



milenia biotec

HIT - Heparin-induzierte Thrombozytopenie

Information für das Labor

Milenia QuickLine HIT

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



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

Einfache und schnelle Durchführung



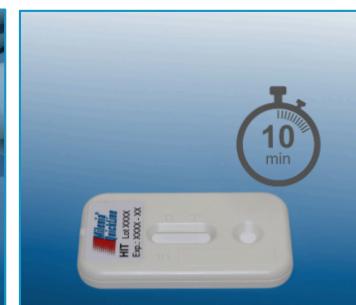
1

5 µl Probe



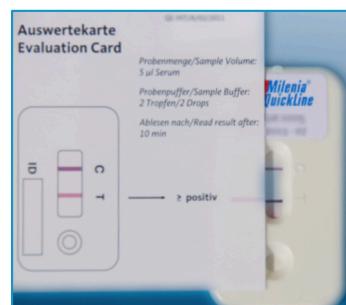
2

2 Tropfen Puffer



3

10 min. inkubieren



4

Auswertung

Interpretation von Milenia QuickLine HIT

- ▶ **Positiv:** Die Farbintensität der T-Linie ist **gleich oder stärker** als die Referenzlinie der Auswertekarte.
- ▶ **Negativ:** Die Membran zeigt **keine oder eine schwächere Linie als die Referenzlinie**.
- ▶ Die **Kontroll-Linie** muss immer angefärbt sein (Funktionskontrolle der Testeinheit).

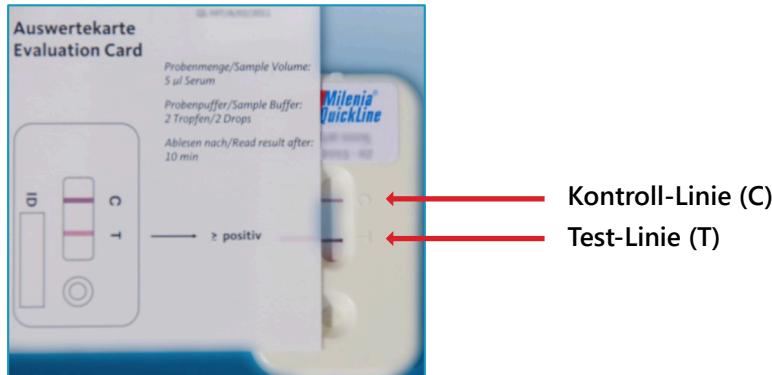


Abb. 2: Ergebnis-Interpretation mit der HIT Auswertekarte



Abb. 3: Beispiel für ein positives Ergebnis



Abb. 4: Beispiel für ein negatives Ergebnis

- ▶ Grenzwerte bitte nicht berichten; treffen Sie eine Positiv/Negativ-Entscheidung.

Klinik

Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) tritt bei bis zu 5% der Patienten, die mit unfraktioniertem Heparin therapiert werden auf, seltener bei der Gabe von niedermolekularem Heparin. Das höchste Risiko zeigen kardiologische und große orthopädische Eingriffe. Die Prävalenz variiert mit der Art der Erkrankung, Expositionsdauer und Typ des Heparins.

HIT wird verursacht durch Antikörper der Klasse IgG gegen Komplexe von Plättchenfaktor 4 (PF4) und Heparin. Sie können eine Thrombozytenaggregation, eine massiv erhöhte Thrombinbildung und damit schwerste venöse und /oder arterielle Thrombosen verursachen. Die Mortalität ist hoch.

HIT-Patienten dürfen nicht mehr weiter Heparin erhalten, benötigen aber wegen ihres extremen Thromboserisikos eine gut eingestellte alternative Antikoagulation^{1,2}. Diese Medikamente haben Risiken. Dosierung und Monitoring sind schwierig, gerade auch bei schwerkranken Patienten mit reduzierter Organfunktion. Blutungen sind häufig, ein spezifisches Antidot fehlt und auch ein ausreichender Thromboseschutz ist oft nicht gewährleistet. Zudem sind diese Medikamente erheblich teurer als Heparin und können weitere Folgekosten induzieren³.

Diagnose HIT

Die Diagnose einer HIT auf Basis des klinischen Bildes ist nicht einfach, denn eine Thrombozytopenie kann vielfältige Ursachen haben. Der 4T-Score erlaubt die Ermittlung des HIT-Risikos ⁴.

