



Empfehlung der Arbeitsgruppe Perioperative Gerinnung der ÖGARI zum Thema: Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ 2 (HIT II)

Korrespondierender Autor:

Dr. Marion Wiegele
agpg@oegari.at

Co-Autoren:

Dr. Manfred Gütl, Dr. Sabine Heil, Dr. Georg Pfanner

Erstellt:

11.08.2019

Gültig bis:

31.12.2021

Versionierung:

V.1.1

Die HIT II ist durch Absinken der Thrombozytenzahlen in den ersten 2 Wochen nach Beginn einer Heparintherapie bei gleichzeitigem Auftreten von arteriellen oder venösen Thrombosen charakterisiert. Auslöser sind Autoantikörper gegen Heparin-Plättchenfaktor-4 (Heparin-PF4) Komplexe, die zur Sequestrierung von Thrombozyten und Gerinnungsaktivierung führen.

Die Inzidenz der Erkrankung variiert in Abhängigkeit von der Patientenpopulation (z.B. sind bis zu 1-3% der PatientInnen nach kardiochirurgischen Eingriffen betroffen) und der Art des verwendeten Heparins.^{1,2}

Ein höheres HIT-Risiko besteht bei:

- Verwendung von unfractioniertem Heparin (UFH): ca. 10x höheres Risiko im Vergleich zu niedermolekularem Heparin (NMH, low molecular weight heparin LMWH)
- intravenöser Verabreichung größerer Mengen UFH (Herzkatheter, Herz-Lungen-Maschine, etc.)
- Kombination mit Akute-Phase-Reaktion oder Infektion
- chirurgischen PatientInnen (bes. Herzchirurgie, Orthopädie)
- Budd-Chiari-Syndrom³
- myoproliferativer Neoplasie mit JAK 2 V617F Mutation⁴

Diagnostik:^{1,5,6}

Die HIT II ist in erster Linie eine klinische Diagnose: Thromboembolien (Hautnekrosen an Injektionsstellen, venöse und/oder arterielle Thrombosen) treten unter Heparintherapie bei gleichzeitiger Thrombozytopenie auf.

Liegt ein klinischer Verdacht vor oder zeigt sich im Labor ein Thrombozytenabfall unklarer Genese, wird im nächsten Schritt die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer HIT II mittels 4T-Score berechnet. Erhärtet sich der Verdacht einer HIT II (> 3 Punkte im 4T Score), muss die Heparintherapie sofort beendet und – trotz Thrombozytopenie - aufgrund der massiven Gefahr von Thromboembolien eine therapeutische Antikoagulation mit einem alternativen Antikoagulans (s.u.) eingeleitet werden.

Cave: beachte „versteckte“ Heparine in heparinbeschichteten Kathetern oder Katheterplomben, in PPSB Produkten etc.

		Wahrscheinlichkeitskriterien		
der HIT-Verdacht basiert auf folgenden Kriterien	Score	2	1	0
Thrombozytopenie	<input type="checkbox"/>	niedrigster Wert ≥ 20 GPT und >50% Abfall	niedrigster Wert 10-19 GPT oder 30-50% Abfall	niedrigster Wert <10 GPT oder <30% Abfall
Tag des Auftretens des Thrombozyten-Abfalls	<input type="checkbox"/>	Tag 5-10 oder ≤ 1 bei früherer Heparintherapie (innerhalb der letzten 30 Tage)	unbekannt, aber könnte zur HIT passen bzw. >Tag 10 bzw. \leq Tag 1 bei früherer Heparintherapie (innerhalb der letzten 30 bis 90 Tage)	Tag <4 (keine frühere Heparintherapie)
Thrombosen oder andere Komplikationen	<input type="checkbox"/>	gesicherte neue Thrombose, Hautnekrosen, anaphylaktische Reaktion (anaph. Reaktion nach Heparinbolus)	Fortschreitende oder rezidivierende Thrombose, Verdacht auf Thrombose (noch nicht bestätigt) oder nicht nekrotisierende Hautläsionen	keine Komplikationen
andere Gründe für Thrombozytenabfall	<input type="checkbox"/>	keine	denkbar	Definitiv
Wahrscheinlichkeits-Score	<input type="checkbox"/>			

Quelle: Universitätsmedizin Greifswald, <http://www.medizin.uni-greifswald.de/transfus>

Wahrscheinlichkeit für HIT: 6-8 Punkte: hoch , 4-5 Punkte: mittel, 0-3 Punkte: gering

Anschließend soll die Bestimmung der Heparin-PF4 Antikörper mittels enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) erfolgen. Der Befund ist meist innerhalb weniger Stunden verfügbar. Ein positiver Heparin-PF4 Antikörpertest ist kein sicherer Beweis für das Vorliegen einer HIT II, ein negativer Antikörpertest schließt eine HIT II jedoch praktisch aus.

