

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN III
Prof. Dr. med. Wolfgang Herr
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**EVALUATION VON VORTESTWAHRSCHEINLICHKEIT UND DIAGNOSTIK
DER HEPARININDUZIERTEN THROMBOZYTOPENIE AM
UNIVERSITÄTSKLINIKUM REGENSBURG**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Linnéa Dorothea Johanna Oertli

2018

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	PD Dr. Christina Hart
2. Berichterstatter:	PD Dr. Susanne Heimerl
Tag der mündlichen Prüfung:	09.01.2019

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	8
1.1	Heparininduzierte Thrombozytopenie	8
1.2	Pathogenese	8
1.3	Epidemiologie	10
1.4	Klinische Manifestation der HIT	11
1.4.1	Thrombozytopenie	11
1.4.2	Thromboembolie.....	12
1.5	Diagnostik	13
1.5.1	Prättestwahrscheinlichkeit.....	13
1.5.2	Labordiagnostik	15
1.5.2.1	Immunologische Labortests.....	15
1.5.2.2	Funktionelle Labortests.....	16
1.5.3	Diagnostischer Algorithmus	17
1.6	Therapie	18
1.7	Problematik der HIT-Diagnostik und Zielsetzung der Arbeit	19
2	Material und Methoden.....	21
2.1	Patienten.....	21
2.1.1	Retrospektive Analyse	21
2.1.2	Prospektive Analyse	21
2.2	Vortestwahrscheinlichkeit.....	22
2.2.1	4-T-Score	22
2.2.1.1	Thrombozytopenie	22
2.2.1.2	Tag des Auftretens des Thrombozytenabfalls	22
2.2.1.3	Thrombosen oder andere Komplikationen.....	22
2.2.1.4	Andere Gründe für Thrombozytenabfall	23

	4
2.2.2 Vereinfachter 4-T-Score.....	23
2.3 Labordiagnostik.....	24
3 Ergebnisse.....	26
3.1 Retrospektive Analyse.....	26
3.1.1 Übersicht.....	26
3.1.1.1 Patientencharakteristik.....	26
3.1.1.2 Einsender	26
3.1.1.3 Vereinfachter 4T-Score.....	27
3.1.1.4 HIT-Tests in den Jahren 2013 und 2014	28
3.1.2 Diagnostik 2013.....	29
3.1.2.1 PaGIA	30
3.1.2.2 ELISA	31
3.1.2.3 HIPA.....	31
3.1.3 Klinische Merkmale 2013	32
3.1.3.1 Thromboembolische Ereignisse	32
3.1.3.2 Antikoagulation	32
3.1.3.3 Dokumentation	33
3.1.4 Diagnostik 2014.....	34
3.1.4.1 CLIA	34
3.1.4.2 HIPA.....	34
3.1.5 Klinische Merkmale 2014	35
3.1.5.1 Thromboembolische Ereignisse	35
3.1.5.2 Antikoagulation	35
3.1.5.3 Dokumentation	36
3.1.6 Vergleich der HIT-Diagnostik 2013 und 2014.....	36
3.1.6.1 Diagnostik.....	36
3.1.6.2 Testergebnisse ELISA/CLIA	38

3.1.6.3	Kostenanalyse: HIT-Labortests und alternative Antikoagulanzen	39
3.1.7	Patienten mit gesicherter HIT	40
3.1.7.1	Einsender	40
3.1.7.2	Immunologische Tests	41
3.1.7.3	Thromboembolische Ereignisse	41
3.1.7.4	Antikoagulation	42
3.1.7.5	Dokumentation	42
3.1.8	Zusammenfassung der HIT-Patienten 2013/2014.....	44
3.2	Prospektive Analyse.....	50
3.2.1	Patientencharakteristik.....	50
3.2.2	Einsender	51
3.2.3	Originale Prätestwahrscheinlichkeit	52
3.2.3.1	Befund der Thrombozyten.....	52
3.2.3.2	Angaben im LIS.....	53
3.2.3.3	Vereinfachter 4-T-Score	54
3.2.4	HIT-Diagnostik.....	54
3.2.5	Alternative Antikoagulation	56
3.2.6	Thromboembolische Ereignisse	56
3.2.7	Prätestwahrscheinlichkeit und Laborergebnis	56
3.2.8	Prätestwahrscheinlichkeit und Antikoagulation	57
3.2.9	Gerinnungskonsil	57
3.2.10	Patienten mit positivem CLIA.....	58
4	Diskussion	59
5	Zusammenfassung	68
6	Anhang.....	69
6.1	HIT-Arbeitsblatt	69
6.2	Tabellenverzeichnis	72

