

P. Koch, H. Schäfer, F. A. Bahmer

Allergische Hautreaktionen gegen Standard- und niedermolekulare Heparine Gute Verträglichkeit von Heparin-Analogen*

Allergic Skin Reactions Due to Standard and Low-Molecular Heparins Good Tolerance of Heparin Analogues

Hautklinik der Universität des Saarlandes, Homburg
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Zaun)

Schlüsselwörter: Nebenwirkungen von Heparin – niedermolekulares Heparin – Heparinoide

Key words: Side effects of heparin – low-molecular heparins – heparinoids

Zusammenfassung: Wir beschreiben sechs Patientinnen mit umschriebenen indurierten erythematösen Hautveränderungen im Bereich der subkutanen Applikationsstellen von Standard-Heparin-Präparaten. Die Läsionen traten in einem Fall nach der Verabreichung eines niedermolekularen Heparins auf. Im Hauttest konnte eine allergische Reaktion vom Spättyp gegen Heparin nachgewiesen werden. Heparinanaloga zeigten, auch in der Provokation, keine Reaktionen und konnten in einem Fall klinisch erfolgreich eingesetzt werden.

Summary: We report on 6 female patients who developed circumscribed erythematous skin lesions on the injection sites of subcutaneous heparin application. In one of our cases, the symptoms occurred after injection of a low-molecular heparin. Skin tests revealed hypersensitivity against heparin of the delayed type. In all cases, provocation tests proved good tolerance to heparin analogues. One of our patients was successfully treated with a heparin analogue without any side effects.

Einleitung

Heparin wird als klassisches Antikoagulant seit etwa 50 Jahren therapeutisch eingesetzt.

Bei hoher Wirksamkeit in der Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Erkrankungen werden nur selten unerwünschte Wirkungen wie Blutungen und heparininduzierte Thrombozytopenien beobachtet (1). Häufig hingegen treten Ecchymosen an den Injektionsstellen auf. In Einzelfällen wurde auf Nekrosen und indurierte erythematöse, auch ekzematöse oder urtika-

rielle Hautveränderungen hingewiesen (4, 18, 20). In einem Fall kam es bei anschließender intravenöser Injektion eines Standard-Heparin-Präparates zu einem anaphylaktischen bzw. anaphylaktoiden Schock (13).

Wir berichten über sechs Patienten, die zwischen 1987 und 1990 während subkutan durchgeführter Heparinisierung infiltrierte erythematöse und ekzematöse Hautveränderungen an den Injektionsstellen zeigten. Nekrosen wurden nicht beobachtet. In unserem letzten Fall führte, unserer Kenntnis nach, zum ersten Mal ein niedermolekulares Heparin zu ekzematösen Hautveränderungen.

Von uns durchgeführte allergologische Testungen zeichnen das Heparinmolekül selbst als Träger der Allergenität aus, wobei keine Kreuzreaktion zu den als Alternativen mitgetesteten Heparinoiden bestand.

Material und Methoden

Die sechs vorgestellten Patientinnen erhielten eine niedrig dosierte, subkutane Heparintherapie zur Prophylaxe thromboembolischer Erkrankungen (Tab. 1). Bei keiner der Patientinnen waren anamnestisch atopische Merkmale festzustellen. Zwei Patienten (1 B. A., 5 M. K.) wurden bereits früher komplikationslos mit Heparinen subkutan behandelt. Eine Patientin (1 B. A.) berichtete über Brennen und Hautrötung nach lokaler Anwendung von Heparinsalben.

Histologische Untersuchungen

Bei zwei Patienten konnte eine histologische Untersuchung der Hautveränderungen durchgeführt werden. Im ersten Fall (1 B. A.) fand sich ein paravasales lymphohistiozytäres Infiltrat mit fokaler Spongiose der Epidermis und Vesikelbildung ohne Hinweis auf Vaskulitis. In der direkten Immunfluoreszenz zeigten sich mäßige Ablagerungen von IgA, IgM, Clq, C3 und

* Auszugsweise als Dia-Klinik anlässlich der 120. Tagung der Vereinigung Südwestdeutscher Dermatologen (4.-6.5.1990) vorgestellt.