Es gibt viele Situationen mit falsch positiven bzw. klinisch irrelevanten Antikörperbefunden.⁷ Zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose muss daher zusätzlich ein HIPAA (Heparin-induzierter-Plättchenaktivierungs-Assay) oder ein SRA (Serotonin-Release-Assay) Test durchgeführt werden. Da diese Tests nur in spezialisierten Zentren angeboten werden, dauert die Befunderstellung mindestens 24 Stunden, zumeist jedoch mehrere Tage.

Neuere Studien zeigen, dass der „PF4-dependent P-selectin expression assay“ (PEA) in Zukunft evtl. eine Methode zur Früherkennung der HIT II sein könnte.⁸ Der Test liefert bei gleichzeitig noch negativem SRA Ergebnis bereits den Hinweis auf das Vorliegen einer HIT. Im klinischen Alltag wird er jedoch noch nicht eingesetzt.

Alternative Antikoagulantien:

Die aktuellen ESA Guidelines nennen Argatroban (Argatra[®]), Bivalirudin (Angiox[®]), Fondaparinux (Arixtra[®]) und Danaparoid (Orgaran[®]) als mögliche alternative Antikoagulantien.⁹ Das weiters angeführte Lepirudin (Refludan[®]) ist in Österreich derzeit nicht verfügbar.

Argatroban wird als Medikament der ersten Wahl für niereninsuffiziente PatientInnen und Bivalirudin für PatientInnen mit kardiochirurgischen Eingriffen empfohlen.⁹ Bei Transfer auf die Normalstation kann aufgrund der subkutanen Applikationsmöglichkeit der Einsatz von Fondaparinux (Arixtra[®]) im off-label use oder Danaparoid (Orgaran[®]) überlegt werden. Vitamin K-Antagonisten können nach Stabilisierung der Thrombozytenzahl zum Einsatz kommen. Es gibt bereits erste Berichte über den off label use von NOAKs (Rivaroxaban[®], Apixaban[®], Endoxaban[®], Dabigatran[®]) in Zusammenhang mit HIT II.¹⁰

a. Argatroban (Argatra[®])^{9,11-13}

- direkter Thrombininhibitor (Wirkung nicht AT III abhängig), Medikament der 1.Wahl bei HIT II¹⁴
- Abbau: hepatal (cave: Dosisreduktion bei Leberinsuffizienz)
- HWZ: 39-52min
- kontinuierliche Gabe mittels Perfusor
 - Dosis lt. Hersteller: 2 µg/kg/min (max. 10µg/kg/min)
 - Dosis bei IntensivpatientInnen erfahrungsgemäß niedriger: 0,2µg/kg/min
 - Dosis bei V.a. Leberinsuffizienz (Child-Pugh Score 7-11):
 - Startdosis 0,5µg/kg/min bzw. bei ↓ICG-Clearance (ICG-PDR) 0,1µg/kg/min
- Monitoring: aPTT (Ziel: 1,5-3 facher Ausgangswerts, aber < 100sec)ⁱ
 - aPTT Kontrolle: 1. Kontrolle 2h nach Therapiebeginn
 - aPTT im Zielbereich: Perfusoreinstellung beibehalten, aPTT Ko 2xtgl
 - aPTT > 100sec: Argatra[®] Pause bis aPTT im Zielbereich, danach Start des Perfusors mit der Hälfte der vorherigen Dosierung, aPTT Ko nach 2h

ⁱ aufgrund variierender Referenzwerte, unterschiedlicher verwendeter Testkits und dem bekannten dosisabhängigen Einfluss von Argatroban auf die Standardlaborgerinnungstests wird die Erstellung einer Dosis-Wirkungskurve für aPTT, Thrombinzeit u./o. ECT durch das jeweilige Labor empfohlen.

