



milenia biotec

## HIT - Heparin-induzierte Thrombozytopenie

### Information für die Klinik

#### Milenia QuickLine HIT

Einfacher und schneller Nachweis von IgG-Antikörpern gegen PF4/Polyanion-Komplexe



Abb. 1: Test-Kit Milenia QuickLine HIT REF MQHIT 1

### Einführung

Die Diagnose "Heparin-induzierte Thrombozytopenie II" (HIT II) ist der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt vorbehalten.

Nur dort laufen alle klinisch erforderlichen Informationen zusammen.

Die Rolle des Labors liegt in der Durchführung der Antikörper-Diagnostik und ggfs. der Versendung der Patientenproben zur Durchführung weiterer Bestätigungstests.

Die nachfolgende Information soll helfen, die Anforderung der HIT II -Diagnostik zum richtigen Zeitpunkt einzuleiten und die erhaltenen Laborergebnisse besser einordnen zu können.

### Grundlagen

Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie wird hauptsächlich durch die Antikörperbildung gegen den PF 4/Heparin - Komplex verursacht.

Je mehr PF4 aus den Thrombozyten freigesetzt wird, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit der Ausbildung von HIT II-Antikörpern. PF4 bindet vorzugsweise an verhältnismäßig große, negativ geladene unfraktionierte Heparine. Die Immunogenität des Komplexes mit unfraktioniertem Heparin ist deutlich größer als mit niedermolekularem Heparin.

## Häufigkeit einer HIT II

Bei Gabe von unfaktionsiertem Heparin (UFH) tritt bei bis zu 5 % der Fälle bzw. bei Gabe von niedermolekulaarem Heparin in ca. 0,1 % der Fälle eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie auf. Antikörper gegen den PF4/Heparin-Komplex lassen sich deutlich häufiger nachweisen wie im Iceberg Model von Theodore E. Warkentin beschrieben.

Die Diagnose HIT II wird selten gestellt. Ein entsprechendes klinisches Ereignis wie eine Thromboembolie ist noch seltener.

Eine HIT II entsteht am ehesten bei Patienten nach kardiochirurgischen oder gefäßchirurgischen Operationen tritt aber auch nach größeren orthopädischen Operationen oder unter Hämodialyse auf.

## Zeitpunkt für die Anordnung eines HIT-Schnelltests

Die HIT II-Antikörper aktivieren die Thrombozyten mit Freisetzung von Mikropartikeln, welche die Gerinnung durch Thrombinbildung massiv steigern und damit die Thromboembolieneigung fördern. Die akute HIT II ist in der Regel auch mit einem hohen D-Dimer-Wert assoziiert.

Um HIT II-Antikörper in ausreichender Konzentration bilden zu können, benötigt das Immunsystem einige Tage. Das Bild einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie tritt typischerweise zwischen dem 5. und dem 10. Tag nach Beginn der Heparintherapie auf. In der Regel sollte erst zu diesem Zeitpunkt der HIT-Schnelltest angeordnet werden. Bei immunsupprimierten Patienten kann dies länger dauern. Leitsymptom sind die abfallenden Thrombozytenwerte.

Der Abfall erfolgt sehr schnell, erreicht aber in der Regel keine Werte unter  $20 \times 10^9/L$ . Für die HIT II ist ein Thrombozytenabfall um mehr als 50 % typisch, wobei der höchste Thrombozytenwert vor dem Abfall erfasst sein sollte.

### Wichtige Ausnahme:

Hat der Patient durch eine frühere Heparin-Exposition schon HIT II-Antikörper gebildet, dann können diese innerhalb kürzester Zeit nachgewiesen werden. Die HIT II-Antikörper sind bis zu 100 Tage nachweisbar. Besteht anamnestisch ein HIT II-Verdacht, dann sollte dieser vor einer erneuten Re-Exposition kontrolliert werden.

