Sensitivität von ca. 40% für eine HIT II. Der ELISA hingegen ist weniger spezifisch für eine HIT II bei allerdings höherer Sensitivität verglichen mit dem Serotoninfreisetzungssassay. Die unzureichende Testspezifität mit der Folge einer hohen Rate falsch positiver Antikörperbefunde stellt nach wie vor in der klinischen Praxis ein ungelöstes Problem dar. Mit dem HIPA-Test können potenziell auch Kreuzreaktivitäten mit niedermolekularen Heparinen und Heparinoiden aufgezeigt werden. Jedoch eignet sich keiner der hier genannten Tests für eine Notfallanalytik [7].

Hautarzt 2007 · 58:774–780 DOI 10.1007/s00105-007-1300-6
© Springer Medizin Verlag 2007

D. Helbig · U. Hillen · S. Grabbe · J. Dissemond Haut- und Schleimhautulcerationen bei heparininduzierter Thrombozytopenie (HIT) II

Zusammenfassung

Eine heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II), die durch Bildung von Antikörpern gegen den Heparinplättchenfaktor-4- (PF₄-)Komplex hervorgerufen wird, entwickeln 0,1–2% aller mit Heparin behandelten Patienten. Durch Aktivierung von Thrombozyten und Endothelzellen kann es dabei nach erstmaliger Heparinabgabe innerhalb von 10–14 Tagen zu Thrombozytopenien, Thrombosen und Thromboembolien kommen. Es droht somit die potenziell vitale Gefährdung durch das Auftreten von Lungenembolien, Apoplexen, Myokardinfarkten und Extremitätenischämien. Wir berichten über einen 55-jährigen Patienten mit sowohl arteriellen als auch venösen Gefäßverschlüssen sowie einem stillen Myokardinfarkt im Rahmen einer HIT II. Als bislang selten berichtete,

weitere mit der HIT II assoziierte Komplikation ist das Auftreten ausgedehnter Haut- und Schleimhautulcerationen zu sehen. Nach Einleitung einer sowohl rheologischen Therapie mit Danaparoid-Natrium, Alprostadil alfadex und Acetylsalicylsäure als auch der interventionellen Rekanalisation mehrerer arterieller Gefäße in Kombination mit einer antiinflammatorischen topischen und systemischen Therapie konnte die weitere Progression und insbesondere auch das Neuaufreten weiterer Gefäßverschlüsse verhindert werden.

Schlüsselwörter

Hautnekrosen · Schleimhautnekrosen · Heparininduzierte Thrombozytopenie · HIT II · Gefäßverschlüsse

Skin and mucosal ulcerations in heparin-induced thrombocytopenia (HIT) II

Abstract

About 0.1–2% of patients receiving heparin develop heparin-induced thrombocytopenia type II (HIT II) which is caused by antibodies directed against heparin-platelet factor 4 (PF₄) complexes. Activation of thrombocytes and endothelial cells can lead to thrombocytopenia, venous and arterial thrombosis or thromboembolic events 10–14 days after the first dose. HIT II has a high mortality rate because of pulmonary emboli, cerebrovascular accidents, myocardial and limb infarctions. A 55-year-old patient with HIT II presented with arterial and venous thromboses and a silent myocardial infarction. In addition, he

showed extensive skin and mucosal necrosis, an uncommon complication. Rheologic therapy with danaparoid Natrium, alprostadil alfadex and acetylsalicylic acid in combination with percutaneous transluminal angioplasties as well as local and systemic antiinflammatory therapy prevented further progression of the disease.

Keywords

Skin necrosis · Mucosal necrosis · Heparin-induced thrombocytopenia · HIT II · Vascular occlusion