- perioperatives Setting:

Argatroban Pause 3-4h vor Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko und 1-2h vor Eingriffen mit mittlerem/geringem Blutungsrisiko
zusätzlich empfiehlt sich eine aPTT Kontrolle vor OP Beginn

- Dosierung während extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO):

Start mit 0,2µg/kg/min, Dosisanpassung nach aPTT (Ziel: 50-60sec) in Schritten von 0,1µg/kg/min¹⁵

bzw. bei herzchirurgischen PatientInnen: Start mit 0,05-0,1µg/kg/min, Dosisanpassung nach aPTT (Ziel: 50-60sec) in Schritten von 0,02µg/kg/min¹⁵

- bei Verwendung eines maschinellen Autotransfusionssystems (z.B. Cellsaver®, C.A.T.S®): Expertenmeinung:¹⁶ Ziel-Endkonzentration im Reservoir von 10mg Argatroban / Liter Blut (d.h. Reservoirvolumen 500ml = 5mg Argatroban, 1000ml = 10mg Argatroban), bei Raumtemperatur ist das Blut im Reservoir damit 2 Stunden ungerinnbar

b. Bivalirudin (Angiox®)

- direkter Thrombininhibitor (DTI), zugelassen bei HIT im Kontext kardiochirurgischer Eingriffe
- HWZ: 25min
- Abbau: 80% enzymatisch, 20% renal
- Monitoring: aPTT, ECT
- Dosierung: lt. Gebrauchsinformation

c. Danaparoid (Orgaran®)

- Heparinoid
- cave: Kreuzreaktionen möglich
- Abbau: > 50% renal
- HWZ: 24h (cave: schlecht steuerbar, kein Antidot vorhanden)
- Dosierung: die Dosierung erfolgt gewichtsadaptiert und muss an die aktuelle Nierenfunktion angepasst werden; Dosisänderungen erfolgen zu Beginn der Therapie in definierten Zeitintervallen, in weiterer Folge entsprechend dem gemessenen anti-Xa-Spiegel (s.u.);
- genaue Dosisangaben finden sie in der Gebrauchsinformation des Medikaments bzw. unter www2.medizin.uni-greifswald.de/transfus → Gerinnungsdienst → Gerinnungskonsil für stationäre Patienten → Dosierungsschema Danaparoid
- Therapie: initial intravenöse Applikation (Bolusgabe gefolgt von kontinuierlicher Gabe), nach 5-7 tägiger i.v. Therapie ist eine Umstellung auf eine subkutane Gabe möglich (z.B.: i.R. des Aufenthalts auf einer Normalstation)
- Monitoring: antiXa Spiegel (Ziel: 0,5-0,8 IE/ml) für Danaparoid kalibriert

d. Fondaparinux (Arixtra®)

- Faktor Xa Hemmer
- Abbau: renal (cave: Dosisreduktion bei Kreatininclearance 20-50ml/min)
- HWZ: 14h (cave: schlecht steuerbar, kein Antidot vorhanden)
- Einsatz aufgrund beschriebener Kreuzreaktionen nur für Schwangere empfohlen (da Danaparoid als Alternative nicht zur Verfügung steht)²
- Dosierung: <50kg: 1x5mg, 50-100kg: 1x7.5mg, >100kg: 1x10mg¹⁴
- Monitoring: antiXa Spiegel (Ziel 0,5-0,8IU/ml) für Fondaparinux kalibriert

Die Antikoagulation einer evtl. notwendigen Nierenersatztherapie, (CRRT) kann bei HIT II zusätzlich zur alternativen Antikoagulation mit Citrat erfolgen. Für die therapeutische Antikoagulation einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) kann entsprechend einem Expertenkonsens¹⁵ Argatroban in oben genannter Dosierung verwendet werden.

Aktuell wird der Einsatz von Immunglobulinen zur Therapie einer „Autoimmun-HIT“ (definiert als eine trotz Beenden der Heparintherapie persistierende starke Aktivierung der Thrombozyten, die einer Standardtherapie nicht zugänglich ist) diskutiert.¹⁷⁻¹⁹ Die Therapie könnte künftig eine Option zur Therapie schwerer Verlaufsformen der HIT II sein. Eine eindeutige Empfehlung kann hierzu noch nicht gegeben werden.

Therapie von Blutungskomplikationen

Trotz der niedrigen Thrombozytenzahl treten kaum Spontanblutungen von klinischer Relevanz auf. Eine prophylaktische Gabe von Thrombozytenkonzentraten wird daher nicht empfohlen und ist sogar kontraproduktiv, da das Risiko der Thromboembolie damit weiter erhöht wird.^{14, 20} Im seltenen Falle einer transfusionspflichtigen Blutung mit Koagulopathie (z.B.: Trauma, GI-Blutung) kann die Substitution von Thrombozytenkonzentraten und Gerinnungsfaktoren notwendig werden. Die Indikation dazu ist bei bekannt hohem Thromboembolierisiko jedoch streng zu stellen. Im Falle einer Substitution von PCC (Prothrombinkomplekonzentrat) ist darauf zu achten, dass im Präparat kein Heparin enthalten ist (in Österreich derzeit nur Cofact® am Markt).