Fibrinogen in der Dermis entsprechend einer exsudativen Entzündung. Im zweiten Fall (2 Hu. A.) fand sich ein exsudative kutane Entzündung mit Merkmalen des Ekzems.

Allergologische Untersuchungen

Das allergologische Untersuchungsprogramm für unsere Patienten mit lokaler Heparinunverträglichkeit ist in Tab. 2 zusammengefaßt. Außer bei der Patientin 4 (N. H.), die noch Resterytheme aufwies, wurden alle

Tab. 1: Klinik der 6 beobachteten Patienten

Nr.	Alter	Grundleiden	Heparin-Therapie IE/Tag	Klinik (Injektionsstellen)
1 BA	66, W	chronische obstruktive Bronchitis	Ca-Heparin 3 x 7500 IE SC	Juckende Infiltrate der Oberschenkel der Bauchhaut. (Abb. 1)
2 Hu. A.	76, W	Koronare Herzkrankheit	Ca-Heparin 2 x 12.500 IE SC	Ekzematöse Läsionen der Bauchhaut.
3 Ho. A.	73, W	Uterusprolaps (Operative Extirpation)	Ca-Heparin 3 x 5000 IE SC	Infiltrierte brennende Erytheme der Bauchhaut.
4 N. H.	66, W	Mitralstenose	Ca-Heparin 2 x 12.500 IE SC	Erytheme an den Injektionsstellen (Bauchhaut und Oberschenkel).
5 M. K.	48, W	Koronare Herzkrankheit	Ca-Heparin 1 x 12.500 IE SC	Großflächige infiltrierte Erythrae (Abdomen, Oberschenkel).
6 C. S.	37, W	Frontotemporales Astrozytom	NM Na-Heparin (Fraxiparin) 1 x 7500 E anti Xa	Infiltrierte brennende und juckende Erytheme der Bauchhaut und der Oberschenkel.

Tab. 2: Methodik der allergologischen Testung

1. Epikutantest	– Unverdünnte Heparinlösungen – Standardreihe der ICDRG – Benzylalkohol
2. Prick-Test	
3. Intrakutantest	– Testlösung 1/100 und 1/10 in NaCl 0,9 % – Bei negativem Ergebnis nach 72 h, Testung unverdünnt – Kontrolllösungen: Histamin 0,1 %, NaCl 0,9 % Injektion von 0,05 ml der frisch hergestellten Testlösung in die Volarseite des Unterarms. Ablesung nach 30 min., 24 h, 48 h, 72 h.
4. Subkutantest	(bei Negativität der Intrakutantestung) – Standardheparine: 50 IE in 0,10 ml NaCl 0,9 % (88 IE des Heparins in kristalliner Form) Niedermolekulare Heparine und Heparinoide: 0,10 ml einer 10%igen Lösung in NaCl 0,9 % – Bei negativem Ergebnis nach 72 h, 500 bzw. 880 IE der Standardheparine. 0,10 ml der niedermolekularen Heparine und der Heparinoide SC in die Bauchhaut Ablesung nach 30 min., 24 h, 48 h, 72 h
5. Verträglichkeitsversuch mit Heparinoiden:	1/2 Ampulle des unverdünnten Präparates SC in die Bauchhaut. Ablesung wie oben.

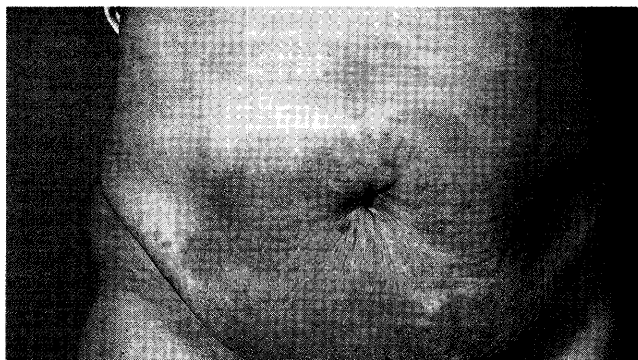


Abb. 1: Erythematöse infiltrierte Hautveränderungen nach subkutanen Heparinjektionen.

