

Verdacht auf heparininduzierte Thrombozytopenie

Nachweis von PF4/Heparin-Antikörpern

Noémie Parejas^a, dipl. Ärztin; Prof. Dr. med. Lorenzo Alberio^{b,c}; Dr. med. Vanessa Kraege^a

^a Service de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne; ^b Service et Laboratoire central d'hématologie, CHUV, Lausanne;

^c Faculté de Biologie et Médecine, Université de Lausanne (UNIL), Lausanne

Fallbeschreibung

Eine 66-jährige Patientin wird nach der Implantation einer Totalendoprothese an der rechten Hüfte hospitalisiert. Der intraoperative Blutverlust wird auf 500 ml geschätzt. Sechs Tage nach dem Eingriff weist sie eine schmerzhafte Schwellung an der rechten Wade auf. Die Dopplersonographie bestätigt eine tiefe Venenthrombose trotz der prophylaktischen Behandlung mit Enoxaparin. Das kleine Blutbild ist normal, abgesehen von einer Thrombozytopenie mit 55 G/l (289 G/l vor der Operation). Sie vermuten eine heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT).

Frage: Was ist der nächste Schritt nach dem sofortigen Absetzen von Enoxaparin?

- a) Berechnung des 4T-Scores
- b) Bestimmung der PF4/H-Antikörper (Plättchenfaktor 4/Heparin)
- c) Einleitung einer Behandlung mit Acenocoumarol
- d) Bestimmung der Anti-Xa-Aktivität

Antwort:

Die richtige Antwort ist a.

Diskussion

Die HIT ist eine seltene Immunreaktion, bei der Antikörper gegen den Komplex aus dem Plättchenfaktor 4 und Heparin (PF4/H) gebildet werden. Man spricht von einer HIT, sobald die Thrombozytenzahl innert 5–14 Tagen nach Beginn der Behandlung um >50% gegenüber dem Ausgangswert absinkt. Die HIT geht mit einem erhöhten Thromboserisiko einher.

Der PF4 ist ein Protein, das in den Alpha-Granula der Thrombozyten gespeichert ist. Seine Freisetzung im Zuge der Thrombozytenaktivierung hat mehrere Effekte: (1.) Hemmung endogener Heparinoide und somit gerinnungsfördernde Wirkung durch Begrenzung der Antithrombin-Aktivierung, (2.) Chemotaxis von Neutrophilen und Fibroblasten und (3.) hohe, ladungsabhängige Affinität zu Heparin, mit dem es einen zirkulierenden, immunogenen Komplex (PF4/H) bildet.

Bisweilen erkennen B- und T-Lymphozyten diesen Komplex als Antigen, wodurch es zur Bildung von Antikörpern (vor allem von IgG) kommt. Der gebildete Komplex bindet über die konstante Region (Fc) der PF4/H-Antikörper an den Fcγ-Rezeptor IIa auf der Oberfläche der Thrombozyten und löst die Thrombozytenaktivierung aus. Die Thrombinproduktion wird stimuliert und die Bildung von – oftmals venösen, manchmal auch arteriellen – Thrombosen gefördert. Auch wenn vorgängig keine Heparinexposition vorliegt, kommen PF4/H-Antikörper bei 0,3–0,5% der Bevölkerung natürlich vor. Ihre Bildung könnte mit einer früheren Exposition von PF4 gegenüber der Zellwand bestimmter grampositiver Bakterien oder mit einer Störung der angeborenen Immunantwort in Verbindung stehen [1].

Diese Antikörper werden nach einer Heparinexposition verhältnismässig häufig gebildet: Sie treten bei 8–17% der mit unfractioniertem Heparin behandelten Patientinnen und Patienten auf und nach einer Herzoperation in bis zu 50% der Fälle. Allerdings entwickeln nur einige seropositive Personen eine HIT, möglicherweise aufgrund genetischer Variabilität, besonders im Hinblick auf die Expression des Fcγ-Rezeptors IIa und die PF4/H-Antikörper [1].

Die HIT tritt häufiger im Rahmen einer Behandlung mit unfractioniertem Heparin auf sowie bei einer Antikoagulation aufgrund chirurgischer, vaskulärer oder entzündlicher Indikationen (gegenüber medizinischen, obstetrischen und pädiatrischen Anwendungen). Kleinere Risikofaktoren sind das weibliche Geschlecht, die intravenöse Verabreichung und bovine Heparine [2].

