Aktuelles aus den Regionalen Pharmacovigilance-Zentren und dem Tox Info Suisse

Heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II

Ali Sigaroudi, dipl. Arzt; PD Dr. med. Stefan Weiler

Regionales Pharmacovigilance-Zentrum Zürich, Klinik für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, UniversitätsSpital Zürich und Universität Zürich
Beide Autoren haben zu gleichen Teilen zum Artikel beigetragen.

Folgen der UAW: Lebensbedrohend
Verlauf: Ohne Schaden erholt
Kausalitätsbeurteilung: Sicher

Der klinische Fall

Ein 66-jähriger Patient wurde aufgrund einer Aortendissektion stationär aufgenommen und erhielt während seiner operativen Versorgung und postoperativ Heparin gefolgt von Dalteparin (Fragmin®). Sieben Stunden nach der Operation zeigte sich laborchemisch eine Thrombozytopenie von 104 G/l. Die Blutplättchen fielen in der Folge weiter ab und erreichten den Tiefpunkt am 3. postoperativen Tag (60 G/l). Am 8. postoperativen Tag wurde beim Patienten eine Thrombose der Vena jugularis communis links festgestellt. Bei Verdacht auf eine heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) Typ II lag die klinische Prätestwahrscheinlichkeit des 4T's Score, bei 6 von 8 Punkten, was für eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine HIT Typ II spricht. Der 4T's Score setzt sich zusammen aus Thrombozytopenie (Ausmass), Timing (Latenzzeit), Thrombose, alTernative Ursachen einer Thrombozytopenie (z.B. disseminierte intravasale Gerinnung, Sepsis, immunmediierte Thrombozytopenie, thrombotische Mikroangiopathie, Lupus oder Antiphopholipid-Syndrom) (Tab. 1). Dalteparin wurde sofort gestoppt. Als blutgerinnungshemmender Stoff wurde auf den direkten Thrombininhibitor Bivalirudin (Angiox®) umgestellt. Hohe Antikörpertiter (Anti-Plättchenfaktor 4/Heparin-Antikörper) bestätigten die Verdachtsdiagnose einer HIT II. Die Thrombozytenwerte erholten sich und waren ab dem 12. postoperativen Tag wieder im Normbereich (239 G/l).
Vorbekannt war eine arterielle Hypertonie mit intermittierend hypertensiven Entgleisungen. Im Eintrittslabor zeigte sich zudem eine mittelgradige Niereninsuffizienz (eGFR 51 ml/min). Eine Langzeitmedikation lag nicht vor. Allergien waren keine bekannt. Alkohol-und Nikotinkonsum wurden verneint. Es ist nicht beschrieben, dass der Patient in den vorangegangenen drei Monaten Heparin erhielt.

Klinisch-pharmakologische Beurteilung

Unfraktioniertes Heparin (UFH) sowie niedermolekulare Heparine (NMH) wie Dalteparin sind unter anderem indiziert zur Prophylaxe thromboembolischer

Ali Sigaroudi

Stefan Weiler

Tabelle 1: 4T's Test: Vortestwahrscheinlichkeit für eine heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) bei Verdacht auf HIT, bis Antikörpertestung vorliegt. 0–3 Punkte: niedrige Wahrscheinlichkeit, 4–5 Punkte: intermediäre Wahrscheinlichkeit, 6–8 Punkte: hohe Wahrscheinlichkeit für HIT II.

4T	Punkte		
	2	1	0
Thrombozytopenie (Ausmass)	>50% Abfall der Thrombozyten und Nadir ≥20000/µl	30–50% Abfall der Thrombozyten oder Nadir bei 10000–19000/µl	<30% Abfall der Thrombozyten oder Nadir <10000/µl
Timing (Latenzzeit) des Thrombozytenabfalls	– Tag 5–10 nach Heparingabe – Latenzzeit ≤1 Tag bei Reexposition innerhalb von 30 Tagen	– Latenzzeit >10 Tage (oder unklarer Verlauf) – Latenzzeit ≤1 Tag bei Reexposition vor 31–100 Tagen	<4 Tage ohne vorherige Heparinexposition
Thrombose	Nachgewiesene, frische Thrombose, Hautnekrose, akute systemische Reaktion nach Bolus von unfraktioniertem Heparin (UFH)	Progressive oder wiederkehrende Thrombose, nichtnekrotisierende (erythematöse) Hautläsionen, Verdacht auf Thrombose	Keine
alTernative Ursachen einer Thrombozytopenie	Keine	Möglich	Gesichert

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Erkrankungen. HIT wurden unter UFH und verschiedenen Wirkstoffen aus der Klasse der NMH beschrieben.