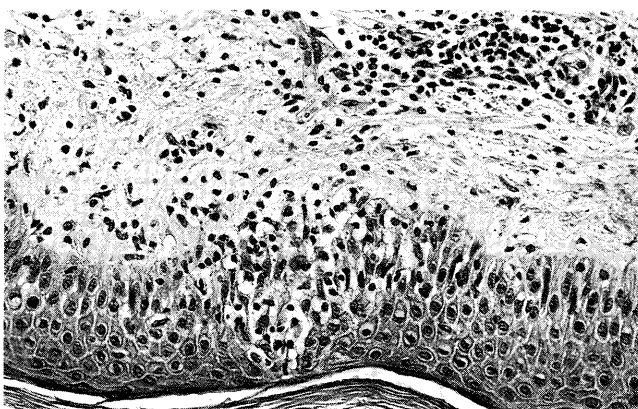


Abb. 2: Histologisches Bild eines positiven Intrakutantests nach 72 Std.: Ekzemreaktion mit deutlicher serös-exsudativer Komponente. HE x 64

Testungen mindestens eine Woche nach der Abheilung durchgeführt. Da zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten nicht immer alle aufgeführten Präparate zur Verfügung standen, konnte nicht jeder Patient mit jedem Präparat getestet werden. In allen Fällen erfolgte aber eine Testung der Patienten mit den Präparaten, mit denen sie behandelt worden waren, jedoch verständlicherweise nicht mit derselben Charge.

Ergebnisse

Epikutantest

Zwei Patienten (Hu. A., Ho. A.) zeigten eine Reaktion vom Spättyp nach 24, 48 und 72 Std. Patientin 2 (Hu. A.) reagierte auf alle Heparinlösungen; außerdem epidermale Sensibilisierung durch Benzylalkohol.

Patientin 3 (Ho. A.) reagierte auf ein niedermolekulares Heparin, womit sie nicht therapiert wurde.

Pricktest

Negatives Ergebnis bei allen Patienten.

Intrakutantest

Bei drei Patienten (1 B. A.; 2 Hu. A.; 3 Ho. A.) beobachteten wir eine konzentrationsabhängige tuberkulinähnliche Spätreaktion nach 72 Std. Bei Patientin 1

(B. A.) wurde eine dreifach positive Reaktion nach 72 Std. gegen Calcium-Heparin 1/100 beobachtet. Diese Reaktion war für die 10%ige Lösung noch stärker ausgeprägt.

Patientin 6 (C. S.) reagierte mit einer wenig ausgeprägten ekzematösen Reaktion nach 72 Std.

Bei allen Patienten beobachteten wir zudem für manche Präparate eine in ihrer Stärke unterschiedlich ausgeprägte urtikarielle Soforttyp-Reaktion nach 30 min. Diese Reaktion war für die unverdünnte Lösung des hochkonzentrierten Calcium-Heparins (25.000 IE/ml) konstant und zweifach positiv. Bei Testung von 10 gesunden Kontrollpersonen konnte bei zwei Probanden ebenfalls nach 30 min. eine wenig ausgeprägte positive Soforttypreaktion reproduziert werden, so daß eine irritive Testreaktion nicht ausgeschlossen werden kann. Es wurden keine Spättypreaktionen nach 72 Std. bei den Kontrollpersonen beobachtet.

Subkutantest

Zwei Patienten (4 N. H.; 5 M. K.) wurden getestet. Wir beobachteten nach 24 Std. Erytheme an den Injektionsstellen der unverdünnten Testlösungen, die sich bis 72 Std. verstärkten und sich bei Patientin 5 ekzematös umwandelten. Bei dieser Patientin trat außerdem eine Urtikaria an bd. Unterschenkeln wenige Std. nach der Injektion auf.

