

## **Heparin-induzierte Thrombozytopenie**

PRIV.-DOZ. DR. CHRISTOPH SUCKER, BERLIN

*Infolge einer Heparinapplikation kann es zu einer Thrombozytopenie kommen. Hierbei sind die asymptomatische Heparin-assoziierte Thrombozytopenie (HAT) und die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) voneinander zu unterscheiden, welche mit thrombotischen Ereignissen einhergeht und eine potenzielle letale Komplikation der Heparinbehandlung darstellt.*

### **Heparin-assoziierte Thrombozytopenie (HAT)**

Bei der Heparin-assoziierten Thrombozytopenie (HAT), früher als Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ 1 (HIT-1) bezeichnet, handelt es sich um eine nicht-immunologisch bedingte milde Thrombozytopenie, die in den ersten Tagen der Heparinbehandlung bei ca. 10 % der Patienten auftritt. Die Thrombozytenzahlen fallen hierbei in der Regel nicht unter 100.000/ $\mu$ l ab. Es treten keine Komplikationen auf, insbesondere keine Blutungsereignisse und keine thrombotischen Ereignisse. Eine therapeutische Intervention ist nicht erforderlich, die

Heparinisierung kann unverändert fortgeführt werden.

### **Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)**

Abzugrenzen von der Heparin-assoziierten Thrombozytopenie (HAT) ist die immunologisch bedingte Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT), früher als HIT Typ 2 bezeichnet. Es handelt sich um ein schwerwiegendes Krankheitsbild, welches durch das Auftreten einer Thrombozytopenie und durch Auftreten bzw. Verschlechterung bestehender thrombotischer Ereignisse gekennzeichnet ist. Typischerweise fallen die Thrombozytenwerte zwischen Tag 4 bis 14

der Heparinbehandlung auf mindestens die Hälfte der Ausgangsthrombozytenzahl vor Heparinisierung bzw. auf unter 100.000/ $\mu$ l ab. Zu beachten ist, dass es bei früherer Heparinexposition innerhalb der letzten etwa 100 Tage bereits am 1. Tag einer erneuten Heparinapplikation zur Manifestation einer HIT kommen kann (sog. „early-onset“).

Pathophysiologisch bilden sich bei den Betroffenen Komplexe aus Heparin und Plättchenfaktor 4 (PF4). Diese Komplexe werden von spezifischen Antikörpern gebunden, die wiederum über den Fc-Rezeptor an Thrombozyten anbinden. Die Bindung der Antikörper führt zu einer starken Plättchenaktivierung mit Freisetzung von prothrombotischen Mediatoren und Mikropartikeln. Hierdurch kommt es zum Auftreten thrombotischer Manifestationen oder scheinbar paradoxer Verschlechterung thrombotischer Ereignisse unter der Heparinisierung. Klinisch dominieren venöse Ereignisse, die bei ca. 30 bis 70 % der betroffenen Patienten auftreten, über arterielle Ereignisse (10-30 %) der Patienten;

weitere Manifestationen stellen kutane Reaktionen an den Einstichstellen der Heparine (Erytheme, Hautnekrosen) sowie anaphylaktoide Reaktionen auf Heparinapplikation dar. Infolge thrombotischer Manifestationen kann die HIT einen schwerwiegenden Verlauf nehmen, die Letalität in schweren Fällen kann bei 20 bis 30 % liegen, die Amputationsrate von Extremitäten aufgrund thrombotischer Verschlüsse bei ca. 10 bis 20 %.

Die Inzidenz der klinisch manifesten HIT variiert stark in Abhängigkeit vom verwendeten Heparin und dem klinischen Setting der Heparinabgabe: Sie ist unter Behandlung mit UFH ungleich höher als unter NMH und in der operativen Medizin ungleich höher als in der nicht-operativen Medizin. In der nicht-operativen Medizin ist bei Verwendung von NMH die Inzidenz einer HIT äußerst gering. Häufigkeiten der klinisch manifesten HIT, gekennzeichnet durch Thrombozytopenie und/oder Auftreten thrombotischer Ereignisse, sind nachfolgend graphisch für verschiedene Szenarien dargestellt (Tab. 1).

