

Bezeichnung

Heparininduzierte Thrombozytopenie

Synonym

Keines

Handelsname

Keiner

Pathophysiologie

Die heparininduzierte Thrombozytopenie vom Typ II (**HIT II**) ist eine schwerwiegende und lebensbedrohliche Nebenwirkung einer Heparintherapie. Sie tritt bei niedermolekularem Heparin selten (< 0,1 %) und bei unfraktioniertem Heparin häufig (bis zu 5 %) (Literatur 1) auf.

Die HIT II ist ein immunologisch vermitteltes Syndrom. Heparin bildet mit dem Plättchenfaktor 4 (PF4) einen Komplex, gegen den ein Teil der Patienten IgG Antikörper entwickelt, die an den Heparin-PF 4- Komplex binden. Komplexe aus Heparin, PF4 und IgG binden an Fc-Rezeptoren der Thrombozyten und führen damit zu deren Aktivierung und zur Freisetzung von prokoagulatorischen Faktoren.

Charakteristisch für die HIT II ist eine Thrombozytopenie, die isoliert oder im Zusammenspiel mit thrombotischem Geschehen auftreten kann. Die Thrombozytopenie wird im Regelfall zwischen dem 5. und 14. Tag einer Heparinisierung beobachtet. Diese Latenzzeit ist durch die zugrunde liegenden immunologischen Prozesse bedingt. Eine Thrombozytopenie kann aber auch früher eintreten, wenn der Patient innerhalb der letzten drei Monate Heparin erhalten hat. Fallen die Thrombozytenzahlen > 50 % gegenüber dem Vorwert ab, so sollte nach Ausschluss anderer Ursachen zunächst die Verdachtsdiagnose HIT II gestellt werden. Dies gilt selbst dann, wenn die Thrombozytenzahlen noch > 150 x 10⁹/l liegen sollten. Auch Unverträglichkeitsreaktionen (Hypotonie, akute neurologische Defizite) gegenüber Heparin und Hautläsionen (Entzündungsreaktionen, Nekrosen) an der Infusionsstelle legen den Verdacht auf eine HIT II nahe. Hinter einem Heparin-Therapieversager, also einer neuen Thrombose unter Therapie mit Heparin, kann sich eine HIT II verbergen. Blutungskomplikationen sind selten, eher entwickeln Patienten neue thromboembolische Komplikationen, die in etwa 25 % der Fälle bereits vor dem Thrombozytenabfall auftreten.

Das Thromboserisiko beträgt bei Patienten mit HIT II bis zu 75 % (Literatur 1), die Mortalität bis zu 20 %. Werden keine geeigneten alternativen Gerinnungshemmer eingesetzt, besteht bereits innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beendigung der Heparinisierung ein Risiko von ca. 6 %, eine Thromboembolie zu entwickeln. Daher sollte bei Verdacht auf HIT II mit dem Einsatz eines alternativen Gerinnungshemmers nicht bis zu einer Bestätigung der Verdachtsdiagnose durch Labortests (z.B. ELISA, HIPA, SRA) gewartet, sondern unverzüglich die Gerinnungshemmung mit einem alternativen Antikoagulans fortgesetzt werden. Selbst bei negativem Testergebnis sollte wegen der eingeschränkten Sensitivität und Spezifität der Labortests das weitere therapeutische Vorgehen auch vom klinischen Bild des Patienten abhängig gemacht werden. Kommt es unter Verwendung eines alternativen Antikoagulans zu einem raschen Thrombozytenanstieg, so spricht dies für eine HIT II. Letztlich wird die Diagnose HIT II klinisch gestellt. Die folgenden klinischen Kriterien müssen zur Diagnose einer HIT Typ-II erfüllt sein:

- Thrombozytenabfall um mindestens 50% (bezogen auf den Ausgangswert vor Heparinabgabe) unter laufender Heparintherapie zwischen Tag 5 und Tag 28, bzw. bei Reexposition innerhalb der letzten 3 Monate zwischen Tag 1 und Tag 28.
- Ausschluss einer anderen Ursache für die Thrombozytopenie
- Wiederanstieg der Thrombozytenzahl nach Absetzen der Heparintherapie.