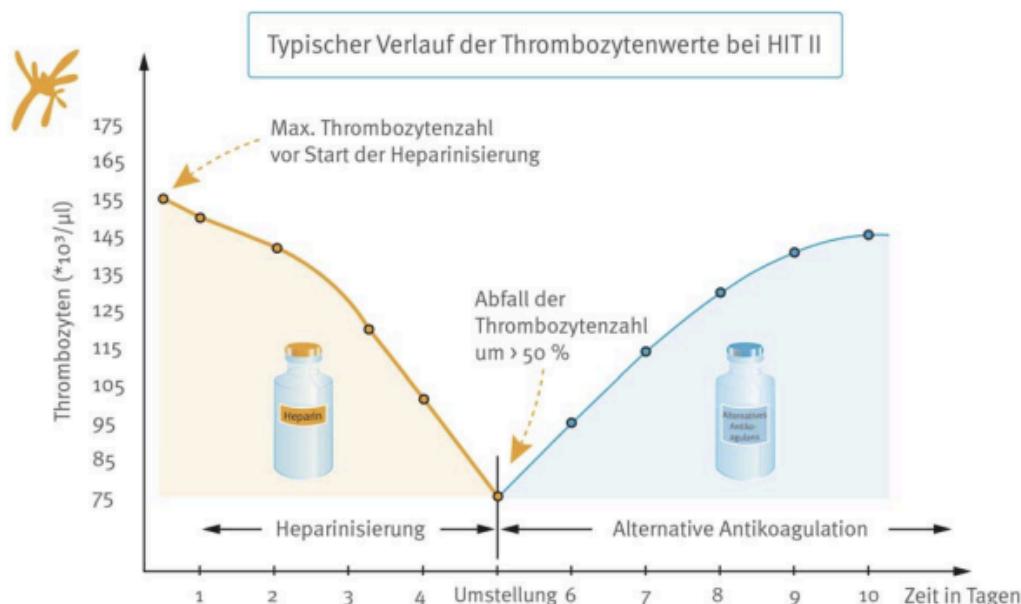


Abb. 2: Typischer Verlauf der Thrombozytenwerte bei HIT II

## Vorgehensweise bei Verdacht auf HIT

Die klinische Diagnose "Heparin-induzierte Thrombozytopenie" kann nur vom Kliniker gestellt werden. Das Labor liefert lediglich die Testergebnisse, die der Kliniker zusammen mit den klinischen Daten des Patienten bewertet. Der 4T-Score beschreibt die klinische Wahrscheinlichkeit, mit der eine HIT II vorliegen könnte.

Der exakte Verlauf der Thrombozytenzahl muss verfügbar sein:

4T-Score	2 Punkte	1 Punkt	0 Punkte
<b>Thrombozytopenie</b>	Abfall der Plättchenzahl um > 50 % <b>und</b> niedrigster Plättchenwert $\geq 20 \times 10^9/L$	Abfall der Plättchenzahl um 30 - 50 % <b>oder</b> niedrigster Plättchenwert 10 - 19 $\times 10^9/L$	Abfall der Plättchenzahl um < 30 % <b>oder</b> niedrigster Plättchenwert < 10 $\times 10^9/L$
<b>Zeitpunkt des Thrombozytenabfalls</b>	Zwischen Tag 5 - 10 der Heparin-Therapie <b>oder</b> am Tag des Beginns (Heparin-Therapie innerhalb der letzten 30 Tage)	Unbekannt bzw. > Tag 10 der Heparin-Therapie <b>oder</b> am Tag des Beginns (Heparin-Therapie innerhalb der letzten 30 - 90 Tage)	< 4 Tage (keine frühere Heparin-Therapie)
<b>Thrombose</b>	Gesicherte neue Thrombose, Hautnekrosen, anaphylaktische Reaktion (anaph. Reaktion nach Heparinbolus)	Fortschreitende oder rezidivierende Thrombose, Verdacht auf Thrombose oder nicht nekrotisierende Hautläsionen	Keine
<b>Andere Ursachen für Thrombozytopenie</b>	Keine	Möglich	Definitiv

Tabelle 1: 4T-Score zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit einer Heparin-induzierten Thrombopenie <sup>2</sup>