Allerdings bestätigt sich nur bei einer geringen Zahl der Verdachtsfälle eine HIT (siehe Tabelle). Bei Umstellung der Therapie auf Verdacht hin werden daher viele Patienten unnötig mit alternativen Antikoagulanzien therapiert, trotz der damit verbundenen potentiellen Risiken und erheblichen zusätzlichen Kosten.

Studie	Fallzahl	Immunoassay-Methode	Positiv (%)	Bestätigte positive Fälle (funktioneller Test %)	Funktioneller Test
Juhl et al, Eur J Haematol 2006	755	IgG, A, M ELISA	14,3	7,0 %	HIPA
Pouplard et al, Thromb Haemostas 2007	213	PAGIA	17,3	9,9 %	SRA
Bakchoul et al, J Thromb Haemost. 2009	500	IgG, A, M ELISA	24,8	7,0 %	HIPA
		IgG-spez. ELISA	17,2		
		PAGIA	18,0		
Schallmoser et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009	285	PAGIA	25	12,0 %	HIPA
		IgG, A, M ELISA	22,4		
Morel-Kopp et al, Int. Jnl. Lab. Hem. 2010	107	IgG, A, M ELISA-A	22,4	10,3 %	SRA
		IgG, A, M ELISA-B	21,5		
Bakchoul et al, Thromb Res. 2011	459	IgG-spez. ELISA-A	18,5	7,6 %	HIPA
		IgG-spez. ELISA-B	17,6		
Sachs et al, Thromb Haemostas 2011	452	IgG-spez. ELISA-A	17,5	7,5 %	HIPA

Tabelle 1: Studien zur Bestätigung von HIT bei klinischem Verdacht.

HIPA= Heparin induzierte Plättchen Aggregation; **PAGIA**= Partikelgelimmunoassay, **SRA**= Serotonin Release Test

Zusammen mit klinischen Daten ist ein Ausschluss von PF4/Heparin-Komplex-Antikörpern der Klasse IgG daher ein wichtiger Schritt bei der Entscheidung, ob ein Patient eine alternative Antikoagulation benötigt. Ein rascher, rund um die Uhr verfügbarer Labortest sollte daher bei 4T-Score-Werten von > 4 in den Entscheidungsprozess einbezogen werden, **bevor** ein Patient mit alternativen Antikoagulanzien therapiert wird.

Funktionelle Tests (HIPA, SRA) gelten als Goldstandard für eine Diagnose der HIT. Sie sind aber komplex, sehr teuer und spezialisierten Laboren vorbehalten, daher meist nicht für eine schnelle Entscheidung verfügbar. Immunoassays wie ELISA können mit sehr guten negativen prädiktiven Werten eine HIT ausschließen ⁵, sind aber langwierig und verursachen hohe Personalkosten.

Bisherige HIT-Schnelltests sind meist nicht IgG-spezifisch und wie auch bei ELISAs, sind falsch positive Ergebnisse häufig („Overdiagnosis of HIT“) ^{5 6 9}. Das führt zu mehr kostspieligen Bestätigungstests und unnötigem Einsatz von teuren alternativen Antikoagulanzien. Da ein HIT-Test meist sehr unregelmäßig benötigt wird, sind in vielen Laboren Reagenzverluste nicht selten

Testprinzip Milenia QuickLine HIT

Milenia QuickLine HIT ist ein Lateral-Flow-Immunoassay für IgG-Antikörper gegen PF4/Heparin-Komplexe⁷. Die Immunreaktion zwischen dem Antigen (PF4/Polyanion-Komplex) und IgG-Antikörpern des Patienten erfolgt in der flüssigen Phase.

Das reduziert oder vermeidet mögliche Artefakte durch Denaturierung bei Bindung von PF4 an Oberflächen⁸.

Über eine Biotinmarkierung von PF4 erfolgt die Bindung der Immunkomplexe an intensiv rot gefärbte Goldnanopartikel. Immobilisierte anti-human IgG-Fc Antikörper in der Reaktionszone der Membran binden ausschließlich die durch rote Partikel markierten IgG Antikörper gegen PF4/Heparin des Patienten, nicht aber Antikörper vom Typ IgA-oder IgM.