Dabei wird zwischen zwei verschiedenen Typen unterschieden: Typ I ist ein innerhalb der ersten Tage nach Heparingabe auftretender, relativ milder Abfall der Thrombozytenzahl (selten unter 100 G/l), welche ohne Komplikationen oder weitere Massnahmen, sogar unter Weitergabe von Heparinen, spontan wieder abklingt. Bei HIT II hingegen handelt es sich um eine lebensbedrohliche, durch Antikörper vermittelte Immunreaktion, welche in über 90% der Fälle durch einen rapiden Abfall der Thrombozytenzahl gekennzeichnet ist und eine Mortalität bis 20% aufweist. Die Latenzzeit nach Beginn einer Heparintherapie beträgt meist 5–10 Tage, kann aber auch kürzer sein – besonders bei Patienten mit bereits präformierten Antikörpern, die in den vorangegangenen 100 Tagen Heparin erhalten hatten.

Unter UFH ist eine HIT II etwa zehnmal häufiger als unter NMH. Pathogenetisch ist eine HIT II durch Autoantikörper gegen PF4-Heparin-Komplexe verursacht. Heparin komplexiert mit freiem PF4, wodurch ein Neoantigen entsteht, das zu Autoantikörperbildung führt. HIT-Antikörper-PF4-Heparin-Komplexe können mit der Fc-Domäne an die Fc-Rezeptoren der Thrombozytenoberfläche binden. Die Aktivierung führt zu einer Thrombozytenaggregation, die konsekutiv venöse und arterielle Thrombosen – und nicht etwa Blutungen – auslösen können. Akute arterielle Verschlüsse werden auch als «White-clot-Syndrom» bezeichnet, da der Thrombus makroskopisch weiss imponiert. Auch der beschriebene Patient entwickelte eine Thrombose der Vena jugularis communis links. Weitere beschriebene thrombotische Komplikatonen einer HIT II wären beispielsweise Lungenembolie, Mesenterialinfarkt, Nekrose der Extremitäten, Gangrän, Myokard- oder Hirninfarkt. Hautnekrosen an den Heparineinstichstellen sind fakultative, aber typische Warnsymptome einer HIT.

Im vorliegenden Fall besteht eine enge zeitliche Korrelation zwischen dem Auftreten der HIT und der Gabe von Heparin beziehungsweise Dalteparin. Zudem gibt der 4T's-(HIT)-Score in unserem Fall eine hohe Prätestwahrscheinlichkeit für eine HIT Typ II an. Beim beschriebenen Patienten war dann die HIT-Antikörperbestimmung ebenfalls positiv. Bei Patienten, die unter Heparin klinisch relevante Thrombozytopenien mit eventuell zusätzlicher paradoxer Neigung zu arteriellen Thrombosen entwickeln, dürfen gemäss Arzneimittelinformation konventionelle und niedermolekulare Heparine nur nach negativem In-vitro-Test für Antithrombozytenantikörper verabreicht werden. Bei einem positiven Ergebnis sind Heparine kontraindiziert. Ebenso darf in der Akutphase der HIT kein Vitamin-K-Antagonist (z.B. Phenprocoumon in Marcoumar®) verabreicht werden, da durch den rapiden Abfall von Protein-C Thromboembolien verstärkt werden können.

Die Normalisierung der Thrombozytenzahl nach Absetzen von Heparinen und Umstellung auf Bivalirudin kann formal als positive Dechallenge bewertet werden.

In Anbetracht des zeitlichen Zusammenhangs, der Dokumentation in den Fachinformationen sowie Nachweis von Antikörpern wurde die Kausalität zwischen dem Auftreten der Thrombozytopenie und der Heparingaben als sicher beurteilt.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Stefan Weiler PhD, MHBA
Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
UniversitätsSpital Zürich
CH-8091 Zürich
stefan.weiler[at]usz.ch

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

Referenzen

– Arzneimittelinformation Swissmedic (www.swissmedicinfo.ch)
– Micromedex® 2.0, (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: http://www.micromedexsolutions.com (Zugriff 01.Januar 2017).
– Coutre S. Clinical presentation and diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. In: UpToDate, Leung LLK (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Zugriff 20. Februar 2017).
– Salter BS, Weiner MM, Trinh MA, Heller J, Evans AS, Adams DH, Fischer GW. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Comprehensive Clinical Review. J Am Coll Cardiol. 2016;67:2519–32.
– Warkentin TE. An overview of the heparin-induced thrombocytopenia syndrome. Semin Thromb Hemost. 2004; 30:273-83.
– Davoren A, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. Am J Hematol. 2006;81:36–44.
– Greinacher A. CLINICAL PRACTICE. Heparin-Induced Thrombocytopenia. N Engl J Med. 2015;373:252–61.
– Medsafe – New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority. Don't get HIT: Heparin-induced Thrombocytopenia. Prescriber Update. 2016;37:59–60.

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html