Bei Verdacht auf eine HIT beruht die Diagnose vor allem auf dem 4T-Score [3]. Der 2006 von Warkentin et al. entwickelte Score umfasst vier Variablen: Ausmass der Thrombozytopenie, Zeitverlauf der Komplikationen, thromboembolische Ereignisse sowie Möglichkeit anderer Ursachen der Thrombozytopenie. Jede Variable wird mit 0 bis 2 Punkten bewertet, wodurch die Wahrscheinlichkeit einer HIT mit gering, mittel oder hoch angegeben werden kann (Tab. 1). Die Einschätzung der



Noémie Parejas

Tabelle 1: 4T-Score: Stratifizierung der Wahrscheinlichkeit einer heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) (angepasst nach [3]).

Kategorie	2 Punkte	1 Punkt	0 Punkte
Thrombozytopenie	Abfall >50% und niedrigster Wert ≥ 20 G/l	Abfall 30–50% oder niedrigster Wert 10–19 G/l	Abfall <30% oder niedrigster Wert <10 G/l
Zeitverlauf des Abfalls der Thrombozytenzahl	Zwischen Tag 5 und Tag 10 oder an Tag <1 nach vorgängiger Heparinexposition (in den letzten 30 Tagen)	Nach Tag 10, unklarer Zeitverlauf oder an Tag <1 nach vorgängiger Heparinexposition (in den letzten 30 bis 100 Tagen)	Tag <4 ohne vorgängige Heparinexposition
Thromboembolische Ereignisse	Neue bestätigte Thrombose, Hautnekrose oder systemische Akutreaktion auf Heparinbolus	Wiederkehrende, zunehmende oder vermutete Thrombose. Hautrötung an Injektionsstelle	Keine
Möglichkeit anderer Ursachen der Thrombozytopenie	Keine	Möglich	Gesichert

0–3 Punkte: geringe HIT-Wahrscheinlichkeit (<1%)

4–5 Punkte: mittlere HIT-Wahrscheinlichkeit (Risiko rund 10%)

6–8 Punkte: hohe HIT-Wahrscheinlichkeit (Risiko rund 50%)

vier Variablen ist nicht immer einfach: Wir empfehlen, eine offizielle hämatologische Stellungnahme einzuholen.

Bei geringer Wahrscheinlichkeit (Score ≤ 3) wird der negative Vorhersagewert auf rund 1% geschätzt, wodurch sich eine HIT beinahe ausschliessen lässt (vor allem bei einem Score <3; bei einem Score von 3 wurde in mehreren Studien eine HIT dokumentiert). Weist der Score dagegen auf eine mittlere (4–5 Punkte) oder hohe Wahrscheinlichkeit hin (≥ 6 Punkte), sind weitere Untersuchungen nötig, um die Diagnose zu bestätigen oder zu entkräften.

Angesichts eines mittleren oder hohen 4T-Scores gelten die funktionellen Tests HIPA («heparin-induced platelet activation assay») und C-SRA («serotonin release assay») als Goldstandard zur Diagnosestellung [2].

Beim HIPA wird das Serum (oder Plasma) der Patientin / des Patienten mit gewaschenen Thrombozyten von vier gesunden Spendern und mit Heparin vermischt. Eine Thrombozytenaggregation weist auf die Präsenz pathogener PF4/H-Antikörper in der Patientenprobe hin. Die Sensitivität des Tests variiert je nach Detektionsmethode (optische Messung < radioaktivitätsbasierter Nachweis) zwischen 56 und 100%, Spezifität und positiver Vorhersagewert sind hoch (>95% bzw. 89–100%).

Beim C-SRA-Test werden verschiedene Heparinkonzentrationen mit dem Patientenserum und Thrombozyten eines Spenders gemischt, deren Granula zuvor mit radioaktivem C14-Serotonin markiert wurden. Enthält das Patientenserum Antikörper, werden die Thrombozyten aktiviert und setzen das markierte Serotonin frei. Der Test gilt als positiv, wenn mehr als 20% des Serotonins in Anwesenheit von geringen Heparinmengen freigesetzt werden und eine Dosisabhängigkeit gezeigt werden kann, indem die Thrombozyten-Serum-Mischung mit höheren Heparinkonzentrationen versetzt wird. Der C-SRA-Test verfügt über eine Sensitivität von 88–100% und eine Spezifität von 89–100%.

