



## Heparin-induzierte Thrombopenie

V. Frossard, P.-Y. Lovey, R. Zenhäusern, M. Stalder, Zentralinstitut der Walliser Spitäler, Sitten

### Pathophysiologie

Die Heparin-induzierte Thrombopenie (HIT) wird durch das Auftreten von Antikörpern gegen einen Komplex Plättchenfaktor 4-Heparin hervorgerufen. Dieser Komplex wird durch die Freisetzung von Plättchenfaktor 4 (PF4), ausgelöst durch Entzündungszustände oder Thrombozytenaktivierungsphänomene begünstigt, zu denen es in verschiedenen medizinischen und chirurgischen Situationen kommen kann. Diese Komplexe haben eine antigene Wirkung und induzieren die Synthese von Antikörpern. Diese Antikörper sind an der Bildung von Immunkomplexen beteiligt und ziehen eine direkte Thrombozytenaggregation nach sich, deren Wirkung prothrombotisch ist. Ausserdem führt das Vorliegen von Komplexen auf den Endotheloberflächen zu einer Expression von Gewebefaktor, der die Gerinnung aktiviert. Diese Zellaktivierung kann zu einer wahren generalisierten Gerinnung führen, die für Thrombosen und die beobachtete Thrombopenie verantwortlich ist.

Die HIT tritt in über 80 % der Fälle zwischen dem 5. und 15. Tag auf, in Ausnahmefällen auch nach der 3. Behandlungswoche. Bei einer vorbestehenden Sensibilisierung durch eine frühere Heparintherapie kann die Zeit bis zur Manifestation weniger als 24 Stunden dauern.

### Inzidenz und klinische Manifestationen der HIT

Eine HIT tritt bei 0,2 bis 5 % der Behandlungen mit unfraktioniertem Heparin und 0,1 bis 0,2 % der Behandlungen mit niedermolekularem Heparin auf. Die HIT wird häufiger bei chirurgischen als bei medizinischen Patienten angetroffen. Bei der Interpretation der diagnostischen Tests muss man zwischen dem Vorliegen von Antikörpern und dem klinisch-pathologischen Syndrom, das die HIT darstellt, unterscheiden. Bei 50 % der Patienten, die sich einer Herzoperation unter Behandlung mit unfraktioniertem Heparin unterzogen haben, kommt es zur Bildung von Antikörpern, aber nur 1 % weist ein klinisches Bild einer HIT auf. Bei den Patienten mit orthopädischer Chirurgie, die mit unfraktioniertem Heparin behandelt werden, kommt es bei 14,1 % der Patienten zu Antikörpern, während 4,9 % ein klinisches Bild einer HIT aufweisen.

Die HIT kann asymptomatisch sein und nach dem Auftreten einer Thrombopenie entdeckt werden. Trotz einer schweren Thrombopenie, sind Blutungskomplikationen selten. Die häufigsten Manifestationen sind Venenthrombosen (in 50 % der Fälle), seltener arterielle Thrombosen. Ihr Auftreten ist paradox und die Lokalisierung häufig ungewöhnlich und multifokal. Es kann auch zu Hautläsionen an den Punktionsstellen kommen, erythematösen Plaques oder nekrotischen Läsionen, anaphylaktischen Reaktionen, Gangränen venösen Ursprungs in den Extremitäten, die durch einen raschen Übergang zur oralen Antikoagulation ausgelöst werden, oder auch zur Verbrauchskoagulopathie. Thrombosen treten in 50 % der Fälle nach der Diagnose einer HIT auf, was die erhöhte Gerinnbarkeit und die Bedeutung einer Ersatzantikoagulationstherapie unterstreicht.

### Diagnose

Die Diagnose beruht auf der klinisch-pathologischen und der laborchemischen Beurteilung.

#### Klinisch-pathologische Diagnose

Die Wahrscheinlichkeit, dass eine HIT ursächlich verantwortlich ist, muss unbedingt geprüft werden. Dabei ist die Zeit der Heparinexposition, eine eventuelle vorbestehende Sensibilisierung gegenüber Heparin, Zeitraum und Umfang des Abfalls der Thrombozytenzahl, das Vorliegen einer Thrombose oder das Vorliegen anderer möglicher Ursachen für eine Thrombopenie zu berücksichtigen. Warkentin hat ein Score-System (4 T) zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit einer HIT vor dem Test vorgeschlagen (siehe Tabelle).