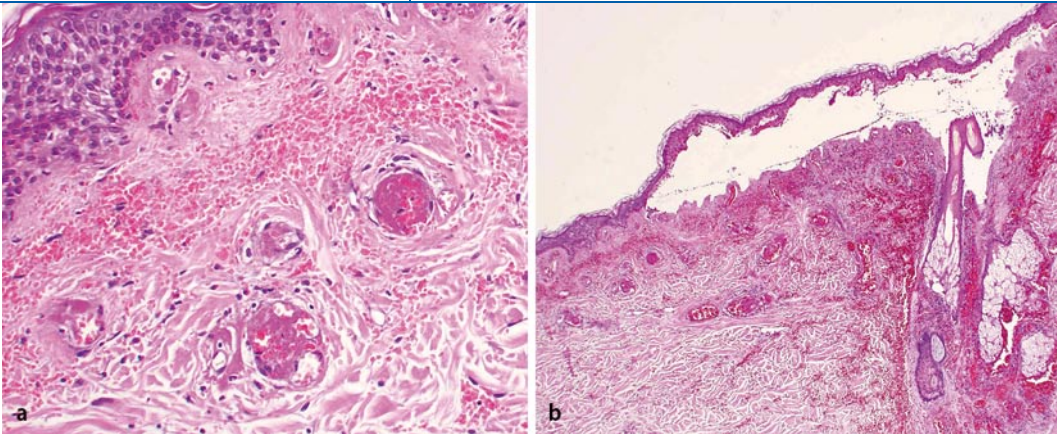


Abb. 2 ◀ **a** Subepitheliale Spaltbildung unter der Epidermisnekrose mit ausgeprägter dermaler und subkutaner hämorrhagischer Infarzierung. **b** Intensiv eosinophile Thromben postkapillärer Venolen



Abb. 3 ◀ Spontan aufgetretenes Ulkus der Mundschleimhaut nach Uvulaneurose

Sowohl arterielle als auch venöse Thrombosen können bei 30–75% der Patienten mit einer HIT II nachgewiesen werden [8]. Entsprechend den Untersuchungen von Fabris et al. sind kurz zurückliegende orthopädische operative Eingriffe ($p=0,01$), der Schweregrad der Thrombozytopenie (Nadir 43 ± 32 vs. $75\pm 63/nl$, $p=0,01$) und hohe Heparin-PF4-Antikörpertiter (1989 ± 1024 vs. 1277 ± 858 , $p=0,009$) prädisponierende Faktoren für die Entwicklung thrombembolischer Komplikationen im Rahmen einer HIT II [4]. Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich in diesen Auswertungen in Bezug auf das Geschlecht, Alter, vorangegangene Heparinabgaben, die Applikationsform, Dosis und Dauer der Heparinabgabe, Zeit bis zu der Thrombozytenzahlnormalisierung oder nachgewiesenen Antikörperklasse. Auch Lindhoff-Last et al. konnten bei Patienten mit HIT II keine signifikanten Unterschiede bezüglich der thrombembolischen Komplikationen in Abhängigkeit von den nachgewiesenen Immunglobulinklassen finden. Die Patienten mit HIT II hatten jedoch signifikant höhere Heparin-PF4-IgG-An-

tikörpertiter als Patienten ohne HIT II ($p<0,05$; [10]). Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Nand et al., die zeigen konnten, dass Patienten mit thrombembolischen Komplikationen signifikant älter waren ($p=0,05$), ausgeprägtere Thrombozytopenien ($46,3\pm 30,4/nl$ vs. $62,5\pm 34,4/nl$, $p=0,02$) und diese früher entwickelten ($6,0\pm 2,9$ vs. $7,4\pm 3,1$ Tage, $p=0,03$) als Patienten mit ausschließlicher Thrombozytopenie bei HIT II [11]. Die Wahrscheinlichkeit, eine HIT II zu entwickeln, war in der Studie von Warkentin et al. nach der Gabe von unfraktioniertem Heparin signifikant höher als unter Therapie mit niedermolekularem Heparin [14].

— Zu den bislang selten beschriebenen klinischen Manifestationen der HIT II zählen dermatologische Krankheitsbilder.

Diese pathologischen kutanen Befunde manifestieren sich beispielsweise in Form eines urtikariellen Exanthems durch lokale Histaminfreisetzung bzw. im Sinn einer allergischen Typ-I-Reaktion. Darüber hinaus können sie als schmerzhafte, ery-