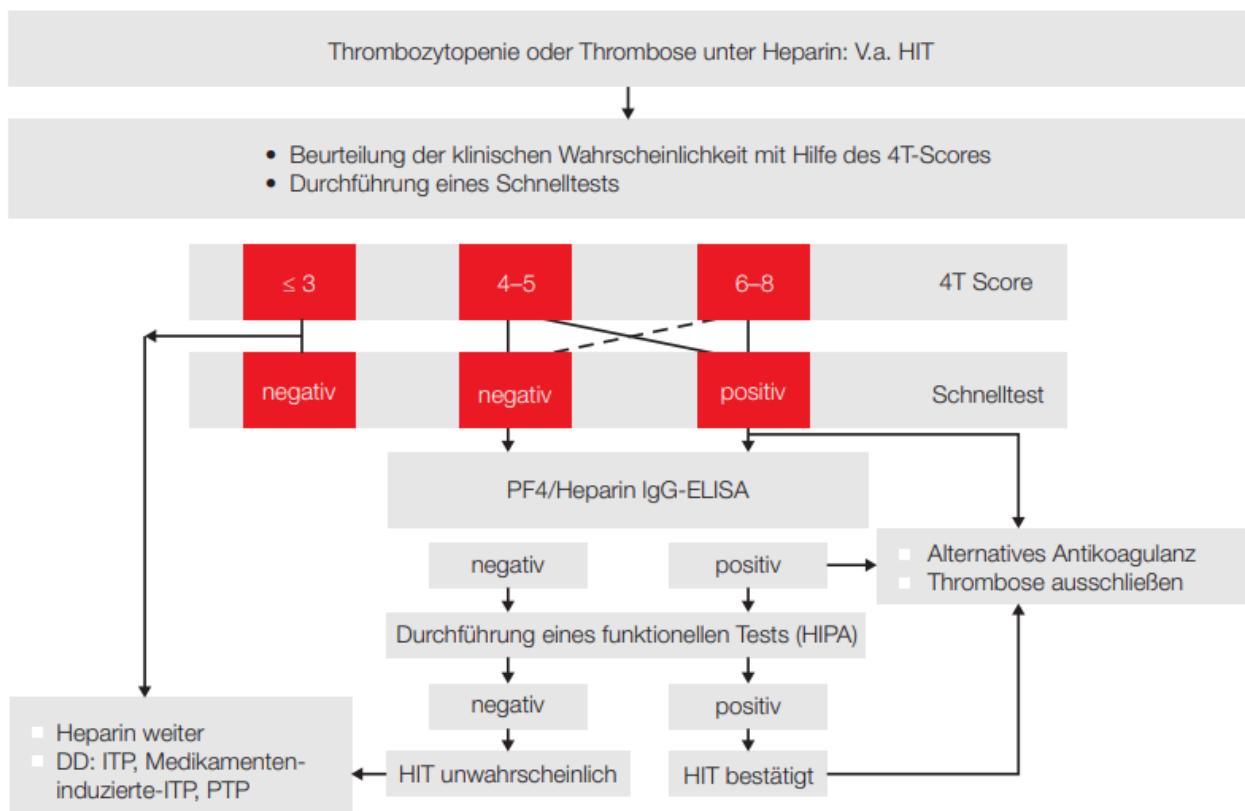
### 0 - 3 Punkte:

- Schnelltest anfordern.
- Bei negativem Testergebnis keine zusätzliche Diagnostik (dies ist ein wesentlicher Vorteil des Schnelltests gegenüber ELISAs).
- Weiterhin Thrombozytenabfall kontrollieren.
- Andere Ursachen für einen Thrombozytenabfall sollten ausgeschlossen werden, insbesondere:
  - Sepsis
  - arzneimittelinduzierte Thrombozytopenien
  - autoimmunologisch oder posttransfusionell bedingte Thrombozytopenien.

### 4 - 8 Punkte:

- Vollständige HIT-Diagnostik durchführen.
  - PF4/Heparin IgG Schnelltest → PF4/Heparin IgG-ELISA → HIPA-Test

Je höher der 4T-Score, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer HIT II.

Abb. 3: Algorithmus zur vorgeschlagenen Vorgehensweise bei Verdacht auf HIT<sup>2</sup>

## Labordiagnostik

Das Labor benötigt folgende Patientenproben:

- 2 x Serum für den HIT-Schnelltest, den IgG-ELISA-Test und ggf. den HIPA-Bestätigungstest
- 1 x EDTA-Blut (für ein Blutbild)
- 1 x Citratblut (zum Ausschluß der Pseudothrombozytopenie) oder besser, wenn verfügbar: S-Monovette® ThromboExact.