Verträglichkeitsversuch mit Heparinoiden

Diese Provokationstestung ergab in keinem Fall eine positive Reaktion nach 72 Std.

Bei Patientin 4 (N. H.) konnte in zwei auswärtigen Kliniken das Glykosaminoglykanpolysulfat problemlos therapeutisch angewandt werden.

Die Ergebnisse der allergologischen Testungen sind in Tab. 3 aufgeführt.

Tab. 3: Ergebnisse der allergologischen Testung nach 72 Stunden bei 6 Patienten mit Heparinallergie.							
Präparate	Test	1	2	3	Patienten 4	5	6
Reines Na-Heparin (in kristalliner Form 8800 IE/ml)	IC	+	+	+	-	-	+
	SC	ND	ND	ND	+	+	ND
	EPI	-	+	-	-	-	-
Na-Heparin Braun 5000 IE/ml (+ Benzylalkohol)	IC	+	+	+	-	-	+
	SC	ND	ND	ND	+	+	ND
	EPI	-	+	-	-	-	-
Calcium-Heparin 25.000 IE/ml (Calciparin)	IC	+	+	+	-	-	+
	SC	ND	ND	ND	+	+	ND
	EPI	-	+	-	-	-	-
Na-Heparin Upjohn 5000 IE/ml (+ Benzylalkohol)	IC	+	+	+		-	-
	SC	ND	ND	ND		+	+
	EPI	-	+	-		-	-
Niedermolekulares Natrium-Heparin (Fragmin)	IC	+	+	+	-	-	+
	SC	ND	ND	ND	+	+	ND
	EPI	-	+	-	-	-	-
Niedermolekulares Natrium-Heparin (Fraxiparin)	IC	+	+	+		-	-
	SC	ND	ND	ND		+	+
	EPI	-	+	+		-	-
Enoxaparin-Natrium (niedermolekular) (Clexane 20)	IC		+				
	SC		ND				
	EPI		+				
Heparinoide: Glykosaminoglykanpolysulfat (Contrempol)	IC	-	-	-	-	-	-
	SC	-	-	-	-	-	-
	EPI	-	-	-	-	-	-
	VER	-	-	-	-	-	-
Natriumpentosanpolysulfat (SP 54)	IC		-	-			-
	SC		-	-			-
	EPI		-	-			-
	VER		-	-			-

IC = Intrakutantest; SC = Subkutantest; EPI = Epikutantest; VER = Verträglichkeitsversuch; ND = Nicht durchgeführt.
 Na-Heparin Upjohn und Contrempol werden nicht aus Schweinedarmmukosa, sondern aus Rinderlunge gewonnen.
 Alle Präparate, außer Na-Heparin Braun und Na-Heparin Upjohn, sind nach Angaben der Hersteller konservierungsmittelfrei.

Tab. 4: Laborbefunde bei 6 Patienten mit Heparinallergie.

Patienten	1 (B. A.)	2 (Hu. A.)	3 (Ho. A.)	4 (N. H.)	5 (M. K.)	6 (C. S.)
Thrombozyten/ μ l	300.000	336.000	215.000	233.000	247.000	253.000
Anti-Thrombozyten Antikörper*	ND	ND	ND	Keine	Keine	Keine
Antikörper gegen Heparin-beladene Thrombozyten*	ND	ND	ND	Keine	Keine	Keine
Lymphozytentransformationstest**	ND	Negativ	Negativ	ND	Negativ	Negativ

ND = Nicht durchgeführt.
 * = Für die Durchführung der Untersuchung mittels indirekter Immunfluoreszenz danken wir Herrn Prof. Wick, Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der Universität Innsbruck.
 ** = Für den Versuch eines zellulären Sensibilisierungsnachweises im Lymphozytentransformationstest danken wir Herrn Prof. Dr. Seelig, Arzt für Labormedizin, Karlsruhe.