In den aktuellen Guidelines findet sich keine Stellungnahme zur Verwendung von Antikoagulantien während des Einsatzes maschineller Autotransfusionssysteme [MAT (z.B. Cellsaver®, C.A.T.S.®)] bei HIT II. Es gibt bisher eine Studie zu diesem Thema.²¹ Unsere Dosierungsempfehlung für den Einsatz von Argatroban (siehe oben) stellt daher eine Expertenmeinung dar, die auf klinischer Erfahrung basiert.¹⁶

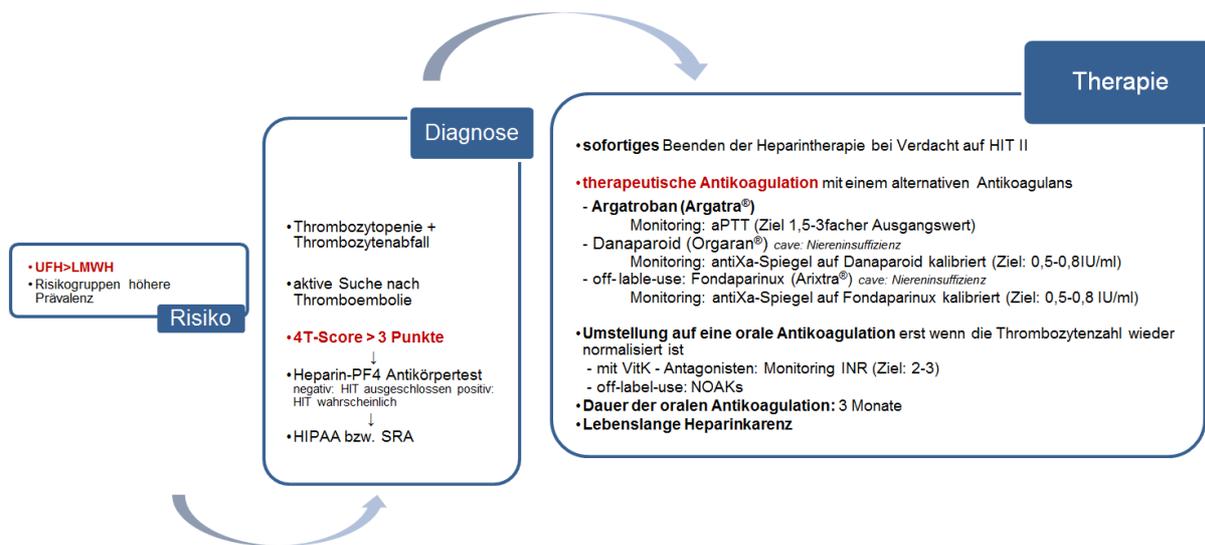
Nach dem Intensivaufenthalt:

Bei Umstellung auf VKA (VitK-Antagonisten) oder NOAKs (Nicht-Vitamin K-antagonistische orale Antikoagulantien) gilt es, folgendes zu beachten:

- Umstellung auf eine orale Antikoagulation erst wenn Thrombozyten > 150 G/l¹⁴
- keine VKA in der Akutphase (führen zu einer Verminderung des Protein C)^{2, 12}
- bei Umstellung auf VKA: VKA und Argatroban parallel für (mind. 5) - 7 Tage bis die INR an zwei aufeinanderfolgenden Tagen $\geq 2-3$ ist¹²
- erste Berichte über den erfolgreichen Einsatz von NOAKs (**Rivaroxaban**, Apixaban, Edoxaban, Dabigatran) liegen vor^{10, 22,23}

Für den Fall einer sicher diagnostizierten HIT II muss dem Patienten / der Patientin ein Pass mit einem entsprechenden Vermerk ausgestellt werden. Nach Möglichkeit sollte eine lebenslange Heparinkarenz eingehalten werden.

Die orale Antikoagulation sollte für 3 Monate fortgeführt werden.¹⁴

Zusammenfassung:**Bei Blutung**

- Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, Volumensubstitution mit Kristalloiden/Kolloiden
- Verbrauch-, Verlust- und Dilutionskoagulopathie gezielt therapieren (empfohlen POC: viscoelastische Methoden)
- strenge Indikation zur Transfusion von Thrombozytenkonzentraten
- falls Prothrombin-Komplex-Konzentrat indiziert, ausschließlich **Cofact®** verwenden (enthält kein Heparin)

Bei intraoperativer Verwendung eines maschinellen Autotransfusionssystems (z.B. Cell saver®, C.A.T.S®):

- Reservoirvolumen 500ml = 5mg Argatroban, Reservoirvolumen 1000ml = 10mg Argatroban
- Ziel ist eine Argatroban-Endkonzentration von 10mg/l Blut, das Produkt ist bei Raumtemperatur 2 Std. stabil