Allerdings schränken mehrere Faktoren die Anwendung funktioneller Tests ein: Nur bestimmte Laboratorien bieten diese speziellen Tests, deren Durchlaufzeit mehrere Tage beträgt, an. Sie sind keine Routinetests, da sie besonders aufgrund der Verwendung von Spenderthrombozyten, die zuvor geprüft werden müssen, kostspielig (rund 150 CHF plus Transportkosten) und technisch aufwendig sind. Die Diagnosestellung verzögert sich dadurch, weshalb alternative Methoden entwickelt wurden, die insbesondere auf der Detektion der PF4/H-Antikörper beruhen.

Die aktuellen Empfehlungen der «American Society of Hematology» schlagen die Anwendung des 4T-Scores in Kombination mit einem ELISA-Test zum Nachweis der PF4/H-Antikörper vor. Derzeit laufen mehrere Studien, durch die ein neuer Ansatz validiert werden soll: die Kombination des 4T-Scores mit quantitativen Schnell-Immunoassays (ausgedrückt als Wahrscheinlichkeitsverhältnis), wodurch eine Post-Test-Wahrscheinlichkeit bestimmt werden kann. Ist diese hoch respektive gering, lässt sich die HIT-Diagnose bestätigen beziehungsweise entkräften. Bei mittlerer Wahrscheinlichkeit ist hingegen ein funktioneller Test (HIPA oder SRA) nötig.

Am «Centre hospitalier universitaire vaudois» (CHUV) beruhen die diagnostischen Auswirkungen eines niedrigen (2–3), mittleren (4–5) oder hohen (6–8) 4T-Scores auf einem Bayesianischen Ansatz und erfordern die rasche und quantitative Messung der PF4/H-Antikörper [4]. Das CHUV arbeitet derzeit mit dem HemosIL® AcuStar HIT-IgG, einem automatisierten Immunoassay auf der Grundlage von Chemilumineszenz (CLIA). Der Test dauert rund 30 Minuten, detektiert PF4/H-Antikörper zwischen 0 und 128 U/ml und kostet rund 145 CHF (gemäss KLV¹).

Sobald eine HIT diagnostiziert wurde, ist die oberste Priorität, jegliche Heparinanwendung umgehend zu beenden (auch zur Katheterspülung). Eine alternative parenterale Antikoagulation muss rasch eingeleitet werden. In mehreren Studien wurden Danaparoid und

¹ KLV: Krankenpflege-Leistungsverordnung

Tabelle 2: Übersicht über die Wirkstoffe, die gegen heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) eingesetzt werden können.

Wirkstoff	Wirkmechanismus	Überwachung	Validiert
Argatroban (Argatra®)	Direkte Thrombininhibition	Anti-IIa-Aktivität (Konzentration)	Ja
Danaparoid (Orgaran®)	Direkte Thrombininhibition	Anti-Xa-Aktivität (Konzentration)	Ja
Fondaparinux (Arixtra®)	Aktivierung von Antithrombin	Anti-Xa-Aktivität (Konzentration)	Nein
Rivaroxaban (Xarelto®)	Direkte Inhibition von Faktor Xa	Anti-Xa-Aktivität (Konzentration)	Nein

Argatroban als Alternativen validiert [5] (Tab. 2). Die Entscheidung beruht auf deren Verfügbarkeit und den Begleitkrankheiten, besonders bei Nieren- oder Leberfunktionsstörungen. Den amerikanischen und britischen Empfehlungen zufolge muss die Antikoagulation bei einer HIT ohne Komplikation vier Wochen und bei thrombotischen Komplikationen mindestens drei Monate aufrechterhalten werden.