Patientenkollektiv	Häufigkeit der klinisch manifesten HIT (%)
<b>Operatives Fachgebiet</b>	
<i>Kardiochirurgie</i>	
Herztransplantation	11 %
Erwachsene, sonstige Eingriffe (UFH)	1.0 – 2.4 %
Kinder	1.3 %
<i>Orthopädie</i>	
Perioperative Gabe von UFH	4.8 %
Perioperative Gabe von NMH	0.6 %
<b>Nicht-operatives Fachgebiet</b>	
Hämodialyse, Initialbehandlung	3.2 %
subkutane Gabe von UFH	0.8 %
intensivmedizinische Patienten	0.4 %
kardiovaskuläre Erkrankungen	< 0.1 %

Tabelle 1. Häufigkeit der klinisch manifesten HIT in verschiedenen Patientenkollektiven und bei Verabreichung verschiedener Heparine (UFH = unfraktioniertes Heparin; NMH = niedermolekulares Heparin) [nach: JANG IK, HUSTING MJ. Circulation 2005; 2671-2683 und MARTEL N et al., Blood 2005; 106: 2710-2715.]

Betont werden muss, dass die klinisch manifesten Fälle der HIT nur die „Spitze des Eisberges“ darstellen. Ungleich häufiger

sind Fälle mit auffälligen Befunden der HIT-Labordiagnostik, die aber keine klinische

Manifestation der HIT aufweisen. Beispielfähig kann es etwa im Bereich der Kardiochirurgie unter Verwendung von UFH bei 50 % der Patienten zu positiven HIT-Befunden in der Labordiagnostik kommen, während nur etwa 2 % der Patienten eine Thrombozytopenie und nur etwa 1 % der Patienten ein thrombotisches Ereignis erleiden. Dies zeigt, dass eine unbegründete HIT-Diagnostik zu einer massiven Überdiagnose der HIT führen kann. Die Diagnose einer HIT muss daher streng einem diagnostischen Algorithmus folgen, wobei eine spezifische Laboranalytik erst nach Abschätzung der klinischen HIT-Wahrscheinlichkeit durchgeführt werden sollte.

Während früher bei allen Patienten, bei denen eine Heparinisierung durchgeführt wird, regelmäßige Kontrollen der Thrombozytenzahl zum Erkennen einer HIT durchgeführt wurden, ist dies inzwischen nicht mehr erforderlich. Auf entsprechende Blutbildkontrollen wird bei Applikation von NMH bzw. einem geschätzten HIT-Risiko < 1 % verzichtet; dies betrifft nahezu alle Pa-

tienten im Bereich der nicht-operativen Medizin, abgesehen von speziellen Patientenkollektiven (z.B. Initialbehandlung mittels Hämodialyse). Bei Einsatz von UFH bzw. geschätztem HIT-Risiko von > 1 % sollen zwischen Tag 5 bis 14 der Heparinapplikation hingegen Kontrollen des Blutbildes jeden 2. bis 3. Tag erfolgen, um gegebenenfalls eine HIT frühzeitig zu erkennen.

Grundsätzlich ist stets die mögliche Differenzialdiagnose einer HIT zu berücksichtigen, wenn es unter Heparinisierung zu einer Thrombozytopenie bzw. zu einer Manifestation oder Verschlechterung thrombotischer Ereignisse kommt. Vor Veranlassung einer spezifischen Laboranalytik sollte stets die klinische Wahrscheinlichkeit einer HIT abgeschätzt werden, um Fehldiagnosen zu vermeiden. Hierfür hat sich der *4T-Score* etabliert, in den Grad und zeitliches Auftreten der Thrombozytopenie, Auftreten bzw. Progression thrombotischer Ereignisse sowie eventuelles Vorliegen alternativer Ursachen für das Auftreten einer Thrombozytopenie einfließen (Tab 2).

Kriterium	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
Ausprägung der Thrombozytopenie („ <b>T</b> hrombocytopenia“)	< 30 % Abfall oder Nadir < 10.000/ $\mu$ l	30-50 % Abfall, Nadir 10.000-19.000/ $\mu$ l	> 50 % Abfall, Nadir 20.000-100.000/ $\mu$ l
Zeitliches Auftreten der Thrombozytopenie („ <b>T</b> iming“)	< 30 % Abfall oder Nadir < 10.000/ $\mu$ l	>10 Tage oder < 1 Tag bei erneuter Exposition nach 31-100 Tagen	5-10 Tage nach Heparin-gabe, bei Exposition vor < 30 Tagen an Tag 1
Auftreten thrombotischer Ereignisse („ <b>T</b> hrombosis“)	keine	V.a. Thrombose, Hautrötungen	V.a. Thrombose, Hautrötungen
andere Ursachen für Thrombozytopenie („ <b>o</b> ther“)	gesichert	möglich	keine

Tabelle 2: Kriterien des 4T-Score

Die Bewertung und Festlegung des Vorgehens erfolgen dann anhand der vorliegenden Punktzahl im 4T-Score (Tab. 3).