Histologische Untersuchungen positiver Intrakutantests nach 72 Std. (Dr. med. H.-P. Baum, Univ.-Hautklinik)

Drei Patienten (Hu. A., Ho. A., C. S.) gaben ihr Einverständnis zur Durchführung einer Probeexzision positiver Tests nach 72 Std.

In zwei Fällen (Hu. A., Ho. A.) ergab die histologische Untersuchung eine Ekzemreaktion und in einem Fall (C. S.) eine exsudative Entzündung mit Oedembildung im oberen und mittleren Korium.

Serumkörpernachweis

Bei drei Patienten erbrachte die Untersuchung des Serums mittels des indirekten Immunfluoreszenztestes keinen Nachweis von Antikörpern gegen Thrombozyten oder auf Heparinbeladene Thrombozyten (23).

Lymphozytentransformationstest

Unter Zusatz des Heparins, das die Hautveränderungen auslöste und einem gereinigten Standardnatrium-Heparin in verschiedene Verdünnungen bestand bei den vier untersuchten Patienten kein Hinweis auf eine zelluläre Sensibilisierung gegen diese Präparate.

Die Laborbefunde sind in Tab. 4 zusammengefaßt.

Bei allen Patienten konnten wir u. E. eine allergische Reaktion gegen das Heparinmolekül selbst nachweisen. Eine Reaktion auf Konservierungsmittel oder tierische Eiweiße erscheint aufgrund der Reaktionen auf Präparate verschiedener Herkunft (Rinderlunge u. Schweinedarmmukosa) mit und ohne Konservierungsmittel so gut wie ausgeschlossen.

Besprechung

Heparin ist ein Gemisch natürlicher Polysaccharide mit einem uneinheitlichen Molekulargewicht zwischen 3000 bis 30.000 Dalton (Mittelwert ca. 15.000 D). Wenn auch die Konstitution des Heparins weitgehend aufgeklärt wurde, ist es noch nicht möglich, das Molekül synthetisch herzustellen (6). Es wird daher meistens aus Schweinedarmmukosa oder Rinderlunge gewonnen und therapeutisch als Natrium- oder Calciumsalz verwendet.

Als niedermolekulare Heparine werden Präparate mit einem mittleren Molekulargewicht von ca. 4000–6000 D bezeichnet, deren niedermolekulare Polysaccharid-

kette von Standardheparinen durch Anreicherungsverfahren oder durch chemische bzw. enzymatische Depolymerisierung gewonnen werden (16).

Wegen des anfangs sehr hohen Preises des Nativheparins und der hohen Kosten einer Heparintherapie wurde versucht, künstliche oder partiell künstliche Heparin-ähnliche Substanzen herzustellen, die als „Heparinoide“ bezeichnet wurden. Darunter finden sich Polysaccharide, Mukopolysaccharide und Polyuronide pflanzlichen oder tierischen Ursprungs, die durch eine chemische Änderung des Moleküls (Sulfatierung, Polymerisierung) so modifiziert werden, daß eine Heparin-ähnliche pharmakologische Wirkung erreicht wird. Ihre Anwendung ist jedoch mit einer höheren Rate toxischer Nebenwirkungen verbunden (6).

Allergische Reaktionen wurden zuerst auf Proteinverunreinigungen der Heparin-Präparate beobachtet. Nach der Einführung hochgereinigter Präparate wurde vermehrt über allergische Reaktionen auf Konservierungsmittel wie Chlorocresol berichtet (3).

O'Toole beschrieb zum ersten Mal 1973 erythematöse indurierte Hautveränderungen an den Injektionsstellen, die sich später nekrotisch umwandelten (13).

Diese seltene Beobachtung wurde in den darauffolgenden Jahren durch mehrere Autoren bestätigt, wobei nicht deutlich zu ermitteln war, welcher Bestandteil der Heparinlösung die Symptomatik auslöste.