Fondaparinux wird ebenfalls immer häufiger eingesetzt, allerdings ausserhalb der zugelassenen Indikationen («off-label»). Einige Berichte weisen jedoch auf ein erhöhtes Blutungsrisiko hin, ausserdem wird aufgrund anderer Fallberichte vermutet, dass der Wirkstoff selbst eine HIT auslösen kann. Im Hinblick auf die direkten oralen Antikoagulanzen, und besonders Rivaroxaban, zeigen die ersten Studien eine gute Wirksamkeit und Sicherheit. Die Ergebnisse müssen aber noch durch umfassendere Studien bestätigt werden. In Extremfällen können eine Plasmapherese oder die Verabreichung von Immunglobulinen erwogen werden. Vitamin-K-Antagonisten sind in der Akutphase ausdrücklich kontraindiziert: Der transient prokoagulatorische Zustand durch die Hemmung von Protein C steigert das Risiko venöser Gangrän. Sie dürfen erst wieder verabreicht werden, nachdem sich die Thrombozytenzahl normalisiert hat, gemeinsam mit einem anderen Antikoagulans («bridging»).

Korrespondenz:
Noémie Parejas, dipl. Ärztin
Service de médecine interne
Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
noemie.parejas[at]chuv.ch

Hauptbotschaften

- Die Thrombozytenzahl aller Patientinnen und Patienten, die mit Heparin behandelt werden, muss überwacht werden, besonders zwischen Tag 5 und Tag 21 nach Behandlungsbeginn.
- Die Diagnose von heparininduzierter Thrombozytopenie (HIT) beruht auf klinischen und labormedizinischen Faktoren: Der erste Schritt ist die Ermittlung des 4T-Scores. Ist die Wahrscheinlichkeit nicht eindeutig niedrig, müssen die PF4/H-Antikörper durch Schnell-Immunoassays quantitativ bestimmt werden.
- Durch die Kombination der klinischen Wahrscheinlichkeit mit dem Vorhersagewert des quantitativen Ergebnisses des Immunoassays («likelihood ratio») kann eine HIT in den meisten Fällen ausgeschlossen oder diagnostiziert werden.

Thrombozytenkonzentrate werden ebenfalls nicht empfohlen, da sie das thrombotische Phänomen verstärken können.

Der Zeitpunkt der Heparinexposition sollte stets Gegenstand von Nachforschungen sein. Die prothrombotische Wirkung der PF4/H-Antikörper bleibt rund 50 Tage nach Ende der Exposition durch funktionelle Tests nachweisbar. Im Falle eines ambulanten thromboembolischen Ereignisses bei einer kürzlich hospitalisierten Person muss darum stets eingehend nach einer Heparinexposition gesucht werden. Ein plötzlicher Abfall der Thrombozytenzahl unmittelbar nach einer Heparinverabreichung muss ebenfalls dazu veranlassen, nach einer in jüngerer Vergangenheit erfolgten Immunisierung zu suchen, etwa bei einer Rehospitalisierung («delayed-onset HIT»).

Derzeit liegen keine Belege für ein allfälliges Immungedächtnis vor: Personen, die vorgängig an einer HIT litten, bei denen allerdings keine PF4/H-Antikörper mehr nachweisbar sind, weisen ein Serokonversionsrisiko auf, das wahrscheinlich dem von Personen gleicht, die de novo mit Heparin behandelt werden [1, 2]. Die aktuellen Leitlinien empfehlen indes im Falle von HIT in der Anamnese grosse Vorsicht: Ist eine Antikoagulation nötig, sollte ein Nicht-Heparin-Antikoagulans bevorzugt werden. Falls Heparin unbedingt erforderlich ist, zum Beispiel perioperativ bei Herzoperationen, kann es punktuell und unter sorgfältiger Überwachung der Thrombozytenzahl verwendet werden. Wenn allerdings im Serum oder Plasma weiterhin PF4/H-Antikörper nachweisbar sind, wird empfohlen, gleichzeitig einen aggregationshemmenden Wirkstoff zu verabreichen oder die Herzoperation mit einem Nicht-Heparin-Antikoagulans durchzuführen [1].

Verdankung

Prof. G. Waeber, Département de médecine interne, CHUV, für die Durchsicht des Artikels sowie M. F. Gomez.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- Arepalley GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2017;129(21):10.
- Cuker A, Arepalley GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2018;2(22):3360–92.
- Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, Warkentin TE. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2012;120(20):4160–7.
- Marchetti M, Barelli S, Zermatten MG, Monnin-Respen F, Matthey-Guirao E, Nicolas N, et al. Rapid and accurate Bayesian diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2020;135(14):1171–84.
- Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Asmis L, Casini A, Fontana P, Graf L, et al. Recommendations on the use of anticoagulants for the treatment of patients with heparin-induced thrombocytopenia in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20210.