Bei einem 4T-Score von  $\geq 4$  Punkten ist die Heparinisierung umgehend zu beenden

und der Patient auf ein alternatives Antikoagulans umzustellen. Ein Absetzen der Heparinisierung ohne Verabreichung einer alternativen Antikoagulation ist obsolet, da es hierdurch zu einer massiven Verschlechterung des thrombotischen Krankheitsbildes

mit hoher Letalität kommen kann. Es wird dann eine weiterführende spezifische Laboranalytik im Hinblick auf eine HIT veranlasst. Keinesfalls darf bei klinischem HIT-Verdacht das Ergebnis der Laboranalytik abgewartet werden, bevor die Heparinisierung beendet und die Antikoagulation umgestellt wird; hier ist unverzügliches Handeln erforderlich, um zu verhindern, dass sich ein schweres Krankheitsbild entwickelt.

Zur Laboranalytik stehen prinzipiell immunologische Testverfahren, welche das Vorliegen von gegen Heparin/PF4-Komplexe gerichteten Antikörpern nachweisen, und funktionelle Testverfahren (Heparin-induzierte Plättchenaggregation [HIPA], Serotonin-Freisetzungssassay [SRA]), welche untersuchen, ob es in Gegenwart dieser Antikörper zu einer Aktivierung der Thrombozyten kommt, zu Verfügung. Dabei schliesst ein negativer Antikörpertest eine HIT mit hohem prädiktivem Wert aus, während ein positiver Test nicht gleichbedeutend mit der Diagnose einer HIT ist, da falsch-positive

Antikörperbefunde sehr häufig sind. Falsch-negative und falsch-positive funktionelle Tests kommen vor. Negativer Antikörpertest und negativer funktioneller Test schließen eine HIT aus. Der diagnostische Algorithmus und das Vorgehen aufgrund der Befunde der Analytik ist nachfolgend dargestellt (Abb. 1).

Punkt-wert	HIT-Risiko	Konsequenzen
0-3	niedrig ( $< 5\%$ )	keine
4-5	intermediär (ca. $10\%$ )	Unterbrechung der Heparin- gabe  Einleitung einer alternativen An- tikoagulation
6-8	hoch ( $30-40\%$ )	weiterführende Laboranalytik