Infiltrierte Erytheme an den subkutanen Injektionsstellen ohne Progredienz zur Nekrose, die erst in den letzten Jahren beschrieben wurden, sind wahrscheinlich häufiger als bisher berichtet (4, 11, 12, 20, 25).

Unklar bleibt, ob die Heparinreaktionen und die indurierten Lokalreaktionen, die bekanntlich auch vor der nekrotischen Umwandlung der Hautveränderungen auftreten können (13, 18), durch den gleichen immunologischen Mechanismus ausgelöst werden. Dabei könnte die großflächige persistierende, infiltrierte Reaktion nur eine benigne Form der Heparinnektrose darstellen. Dagegen sprechen außer dem klinischen Verlauf auch die histologischen Untersuchungen. In den Heparinnektrosen werden fibrinoide Thrombosen der Venen und Kapillaren der Dermis mit wenig ausgeprägtem zellulärem Infiltrat beschrieben (1, 2, 5, 10, 22). Dem Krankheitsbild lag auch mehrmals eine leukozytoklastische Vaskulitis zugrunde, was an eine allergische Typ-III-Reaktion (Immunkomplex-Reaktion) denken läßt (7, 8, 15).

Eine Thrombozytopenie oder eine erhöhte Plättchen-Aggregation mit thromboembolischen Erkrankungen innerer Organe begleiten manchmal diese dermatologische Symptomatik (1).

Die durch subkutane, jedoch auch in drei Fällen durch intravenöse Heparininjektionen ausgelösten Hautnekrosen (8, 17) stehen klinisch und auch histologisch der klassischen Kuminnekrose der Haut sehr nahe, so daß diese Fälle auch als „Antikoagulanzen-Nekrosen“ bezeichnet wurden (5).

Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen ist in den lokal induzierten Erythemen das histologische Bild unspezifisch (20, 21) oder ekzematös (4), die Thrombozytenwerte sind stets normal.

In der Literatur wurde neben tuberkulinähnlichen Reaktionen im Intrakutantest in zwei Fällen auch eine Reaktion vom Soforttyp im Prick- (14) und im Intrakutantest (19) nachgewiesen. In einer Kasuistik wird über eine Sofort- und Spätreaktion bei der Intrakutantestung von verdünnten Heparinlösungen berichtet (24). Kürzlich wurde auch ein positiver Patch-Test auf Liquemin beschrieben. Der Intrakutantest mit unverdünnten Standard- und niedermolekularen Heparinen ergab eine ekzematöse Reaktion nach 48 h. Die Reaktion war weniger ausgeprägt mit einem Heparinoid (Schweinedarmmukosa Mukopolysaccharid, Organon 10172) (9). Diese schwach-positive Reaktion im Intrakutantest beruht nach der Auffassung der Autoren möglicherweise auf der molekularen Ähnlichkeit des Heparinoids mit Heparin.

Eine Reaktion vom Spättyp scheint bei der Ausbildung dieser Hautreaktionen das *Primum movens* zu sein (12, 25). Dafür sprechen auch bei unseren Beobachtungen das histologische Bild der Hautveränderungen und der ekzematösen Testreaktionen, das Fehlen von Antikörpern gegen Thrombozyten bzw. heparinbeladenen Thrombozyten und die Ergebnisse der allergologischen Testung. Neben ekzematösen Reaktionen im Intrakutantest konnten wir bei zwei Patientinnen ebenfalls eindeutige allergische Reaktionen im Epikutantest beobachten. Die auch von uns beobachteten Soforttypreaktionen im Intrakutantest ließen sich nicht als eindeutige allergische Reaktionen bewerten.

Der Verzicht auf Heparin bei vitaler Indikation wegen lokaler Reaktion führt in ein therapeutisches Dilemma, da in solchen Situationen die intravenöse Verabreichung mit dem Risiko eines anaphylaktischen bzw. anaphylaktoiden Schocks oder mit thromboembolischen Komplikationen verbunden ist.