### 1. Stufe: Nachweis der durch die PF4/Heparin-Komplexe induzierten Antikörper

- Der HIT-Schnelltest (Milenia QuickLine HIT, REF MQHIT 1) besitzt einen hohen negativen Vorhersagewert von nahezu 100 %<sup>3 4</sup>.
- Bei einem negativen Testergebnis ist eine HIT II mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen.

### 2. Stufe: Bestätigungstest ggf. zusammen mit PF4/Heparin IgG-ELISA

Ein Bestätigungstest wird empfohlen:

- Bei einem positiven Ergebnis des Schnelltests
- Bei negativen Schnelltestergebnis, aber hohem 4T-Score.

Der HIPA-Test (Heparin induzierte Plättchen Aggregation) prüft, ob Heparin-induzierende, aktivierende HIT II-Antikörper vorliegen.

Fällt das Ergebnis des HIPA-Tests negativ aus, dann ist davon auszugehen, dass der positive HIT-Schnelltest nicht-aktivierende Antikörper nachgewiesen hat.

## Milenia QuickLine HIT Schnelltest

Die Entscheidungsgrenze des Milenia QuickLine HIT-Schnelltest ist an dem funktionellen HIPA eingestellt, der als Goldstandard in der HIT-Diagnostik gilt.

Für ein positives Ergebnis muss die Testlinie mindestens so stark gefärbt sein wie die Referenzlinie auf der Auswertekarte. Die Testlinie ist umso deutlicher gefärbt, je mehr HIT II-Antikörper im Patientenserum vorliegen.

Milenia QuickLine HIT erkennt wie auch andere Schnellteste oder ELISAs nicht-aktivierende Antikörper. Nur mit dem funktionellen HIPA-Test lassen sich solche falsch-positiven Ergebnisse verifizieren.

## Milenia QuickLine HIT Leistungsdaten

Milenia QuickLine HIT wurde mit 452 Proben von Patienten mit Verdacht auf HIT extern evaluiert. Die Diagnose der HIT wurde mit dem funktionellen HIPA-Test gestellt. Alle HIPA-positiven Proben waren auch mit Milenia QuickLine HIT positiv<sup>3</sup>. Der Test eignet sich daher zusammen mit klinischen Daten zum raschen Ausschluss einer HIT. Patienten mit positivem Test hatten mit signifikant höherer Wahrscheinlichkeit eine HIT und höhere 4T-Score-Werte<sup>3</sup>.

	QuickLine HIT	ELISA A	ELISA B	Partikelagglutinationstest
Negativer prädiktiver Wert (NPV in %)	100	100	100	99,2
Falsch-positive Werte (%)	6,4	10,0	11,7	12,2

Tabelle 2: Neg. prädiktiver Wert (NPV in %) und falsch-positiver Wert (in %) von Milenia QuickLine HIT, ELISA A und B und Partikelagglutinationstest.

## Abschließende Diagnosestellung

Für die abschließende Diagnosestellung ist die Einbeziehung und Bewertung aller erhobenen Daten notwendig:

- Klinische Daten
- 4T-Score
- Auftreten thromboembolischer Ereignisse, periphere arterielle Ischämie etc.
- Thrombozytenzahl im Verlauf
- Umstellung der Antikoagulation
- Laborergebnisse

## Literatur

1. John G. Kelton and Theodore E. Warkentin. Heparin-induced thrombocytopenia: a historical perspective. Blood 2008, Vol. 12, 2607-2616.
2. T. Bakchoul, A. Hinz. Diagnostik von angeborenen und erworbenen Thrombozyten-Erkrankungen. Hämotherapie 2017; 28: 4-12.
3. Ulrich J. Sachs et al. Evaluation of a new nanoparticle-based lateral-flow immunoassay for the exclusion of heparin-induced thrombocytopenia. Thromb Haemost 2011; 106:1197-1202
4. M. Nagler et al. Diagnostic value of immunoassays

## Bestellinformationen

Produktnamen	Artikel-Nr.	Packungsgröße
Milenia QuickLine HIT	MQHIT 1	20 Tests
Milenia QuickLine HIT Kontrolle	MQCOHIT 1	50 Tests

## Kontaktdaten

 **Milenia Biotec GmbH**  
Versailler Straße 1  
35394 Gießen  
Deutschland

 [info@milenia-biotec.de](mailto:info@milenia-biotec.de)  
 +49 641 948883-0  
 [www.milenia-biotec.com](http://www.milenia-biotec.com)