Tabelle 3: Bewertung des 4T-Scores und Konsequenzen

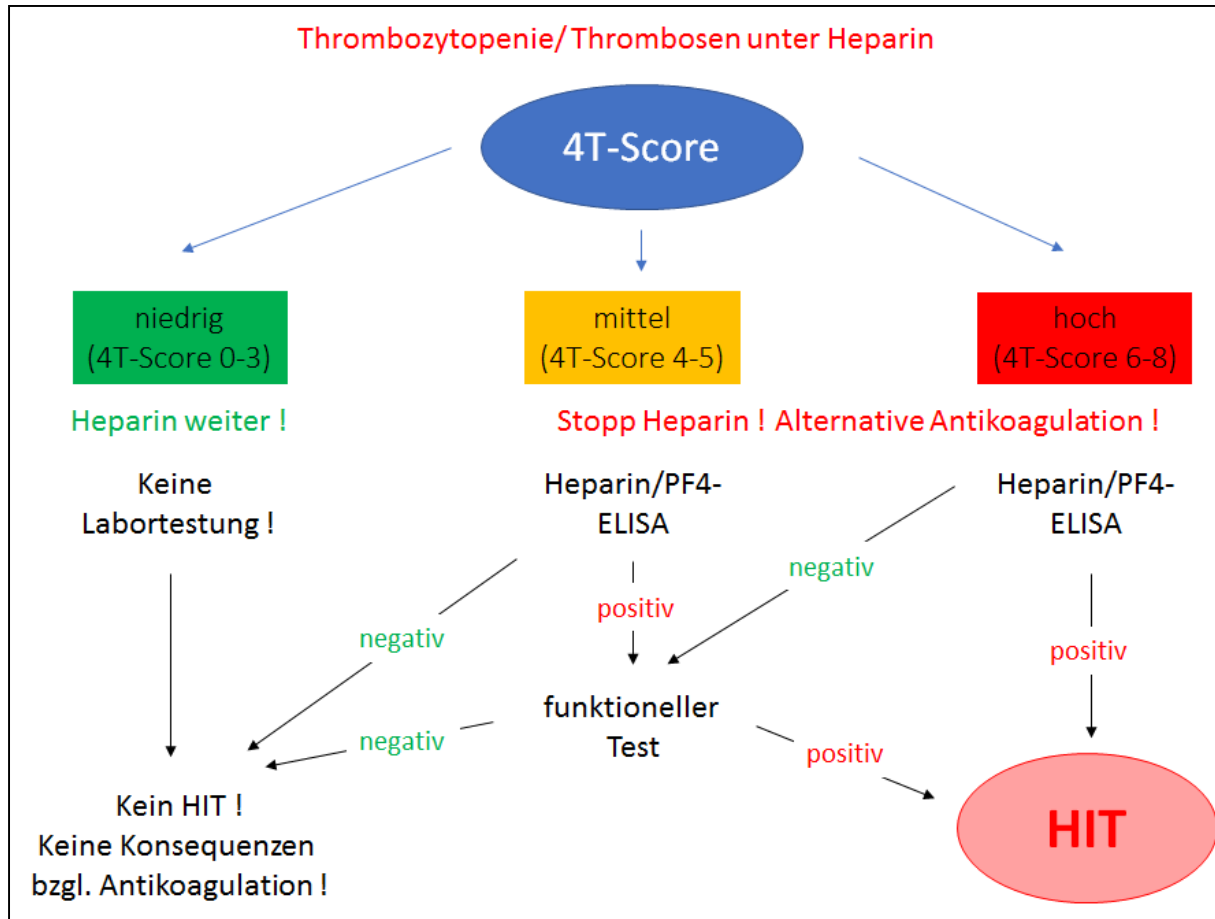


Abbildung1: Diagnostischer Algorithmus bei HIT in Abhängigkeit vom 4T-Score

Bei mittlerer bis hoher klinischer Wahrscheinlichkeit einer HIT bzw. bei definitiver Diagnose einer HIT muss die Heparinisie-

rung beendet und eine alternative Antikoagulation eingeleitet werden. Zur alternativen Antikoagulation stehen dann insbeson-

dere das Heparinoid Danaparoid (Organ®) sowie der direkte Thrombininhibitor Argatroban (Argatra®) zur Verfügung. Über den Einsatz des Pentasacharides Fondaparinux (Arixtra®) und Nicht-Vitamin K-abhängiger oraler Antikoagulanzen (NOAK) bei manifester HIT gibt es zwar einige mehrheitlich positive Erfahrungswerte, dennoch kann der Einsatz dieser Pharmaka bei akuter HIT derzeit noch nicht empfohlen werden.

Nach der Initialbehandlung der HIT mit Danaparoid oder Argatroban (> Dosierung s. bei diesen Pharmaka) wird der Patient dann auf eine orale Antikoagulation umgestellt, wenn das Krankheitsbild beherrscht wird, insbesondere sich die Thrombozytenzahl erholt hat und die Progression thrombotischer Ereignisse gestoppt ist. Eine frühere Umstellung der Antikoagulation kann zu einer Verschlechterung des thrombotischen Geschehens führen und ist daher zu unterlassen.

Nach abgelaufener HIT darf lebenslang keine erneute Exposition gegenüber UFH

oder NMH erfolgen. Ausnahme stellt eine passagere kurzzeitige periinterventionelle bzw. perioperative Heparinapplikation bei Patienten nach HIT dar, insofern für diese Intervention eine Heparinisierung unumgänglich ist (z.B. Eingriffe an der Herz-Lungen-Maschine). Prämisse hierfür ist eine Abwesenheit von Heparin/PF4-Antikörpern, die bei vielen Patienten etwa 100 Tage nach durchgemachter HIT eintritt. Nach der entsprechenden Intervention darf dann keine weitere Heparinanwendung durchgeführt werden und die weitere Thromboseprophylaxe bzw. Antikoagulation ist mit einem alternativen Antikoagulans durchzuführen. Dazu bieten sich als parenterale Antikoagulanzen insbesondere Fondaparinux oder Danaparoid an. Ein entsprechender Notfallausweis ist dem betroffenen Patienten auszustellen.



## Literatur

1. Gürtler K, Euchner-Wamser I, Neeser G. [Heparin-induced thrombocytopenia]. Anaesthesist 2006; 55: 1009-1025.
2. Jang IK, Hursting MJ. When heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia. Circulation 2005; 111: 2671-2683.
3. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, Crowther M. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(2 Suppl):e495S-e530S.
4. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. Blood 2005; 106: 2710-2715.
5. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. Circulation 2004; 110 e454-8.

## Wir danken dem Autor!

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Christoph Sucker

Gerinnungszentrum Berlin Dr. Sucker

Tauentzienstrasse 7 b/c

10789 Berlin

E-Mail: [sucker@gerinnungszentrum-berlin.de](mailto:sucker@gerinnungszentrum-berlin.de)