Wegen der möglichen therapeutischen Schwierigkeiten, die bei unseren Patienten durch den Verzicht auf das wirksamste und am besten steuerbare Antikoagulanz im Falle einer vitalen Indikation auftreten könnten und aufgrund der Literatur, wo in einem Fall die Umstellung auf ein Heparin-Analog bei einer Heparin-sensibilisierten Patientin mit Erfolg angewendet wurde (25), führten wir eine ausgedehnte allergologische Diagnostik durch. Diese umfaßte auch die neuesten niedermolekularen Heparinpräparate. Wir konnten u. E. eine allergische Reaktion auf das Heparinmolekül selbst nachweisen und damit die Angaben in der Literatur bestätigen (11, 12, 25). Wir konnten weiterhin die 1984 publizierte Beobachtung bestätigen, daß Heparin-Analoga in den Fällen einer

gesicherten allergischen Reaktion gegen das Heparin-Makromolekül selbst eine sichere therapeutische Alternative in der Prophylaxe thromboembolischer Erkrankungen darstellen (25).

Der positive Ausfall der intrakutanen bzw. subkutanen Tests auf niedermolekulare Präparate, auch bei denen unter unseren Patienten, die nicht mit diesen Heparinen behandelt wurden, bestätigt nicht das Konzept, daß niedermolekulare Heparine bei lokalen allergischen Reaktionen durch Standard-Heparine alternativ therapeutisch eingesetzt werden können.

Wir sind der Auffassung, daß die allergologische Testung beim Vorliegen induzierter Hautreaktionen ohne Nekrosenbildung an den subkutanen Injektionsstellen von Heparinlösungen die Unverträglichkeit gegen diese Präparate in jedem unserer Fälle bestätigt. Nach unseren Erfahrungen sind Hauttestungen die am besten geeigneten Methoden zum Nachweis dieser Sensibilisierungen.

Die Kontrolle der Teststellen sollte bis mindestens 72 h nach der Testung erfolgen, um eine positive Spätreaktion im Intrakutan- bzw. Subkutantest nicht zu übersehen.

Durch den Nachweis der Verträglichkeit von Heparinoiden mittels Provokationstestung und deren erfolgreiche therapeutische Anwendung in einem Fall erscheinen diese Präparate bei Heparin-sensibilisierten Patienten neben den oralen Antikoagulanzen als sichere therapeutische Alternative.

Unklar bleibt, inwiefern bei einer gesicherten allergischen Reaktion gegen das Heparin selbst intravenöse Injektionen von Heparinlösungen bei vitaler Indikation vertragen werden und inwieweit eine evtl. Soforttypreaktion oder eine kombinierte Reaktion vom Sofort- und Spättyp für die Komplikation verantwortlich ist.