thematöse Plaques bzw. Nekrosen durch die Ausbildung einer Vaskulitis im Sinn einer Typ-III- (Arthus-)Reaktion imponieren. Schließlich wurden makulopapulöse Exantheme und lokalisierte Plaques an der Einstichstelle im Sinn einer Typ-IV-Reaktion beschrieben [15]. Die Hautveränderungen unseres Patienten wurden histopathologisch als Vaskulopathie ohne aktuell nachweisbare Vaskulitis klassifiziert. Somit könnte die Ausbildung der Haut- und Schleimhautulzerationen bei dem von uns beschriebenen Patienten auch Folge kutaner Thrombosen sein, ohne dass eine primär zugrunde liegende Vaskulitis sicher ausgeschlossen werden konnte. Darüber hinaus konnten wir bei dem Patienten weitere sowohl arterielle als auch venöse Gefäßverschlüsse darstellen, wobei unklar bleibt, wann diese erstmalig aufgetreten sind. Ob die initial beschriebenen Mesenterialinfarkte ausschließlich im Rahmen der bekannten pAVK entstanden waren oder Folge einer vorausgegangenen Heparinabgabe darstellen, konnte letztlich nicht geklärt werden. Eine weitere Störung des Gerinnungssystems konnten wir bei dem Patienten ausschließen.

Patienten mit nachgewiesener HIT II in der Vorgeschichte dürfen weder prophylaktisch noch therapeutisch mit Heparin behandelt werden. Bereits bei begründetem Verdacht auf das Vorliegen einer HIT II muss Heparin, gleichgültig welcher Art bzw. Applikationsform, sofort abgesetzt werden. Auch wenn bereits mehrfach über Kreuzreaktivitäten von Heparinen und Heparinoiden berichtet wurde, kann – möglichst nach Ausschluss dieser Kreuzreaktivität – eine therapeutische oder prophylaktische Anti-

Hier steht eine Anzeige.



koagulation mit dem Heparinoid Danaparoïd-Natrium (Orgaran[®]) erfolgen. Eine weitere, in der Literatur oft als Therapie der 1. Wahl beschriebene Alternative sind rekombinante Hirudinpräparate wie Lepirudin (Refludan[®]). Patienten mit HIT II und hohem Thromboserisiko bzw. nachgewiesener Thrombose müssen mit einem dieser Präparate in therapeutischer Dosierung behandelt werden, wobei anzumerken ist, dass entsprechend den Untersuchungen von Farner et al. unter Lepirudin das Risiko spontaner Blutungen signifikant höher ist als unter Danaparoïd [5]. Alternativ kann für eine Antikoagulation erwachsener Patienten mit nachgewiesener HIT II der direkte Thrombininhibitor Argatroban (Argatra[®]) eingesetzt werden [3]. Die Einleitung einer langfristigen Therapie mit Kumarinen kommt aufgrund der vorübergehenden Steigerung des prokoagulatorischen Potenzials erst nach Normalisierung der Thrombozytenzahl infrage. In einigen Kasuistiken wurde zudem die Therapie mit Immunglobulinen als akut einsetzbare Behandlungsoption beschrieben [13]. Ausschließlich bei schwerster Thrombozytopenie kann die Gabe von Thrombozyten gerechtfertigt sein, da ansonsten eine Thrombozytensubstitution das Auftreten neuer thrombembolischer Ereignisse begünstigen kann [11].

Fazit

Die Manifestation einer HIT II in Form von Haut- und Schleimhautnekrosen ist bislang äußerst selten beschrieben worden, sollte jedoch bei rasch und disseminiert auftretenden Ulzerationen und einer vorausgegangenen Verabreichung von Heparin differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

Korrespondenzadresse

PD Dr. J. Dissemond



Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55, 45122 Essen
joachimdissemond@hotmail.com