Nur bei Vorliegen aller 3 Kriterien ist die Diagnose einer HIT-II gerechtfertigt.. Es ist dann verpflichtend eine Meldung über eine unerwünschte [Arzneimittelwirkung an die AMK der deutschen Ärzteschaft](#) abzugeben.

Der von der ZEKCh benutzte Assay weist PF4-IgG-Antikörper nach. Diese können auch isoliert vorliegen und nicht an Komplex aus PF4-Heparin binden.

Reine PF4-Antikörper, ohne Bindung an Heparin, sind von ungeklärter Relevanz

Indikation

Abklärung bei Verdacht auf HIT

Bitte beachten Sie unseren Hinweis zum Scoring der HIT-Wahrscheinlichkeit

Präanalytik

Probentransport und Abnahme:

Siehe hierzu die [Informationen](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie. Die Proben müssen werktags **bis 10 Uhr** im Labor (OE) sein, später eintreffende Proben können erst am nächsten Werktag bestimmt werden.

Bitte beachten Sie unseren Hinweis zum [Scoring der HIT-Wahrscheinlichkeit](#)

Schwache Titer oder Antikörper geringer Avidität werden u. U. nicht erfasst und können zu falsch negativen Ergebnissen führen.

Die in diesem Test verwendeten PF4-PVS (Polyvinyl-Sulfonat) Komplexe können leicht von den natürlichen PF4-Heparin Komplexen abweichen. Deshalb ist es möglich, dass einige Antikörper mit PVS Komplexen reagieren, nicht aber mit Heparin-Komplexen und umgekehrt (falsch positive und negative Ergebnisse).

Obwohl ein positives Ergebnis mit diesem Test das Vorhandensein von heparininduzierten Antikörpern bestätigt, reicht der alleinige Nachweis von Antikörpern jedoch nicht als Bestätigung für die Diagnose einer HIT Typ II aus, sondern muss im klinischen Kontext (Thrombopenie unter Heparintherapie) interpretiert werden.

Einheit

Ab dem 29.11.2017:
U/ml

Bis zum 28.11.2017:
Qualitativ
OD (optische Dichte).

Probenmaterial

Im Serum, entnommen mit Standard-Probenentnahmeröhrchen:



Referenzbereiche

Ab dem 29.11.2017:
< 1 U/ml

Bis zum 28.11.2017:

In Abhängigkeit von der gemessenen optischen Dichte sind die Ergebnisse wie folgt zu bewerten:

HIT2 : Positiv OD-Werte der Probe: **> 0,50 OD**

HIT2 : Schwach Positiv OD-Werte der Probe: **> 0,30 - <0,50 OD**

HIT2 : Negativ OD-Werte der Probe: **≤ 0,300 OD**

Quelle: Haemochrom ELISA HIA IgG Packungsbeilage Version 20/03/2007

Nur ein negativer HIT-Test ist beweisend; mit wachsender OD steigt allerdings die Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen einer HIT-II:

OD	Wahrscheinlichkeit eines positiven Serotinfreisetzung Assay (SRA=>50%)
0,0 - 0,399	<<1%
0,4 - 0,999	5%
1,0 - 1,399	20%
1,4 - 1,999	50%
>2,00	90%

Nach: Warkentin T.E, Cook R.J; J.Lab.Med 2011; 35(1); :45-654.

Methode/Meßverfahren/Gerät

Seit dem 28.11.2017

HIT-IgG der Firma Werfen/IL (CLIA) auf dem Gerät Acustar der Firma Werfen/IL.

Bis zum 27.11.2017

ELISA HIA IgG der Fa.Haemochrom Diagnostica GmbH

Gerät Apollo LB911

Analysenfrequenz

Montag bis Freitag, die Probe muss bis spätestens **10 Uhr im Labor sein**.