Literatur

1. Blanke H., M. Lesche und B. E. Strauer (1987): Heparin-induzierte Thrombopenie. Dtsch. med. Wschr. 112: 96–99.
2. Cordoliani, F., P. Salag, J. C. Gutillaume, J. C. Roujeau, J. Wechsler, T. Clerici et R. Touraine (1987): Nécroses cutanées étendues induites par la Fraxiparine. Ann. Dermatol. Vénéréol. 114: 1366–1368.
3. Dux, S., S. Pitlik, G. Perry and J. B. Rosenfeld (1981): Hypersensitivity reaction to chlorbutol-preserved heparin. Lancet I: 149.
4. Guillet, G., P. Plantin et P. Delaire (1988): Placards inflammatoires aux points d'injections d'héparine calcique témoignant d'un eczéma à l'héparine. Presse Méd. 17: 1154.
5. Hall, J. C., D. McConahy and D. Gibson (1980): Heparin necrosis. An anticoagulant syndrome. J. Amer. med. Ass. 244: 1831–1832.
6. Jaenecke, J. (1982): Antikoagulantien- und Fibrinolyse-therapie. 3. Aufl., S. 17–18, Stuttgart–New York, Georg Thieme Verlag.
7. Kearsley, J. H., R. W. Jeremy and A. S. Coates (1982): Leucocytoclastic vasculitis and skin necrosis following subcutaneous heparin calcium. Aust. N. Z. J. Med. 12: 288–289.
8. Kelly, R. A., J. A. Gelfand and S. H. Pincus (1981): Cutaneous necrosis caused by systemically administered heparin. J. Amer. med. Ass. 246: 1582–1583.
9. Korstanje, M. J., P. J. M. J. Bessems, E. Hardy and W. J. B. M. van de Staak (1989): Delayed-Type Hypersensitivity Reaction to Heparin. Contact Dermatitis 20: 383–384.
10. Levine, E. L., J. E. Bernstein, K. Soltani, M. M. Medenica, Ch. W. Yung (1983): Heparin-induced cutaneous necrosis related to injection sites. A sign of potentially lethal complications. Arch. Dermatol. 119: 400–403.
11. Mayou, S. C., S. E. Kelly and D. H. McGibson (1987): Local cutaneous sensitivity to subcutaneous heparin. Br. J. Dermatol. 117: 664.

12. Meissner, K. und K. H. Schulz (1986): Kutane Allergie auf Heparin. *Allergologie* 9: 295–298.
13. O'Toole, R. (1973): Heparin: adverse reaction. *Ann. Intern. Med.* 79: 759.
14. Patrizi, A., V. di Lernia and P. Patrone (1989): Generalized reaction to subcutaneous heparin. *Contact Dermatitis* 21: 309–310.
15. Ranft, R. und A. Kloess (1979): Vasculitis allergica nach perkutaner und subkutaner Heparinapplikation bei Polycythemia vera. *Med. Welt* 30: 1489–1491.
16. Rasche, H. (1988): Niedermolekulare Heparine. Aktueller Stand und Zukunftsperspektiven. *Dt. Ärztebl.* 85: 1007–1012.
17. Rongioletti, F., S. Pisani, M. Ciaccio and A. Rebora (1989): Skin necrosis due to intravenous heparin. *Dermatologica* 178: 47–50.
18. Shelley, W. B. and J. J. Sayen (1982): Heparin necrosis: an anticoagulant-induced cutaneous infarct. *J. Am. Acad. Dermatol.* 7: 674–677.
19. Tosti, A., M. P. de Padova, A. Patrizi, G. Minghetti and S. Veronesi (1985): Unusual reaction to subcutaneous heparin. *Contact Dermatitis* 13: 190.
20. Tuneu, A., A. Moreno and J. M. de Moragas (1985): Cutaneous reactions secondary to heparin injections. *J. Am. Acad. Dermatol.* 12: 1072–1077.
21. Ulrick, P. J. and A. Manoharan (1984): Heparin-induced skin reactions. *Med. J. Aust.* 140: 287–289.
22. White, P. W., J. R. Sadd and R. E. Nensel (1979): Thrombotic complications of heparin therapy including six cases of heparin-induced skin necrosis. *Ann. Surg.* 190: 595–608.
23. Wolf, H., H. Nowack and G. Wick (1983): Detection of antibodies interacting with glycosaminoglycan polysulfate in patients treated with heparin or other polysulfated glycosaminoglycans. *Int. Archs. Allergy appl. Immun.* 70: 157–163.
24. Young, E. (1988): Allergy to subcutaneous heparin. *Contact Dermatitis* 19: 153.
25. Zimmermann, R., J. Harenberg, E. Weber, J. X. DeVries, W. Jarass und W. Schmidt (1984): Behandlung bei Heparin-induzierter kutaner Reaktion mit einem niedermolekularen Heparin-Analog. *Dtsch. med. Wschr.* 109: 1326–1328.

Anschrift:
Dr. med. P. Koch,
Universitäts-Hautklinik,
D-6650 Homburg (Saar).