#### Laborchemische Diagnose

Es gibt zwei Arten von Tests:

**Funktionstests**, die auf dem Nachweis einer Thrombozytenaggregation basieren oder auf dem Serotoninfreisetzungstest mit radioaktiv markiertem Jod, der als Referenztest angesehen, aber nur in spezialisierten Zentren durchgeführt wird.

**Immunologische Tests** mittels ELISA, die das Vorliegen von

Antikörpern gegen PF4/Heparin nachweisen, mit einer Empfindlichkeit von 80-90% und einer geringeren Spezifität, die von der Art des Patienten abhängt. Die Spezifität kann ausserdem abnehmen, wenn im Test auch Subtypen von Immunglobulinen mit geringerer klinischer Bedeutung als die IgG nachgewiesen werden.

Im ZIWS haben wir einen Screeningtest auf Gelbasis (ID-PaGIA Heparin/PF4 Antibody Test), mit dem sich rasch ein Ergebnis erzielen lässt. Die Untersuchung wird parallel zu einem spezifischen ELISA-Test (Zymutest) im Hämostase-Labor der HUG durchgeführt.

	2	1	0
Thrombocytopenia	>50% Platelet fall to nadir $\geq$ 20	30-50% Platelet fall, or nadir 10-19	<30% Platelet fall, or nadir <10
Timing* of onset of platelet fall (or other sequelae of HIT)	Days 5-10, or $\leq$ day 1 with recent heparin (past 30 days)	>Day 10 or timing unclear; or <day 1 with recent heparin (past 31-100 days)	<Day 4 (no recent heparin)
Thrombosis or other sequelae	Proven new thrombosis; skin necrosis; or acute systemic reaction after intravenous UFH bolus	Progressive or recurrent thrombosis; erythematous skin lesions; suspected thrombosis (not proven)	None
Other cause(s) of platelet fall	None evident	Possible	Definite

Pretest probability score: 6-8 indicates high; 4-5, intermediate; and 0-3, low.  
\*First day of immunizing heparin exposure considered day 0.

Tableau : Estimating the Pretest Probability of HIT: The "Four T's"

### Behandlung

Bei starkem klinischen Verdacht oder bestätigter Diagnose müssen unbedingt unfraktionierte und niedermolekulare Heparine sofort und vollständig abgesetzt werden. Dabei ist auch darauf zu achten, dass kein Heparin zum „Flushen“ von Kathetern verwendet wird. Ausserdem ist aufgrund des erheblichen Thromboserisikos die Indikation für eine Ersatzantikoagulation in diesem Zusammenhang zu prüfen (50%). Vitamin-K-Antagonisten sind dagegen zu vermeiden, da es hiermit 5 Tage dauert, bis eine wirksame Antikoagulation erreicht wird und ein vorübergehendes Risiko der erhöhten Gerinnbarkeit aufgrund der frühzeitigen Verminderung der gerinnungshemmenden Proteine C und S besteht. Die Wahl des alternativen Antikoagulans hängt von der klinischen Situation, dem Vorliegen einer Niereninsuffizienz, den verfügbaren Produkten und den verfügbaren Monitoring-Tests ab. Die derzeit verfügbaren Produkte sind Lepirudin, Danaparoid sowie Argatroban. Es liegen noch keine Studien zu Fondaparinux in dieser Indikation vor. Thrombozytentransfusionen sind im Prinzip kontraindiziert. Es ist wichtig, dass der Patient sorgfältig aufgeklärt wird und dass die Diagnose und die verwendete alternative Antikoagulation für eventuelle spätere Implikationen deutlich im Krankendossier und im Entlassungsbrief erwähnt werden.

### Material und Tarif

Anti-PF4-Heparin : ELISA-Test (Zymutest): Monovette für Gerinnung 9NC, 3 ml (grün)

LA Position: 8043.00, 300 Punkte

Anti-PF4-Heparin :Gel-Test (ID-PaGIA Heparin/PF4 Antibody Test): Monovette Serum Gel S, 4,9 ml (braun), Position LA: 8554.00, 60 Punkte

### Literatur

[1] JG Kelton. The pathophysiology of heparin-induced thrombocytopenia. Chest 2005;127:9S-20S

[2] TE Warkentin. New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. Chest 2005;127:35S-45S

[3] TE Warkentin and A Greinacher. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment and prevention: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004;126:401S-428S

### Ansprechpartner

Dr. Michèle Stalder  
Dr. Pierre-Yves Lovey  
Dr. Valérie Frossard  
Dr. Reinhard Zenhäusern

michele.stalder@ichv.ch  
pyves.lovey@ichv.ch  
valerie.frossard@ichv.ch  
reinhard.zenhausern@ichv.ch