Literatur/Quelle der Referenzbereiche

1. Greinacher A and Lubenow N. Heparin-Induced Thrombocytopenia. Orphanet Encyclopedia. December 2003. <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-HIT.pdf>
2. DIN 58910
3. L.Thomas, Labor und Diagnose, 6. Auflage, 2005

HIT-Score

Scoringssystem vor Durchführung einer HIT-Diagnostik.

Abschätzen der HIT-Wahrscheinlichkeit

Es wird zur Festlegung der HIT-Wahrscheinlichkeit ein durch eine Reihe von Studien evaluierter Punkte-Score vorgeschlagen, der die genannten Aspekte berücksichtigt:

Score-Blatt als PDF-Datei zum Ausdrucken und Ausfüllen

		Wahrscheinlichkeitskriterien:		
Der HIT-Verdacht beruht auf folgenden Kriterien:	Score:	2	1	0
Thrombozytopenie:		Niedrigster Wert \geq 20G/l und $>$ 50% Abfall.	Niedrigster Wert 10-19 G/l oder 30-50% Abfall.	Niedrigster Wert $<$ 10 G/l oder $<$ 30% Abfall.
Tag des Auftretens des Thrombozytenabfalls:		Tag 5-10 oder \leq Tag 1 bei früherer Heparintherapie (innerhalb der letzten 30 Tage).	Unbekannt, aber könnte zur HIT passen, bzw. $>$ Tag 10 bzw. \leq Tag 1 bei früherer Heparintherapie (innerhalb der letzten 30 bis 90 Tage).	$<$ Tag 4 (keine frühere Heparintherapie).
Thrombose oder andere Komplikationen:		Gesicherte neue Thrombose, Hautnekrosen, anaphylaktische Reaktion (anaph. Reaktion nach Heparinbolus).	Fortschreitende oder rezidivierende Thrombose, Verdacht auf Thrombose (noch nicht bestätigt) oder nicht nekrotisierende Hautläsionen.	Keine Komplikationen.
Andere Gründe für einen Thrombozytenabfall:		Keine.	Denkbar.	Definitiv.
Gesamt-Score:				

Abb.: von der Homepage Universität Greifswald, Institut für Transfusionsmedizin (weitere Informationen unter: <http://www.medizin.uni-greifswald.de/transfus/index.html>)

In Abhängigkeit vom Punktwert wird folgendes, durch Studien validiertes, Vorgehen zu empfehlen:

0-3 Punkte:

keine HIT-Labordiagnostik, weiterhin Thrombozytenkontrollen und Abklärung anderer Ursachen.

4-5 Punkte:

HIT mässig wahrscheinlich. HIT-Labordiagnostik.

6-8 Punkte:

Hit wahrscheinlich. HIT-Labordiagnostik.

Anleitung zur Verwendung des Scoring-System für die HIT

Allgemeines:

Das Scoring-System basiert auf den 4 wichtigsten klinischen Kriterien der HIT. Jedes einzelne dieser Kriterien kann mit 0, 1 oder 2 Punkten bewertet werden. Wobei 2 Punkte deutlich mit einer HIT vereinbar sind und 0 Punkte sehr unwahrscheinlich für eine HIT sind. Dieser Score ist immer eine Momentaufnahme und kann sich im Verlauf des Krankheitsbildes des Patienten ändern, wenn sich weitere klinische Aspekte ergeben, wie z.B. eine positive Blutkultur oder eine neue thromboembolische Komplikation. Der Score hat einen hohen negativ prädiktiven Wert, d.h. Patienten mit einem niedrigen Score (0-3 Punkte) haben eine Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein von signifikanten HIT-

Antikörpern von < 2%.

Thrombozytopenie:

Ein Thrombozytenabfall um mehr als 50%, aber nicht unter 20.000/ μ l ist die häufigste Manifestation der HIT. Hierbei ist es wichtig, nicht den Ausgangswert des Patienten vor der Heparintherapie sondern den höchsten Thrombozytenwert vor dem Abfall der Thrombozytenwerte zu bewerten. Dies ist insbesondere bei operierten Patienten wichtig, bei denen postoperativ normalerweise die Thrombozytenwerte stark ansteigen. Ein Thrombozytenabfall von 30-50% zählt 1 Punkt und einer unter 30% zählt 0 Punkte. Sehr schwere Thrombozytopenien (< 20.000) sind normalerweise nicht durch der HIT, sondern durch andere Ursachen bedingt. Deswegen zählt ein Thrombozytenabfall auf Werte zwischen 10-20.000 1 Punkt und einer unter 10.000/ μ l 0 Punkte. Wenn der Thrombozytenabfall direkt nach einem chirurgischen Eingriff auftritt, sollten diese mit max. 1 Punkt bewertet werden, da chirurgische Eingriffe per se einen Thrombozytenabfall induzieren können.