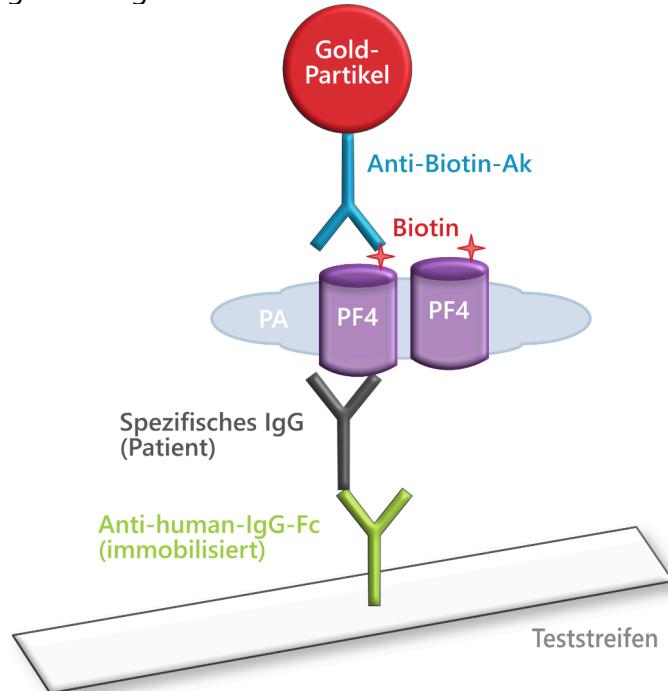


Abb 5.: Testprinzip Milenia QuickLine HIT

Vorteile und Kosteneffizienz

Merkmale	Vorteile
Hoher negativer Vorhersagewert (ca. 100%)	<ul style="list-style-type: none"> Evidenz basierte therapeutische Entscheidungen Minimierung unnötiger Gabe von alternativen Antikoagulanzien und damit verbundener Risiken und Kosten
Gute diagnostische Spezifität Wenig falsch positive Resultate	<ul style="list-style-type: none"> Weniger teure Bestätigungsstests Weniger unnötige alternative Antikoagulanzien
Ergebnis nach wenigen Minuten	<ul style="list-style-type: none"> Rasche Therapie-Entscheidung
Einzeln verpackte Test-Einheiten Gebrauchsfertig Einfache und schnelle Durchführung	<ul style="list-style-type: none"> 24 Stunden durchführbar und für Notfälle geeignet In jedem Labor ohne weitere Geräte einsetzbar
Optimale Packungsgröße	<ul style="list-style-type: none"> Kein Reagenzverlust
Integrierte und separate Kontrolle	<ul style="list-style-type: none"> Qualitätssicherung auf hohem Standard

Tabelle 2: Merkmale und Vorteile von 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 positiv⁶. 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-Werte⁶.

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

Milenia QuickLine HIT zeigte weniger falsch-positive Resultate als IgG-spezifische ELISAs oder ein Partikelagglutinationstest.

Ergebnisse und klinische Konsequenz

HIT ist keine reine Labordiagnose. Der HIT-Antikörper-Nachweis ist in Verbindung mit klinischen Daten (z.B. 4T-Score) wichtig für die Entscheidung, ob Heparin durch ein alternatives Antikoagulans ersetzt werden muss.

Die klinische Entscheidung sollte auf Basis aller verfügbaren Informationen getroffen werden. Ein negatives Resultat mit Milenia QuickLine HIT macht eine HIT aber wenig wahrscheinlich.