Antikoagulation für extrakorporale Verfahren:

- Nierenersatztherapie (CRRT) → Citrat
- extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) → Argatroban (Start: 0,2µg/kg/min, ggf. Dosisanpassung in Schritten von 0,1µg/kg/min, aPTT Ziel 50-60sec; bei herzchirurgischen PatientInnen: Start mit 0,05-0,1µg/kg/min, ggf. Dosisanpassung in Schritten von 0,02µg/kg/min, aPTT Ziel:50-60sec)

Referenzen:

1. Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2015;373:1883-4
2. East JM, Cserti-Gazdewich CM, Granton JT. Heparin-Induced Thrombocytopenia in the Critically Ill Patient. *Chest* 2017; doi: 10.1016/j.chest.2017.11.039 [Epub ahead of print]
3. Zaman S, Wiebe S, et al. Increased prevalence of heparin-induced thrombocytopenia in patients with Budd-Chiari syndrome: a retrospective analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28:967-71
4. Castelli R, Gallipoli P, Schiavon R, et al. High prevalence of heparin induced thrombocytopenia with thrombosis among patients with essential thrombocytemia carrying V617F mutation. *J Thromb Thrombolysis.* 2018; 45:106-113
5. Greinacher A, Althaus K, et al. Heparin-induced thrombocytopenia *Hämostaseologie* 2010;30:17-28
6. Lo GK, Juhl D, et al. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006;4:759-65
7. Farley S, Cummings C, Heuser W, et al. Prevalence and Overtesting of True Heparin-Induced Thrombocytopenia in a 591-Bed Tertiary Care, Teaching Hospital. *J Intensive Care Med.* 2017 Jan 1:885066617722707. doi: 10.1177/0885066617722707. [Epub ahead of print]
8. Jones CG, Pechauer SM, Curtis BR, et al. A Platelet Factor 4-Dependent Platelet Activation Assay Facilitates Early Detection of Pathogenic Heparin-Induced Thrombocytopenia Antibodies. *Chest* 2017;152:e77-e80
9. Duranteau J, Taccone FS, Verhamme P, Ageno W for the ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34:1–5
10. Warkentin T, Pai M, Linkins LA. Direct oral anticoagulants for treatment of HIT: update of Hamilton experience and literature review. *Blood* 2017;130:1104-13
11. Link A, Girdt M, et al. Argatroban for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 2009;37:105–10
12. Alatri A, Armstrong AE, et al. Results of a consensus meeting on the use of argatroban in patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring antithrombotic therapy – A European Perspective. *Thromb Res.* 2012;129:426-33
13. Saugel B, Phillip V, et al. Argatroban therapy for heparin-induced thrombocytopenia in ICU patients with multiple organ dysfunction syndrome: a retrospective study. *Crit Care* 2010; 14:R90 Erratum in: *Crit Care.* 2012;16:415
14. Linkins LA, Dans AL, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th edition: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e495S–e530S

15. Nöbauer H. Gerinnungsmanagement bei ECMO: Argatroban als gut steuerbare Alternative zur effektiven Antikoagulation. Wiener Klinisches Magazin 2019; 22 (2):1 (Sonderdruck)
16. Fries D, Gütl M, Heschl M, et al. Klinischer Erfahrungsaustausch für die Praxis: Argatroban bei Heparinunverträglichkeit. Wiener Klinisches Magazin 2014; 2:42-5
17. Ning S, Warkentin TE. IV Immunoglobulin for Autoimmune Heparin-Induced Thrombocytopenia. Chest. 2017;152:453-5
18. Padmanabhan A, Jones CG, Pechauer SM, et al. IVIg for treatment of severe refractory heparin-induced thrombocytopenia. Chest 2017;152:478-85
19. Azimov MB, Slater ED. Persistent Heparin-Induced Thrombocytopenia Treated With IVIg. Chest 2017;152:679-80
20. Warkentin TE. Heparin-Induced Thrombocytopenia in Critically Ill Patients Semin Thromb Hemost 2015;41:49-60
21. Beiderlinden M, Brau C, Di Grazia S, et al. Argatroban for anticoagulation of a blood salvage system - an ex-vivo study. BMC Anesthesiology 2016;16:37
22. Sharifi M, Bay C, et al. New oral anticoagulants in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. Thromb Res. 2015;135:607-9
23. Dhakal P, Pathak R, et al. New Oral Anticoagulants for the Management of Heparin Induced Thrombocytopenia: A Focused Literature Review. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2015; 13:87-91