Das zeitliche Auftreten von Thrombozytopenie, Thrombose oder anderen Komplikationen der HIT:

Die HIT tritt typischerweise zwischen dem 5 und 10 Tag nach Beginn der Heparintherapie auf. Wenn ein Patient von niedermolekularem Heparin auf unfraktioniertes Heparin umgesetzt wird, sollte der Beginn der Gabe des unfraktionierten Heparins als Tag 0 angesehen werden. Patienten, bei denen noch HIT-Antikörper zirkulieren, können nach Beginn der Heparinabgabe sofort mit einem Thrombozytenabfall reagieren. Dieses tritt typischerweise auf, wenn der Patient innerhalb der letzten 30 Tage Heparin bekommen hat. Seltener, wenn der Patient innerhalb der letzten 30 bis 100 Tage Heparin erhalten hat. Dementsprechend werden diese mit 2 oder 1 Punkt bewertet. Es ist wichtig, zu berücksichtigen, dass der Zeitverlauf den Beginn des Thrombozytenabfalls angibt und nicht erst ab dem Erreichen eines Thrombozytenwertes, z.B. <100.000/ μ l. Dies ist besonders wichtig bei der Beurteilung von langsam abfallenden Thrombozytenwerten über mehrere Tage zu. Diese sind meist nicht durch eine HIT bedingt. Thrombosen: Venöse oder arterielle Thrombosen, die während oder kurz nach der Heparinabgabe auftreten, sollten die Verdachtsdiagnose HIT auslösen. Venöse Thrombosen sind häufiger als arterielle Thrombosen. Thromboembolische Komplikationen bei der HIT treten nach Häufigkeit geordnet auf: Proximale tiefe Beinvenenthrombose, distale Beinvenenthrombose, Lungenembolie, Armvenenthrombose, arterielle Extremitätenthrombose, Schlaganfall, Myokardinfarkt, Mesenterialarterienthrombose, Nierenarterienthrombose, Nebennierenrindenthrombose mit sekundärer Einblutung, akute systemische Reaktionen nach Heparin-Bolus (Fieber, Schüttelfrost, Dyspnoe oder Tachypnoe, Hypertension, Brustschmerzen, Tachykardie, akute Kopfschmerzen, transiente ischämische Attacke; Heparin-induzierte Hautnekrosen (alle oben genannten Symptome sollten mit 2 Punkten bewertet werden). 1 Punkt sollte erhalten: Zunehmende oder rezidivierende tiefe Beinvenenthrombose im gleichen Gefäßgebiet, rezidivierende Lungenembolie bei einem Patienten der Heparin zur Behandlung der Lungenembolie erhält, asymptomatische Armvenenthrombose, erythematöse (nicht nekrotische) Hautläsionen und nicht objektiv gesicherte Thrombosen.

Andere Ursachen für eine Thrombozytopenie:

Dies ist das subjektivste Kriterium des Scores. Häufige andere Ursachen sind eine perioperative Thrombozytopenie bei großen orthopädischen und herzchirurgischen Eingriffen, eine Bakteriämie und Sepsis, und Zytostatikatherapie. Weitere Ursachen für Thrombozytopenien sind ein Thrombozytenabfall bei beatmeten Patienten, die disseminierte intravasale Koagulopathie, eine ausgeprägte Lungenembolie und eine die thrombolytische Therapie. Liegen diese Erkrankungen vor, liegen andere Ursachen für die Thrombozytopenie vor und es sollte max. 1 Punkt gegeben werden.