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

1. Amiral J, Bridey F, Wolf M et al. (1995) Antibodies to macromolecular platelet factor 4-heparin complexes in heparin-induced thrombocytopenia: a study of 44 cases. *Thromb Haemost* 73: 21–28
2. Amiral J, Wolf M, Fischer AM et al. (1996) Pathogenicity of IgA and/or IgM antibodies to heparin-PF4 complexes in patients with heparin-induced thrombocytopenia and recurrent thromboembolism. *Br J Haematol* 92: 954–959
3. Escobar G, Bozzo J, Maragall S (2006) Argatroban: a direct thrombin inhibitor with reliable and predictable anticoagulant actions. *Drugs Today* 42: 223–236
4. Fabris F, Luzzato G, Soini B et al. (2002) Risk factors for thrombosis in patients with immune mediated heparin-induced thrombocytopenia. *J Intern Med* 252: 149–154
5. Farner B, Eichler P, Kroll H, Greinacher A (2001) A comparison of danaparoïd and lepirudin in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 85: 950–957
6. Green D, Martin GJ, Shoichet SH et al. (1984) Thrombocytopenia in a prospective, randomized, double-blind trial of bovine and porcine heparin. *Am J Med Sci* 288: 60–64
7. Greinacher A, Michels I, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C (1991) A rapid and sensitive test for diagnosing heparin-associated thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 66: 734–736
8. Greinacher A, Potzsch B, Amiral J et al. (1994) Heparin-associated thrombocytopenia: isolation of the antibody and characterisation of a multimolecular PF4-heparin complex as the major antigen. *Thromb Haemost* 71: 247–251
9. Leon Daneschvar H, Daw H (2006) Heparin-induced thrombocytopenia (an overview). *Int J Clin Pract* (Epub ahead of print)
10. Lindhoff-Last E, Gerdens F, Ackermann H, Bauersachs R (2001) Determination of heparin-platelet factor 4-IgG antibodies improves diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 113: 886–890
11. Menajovsky LB (2005) Heparin-induced thrombocytopenia: clinical manifestations and management strategies. *Am J Med* 118: 21–30
12. Nand S, Wong W, Yuen B et al. (1997) Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: incidence, analysis of risk factors, and clinical outcomes in 108 consecutive patients treated at a single institution. *Am J Hematol* 56: 12–16
13. Prull A, Nechwatal R, Riedel H, Maurer W (1992) The therapy of the heparin-induced thrombocytopenia syndrome with immunoglobulins. *Dtsch Med Wochenschr* 117: 1838–1842
14. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J et al. (1995) Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 332: 1330–1336
15. Wutschert R, Piletta P, Bounameaux H (1999) Adverse skin reactions to low molecular weight heparins: frequency, management and prevention. *Drug Saf* 20: 515–525

W. J. Pichler

Drug Hypersensitivity

Basel, Freiburg: Karger-Verlag 2007, 1., 438 S., (ISBN 978-3-8055-8269-8), 195,50 EUR

Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel stellen jeden Mediziner vor eine große Herausforderung. Aufgrund ihrer Komplexität, der Vielzahl häufig auch neuer Arzneimittel und der weitgehenden Unkenntnis beteiligter Pathomechanismen handelt es sich um eines der schwierigsten Fachgebiete. Pichler konnte für dieses Buch 62 Autoren, die seit Jahrzehnten am Thema arbeiten, gewinnen, so dass die Bereiche Epidemiologie, Pathomechanismen, Genetik, Tiermodelle, Klinische Manifestationen, Diagnostik und Desensibilisierung aus jeweiliger Expertensicht kompetent und hochaktuell dargestellt sind. Auch wenn die Forschungsförderung zum Thema Arzneimittelüberempfindlichkeit zu wünschen übrig lässt, konnten in den letzten 15 Jahren wesentliche neue Erkenntnisse gewonnen werden. Das Besondere an diesem Buch ist die umfassende Darstellung des gegenwärtigen Verständnisses beteiligter Pathomechanismen (z. B. Hapten- versus p-i-concept, Erweiterung der Klassifikation nach Coombs & Gell) bezogen auf die unterschiedlichen Arzneimittel und die klinischen Reaktionen. Diese Verknüpfung des immunologischen Hintergrunds mit der Klinik und die umfassende Darstellung aller Aspekte von Überempfindlichkeitsreaktionen zeichnen das Buch aus. Der Kliniker, der konkret z. B. nach Hauttestkonzentrationen für einzelne Arzneimittel sucht, wird allerdings nur im Einzelfall fündig. Er kann aber anhand der jedem Kapitel angehängten ca. 30-160 Literaturhinweise auf die entsprechende Referenz stoßen. Das Buch erhebt nicht den Anspruch ein Atlas mit vielen klinischen Bildern zu sein, einzelne sind aber durchaus vorhanden und auch Patientensubgruppen wie Kinder und „Kolibris“ werden thematisiert. Welchem Dermatologen ist schließlich DIN (= drug-induced interstitielle Nephritis) ein Begriff? Fazit: Ein für jeden an Arzneiüberempfindlichkeitsreaktionen und vor allem ihrem immunologischen Background interessierten Leser ein „Must Have“.

Frau Prof. Dr. Bettina Wedi, Hannover