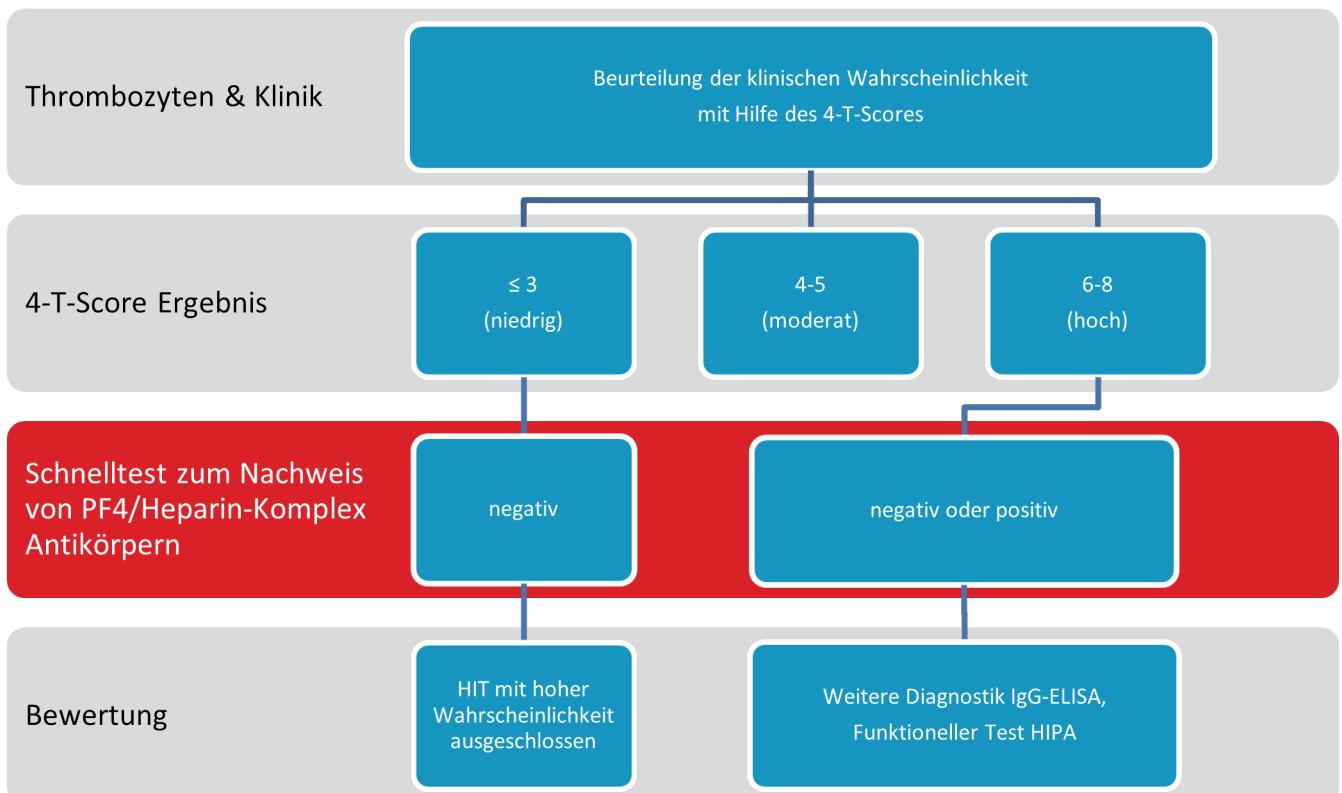


Abb 6.: Möglicher Algorithmus für Diagnose und Therapie bei HIT (stark vereinfacht in Anlehnung an ⁵)

Literatur

1. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2009; 7 Suppl 1:9-12. (Review)
2. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM; American College of Chest Physicians. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133(6 Suppl):340S-380S.
3. Wilke T, Tesch S, Scholz A, Kohlmann T, Greinacher A. The costs of heparin-induced thrombocytopenia: a patient-based cost of illness analysis. *J Thromb Haemost*. 2009; 7:766-73
4. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thrombosis and Haemostasis* 2006; 4: 759-765
5. Bakchoul T, Giptner A, Najaoui A, Bein G, Santoso S, Sachs UJ. Prospective evaluation of PF4/heparin immunoassays for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2009; 7:1260-5.
6. Sachs UJ, von Hesberg J, Santoso S, Bein G, Bakchoul T. Evaluation of a new nanoparticle-based lateral-flow immunoassay for the exclusion of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2011 Oct 6;106(6).
7. Kolde HJ, Dostatni R, Mauracher S. Rapid and simple IgG specific test for the exclusion of heparin induced thrombocytopenia (HIT), *Clin Chem Lab Med*. 2011 Aug 30.
8. Newman PM, Chong BH. Further characterization of antibody and antigen in heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 1999; 107:303-9
9. Cuker A. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in 2011: an epidemic of overdiagnosis. *Thromb Haemost*. 2011; 106:993-994

Bestellinformationen

Produktnname	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
 +49 641 948883-0
 www.milenia-biotec.com