6.3	Abbildungsverzeichnis	72
7	Literaturverzeichnis.....	74
	Danksagung.....	81

Abkürzungsverzeichnis

HIT: Heparininduzierte Thrombozytopenie

UKR: Universitätsklinikum Regensburg

PF4: Plättchenfaktor 4

NMH: niedermolekulares Heparin

UFH: unfraktioniertes Heparin

IL-8: Interleukin-8

NAP-2: neutrophil-activating peptide 2

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

CLIA: Chemiluminescence Immunoassay

SRA: Serotonin release assay

HIPA: Heparin- induced platelet aggregation

LIS: Laborinformationssystem

DIC: Disseminierte intravasale Koagulopathie

OD: Optical density

PPSB: Prothrombinkomplex-Konzentrat

VKA: Vitamin-K-Antagonist

DTI: direkter Thrombinhemmer

1 Einleitung

1.1 Heparininduzierte Thrombozytopenie

Die heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) stellt eine schwerwiegende Form der erworbenen Thrombophilien dar. Sie ist eine immunologisch vermittelte, prothrombotische Arzneimittelwirkung und wird in einem charakteristischen Zeitfenster unter einer Heparintherapie beobachtet. Die HIT führt zu einem erhöhten Risiko für venöse und/oder arterielle thrombotische Ereignisse und stellt damit eine paradoxe Komplikation einer Therapie mit dem Antikoagulans Heparin dar. Die prothrombotische Wirkung entsteht durch thrombozytenaktivierende Antikörper gegen Komplexe aus Plättchenfaktor 4 (PF4) und Heparin. Die Therapie der HIT besteht aus dem umgehenden Absetzen aller Heparine und dem Beginn einer Therapie mit einem alternativen Antikoagulans. Von der HIT Typ II ist die klinisch wenig relevante Form der HIT Typ I abzugrenzen. Bei dieser Form führen nicht immunologische Mechanismen zu einem moderaten Abfall der Thrombozytenzahlen (1–3). In der vorliegenden Arbeit wird der Begriff „HIT“ stets synonym für die HIT Typ II verwendet. In den vergangenen Jahrzehnten entwickelte sich die HIT durch bedeutende wissenschaftliche Fortschritte von einer Erkrankung, deren Existenz zunächst kontrovers diskutiert wurde, zu einem gut erforschten Krankheitsbild (2, 4). Dennoch stellt die Diagnostik der HIT bis heute eine Herausforderung dar und erfordert sowohl eine sorgfältige klinische Beurteilung als auch eine adäquate Labordiagnostik (5).

1.2 Pathogenese

Bezüglich der medikamentenassoziierten Thrombozytopenien nimmt die HIT eine Sonderrolle ein. Statt mit einer Blutung geht die HIT mit einer Plättchenaktivierung und somit mit einem erhöhten Risiko für Thrombosen einher (2). Die HIT wird auch als klinisch-pathologisches Syndrom bezeichnet, da sie durch Thrombozytopenie (ggf. mit Thrombosen) und dem Nachweis von Antikörpern gegen PF4-Heparin-Komplexe charakterisiert ist (6). Die Heparinexposition induziert Antikörper gegen PF4-Heparin-Komplexe, wodurch multimolekulare Immunkomplexe entstehen. PF4, ein Chemokin aus den Speichergranula der Thrombozyten, ist positiv geladen, das Glykosaminoglykan Heparin stark negativ (7). Durch die Bindung von Heparin an PF4 kommt es zu einer Konformationsänderung, wodurch immunogene Epitope des PF4 zugänglich werden (8, 9). Die Antikörperantwort kann mehrere Antikörperklassen (IgA, IgM und/oder IgG) beinhalten, es scheint jedoch nur das IgG gegen die PF4-Heparin-Komplexe von klinischer Bedeutung zu sein (7, 10). Die entstehenden IgG-PF4-Heparin-Komplexe binden über den Fc-Teil der Antikörper an die FcγIIa-Rezeptoren der

Thrombozyten und quervernetzen diese (11–13). Hierdurch kommt es zu einer intravaskulären Thrombozytenaktivierung und Thrombozytenaggregation, was eine Thrombozytopenie sowie die Entstehung von thrombozytären Mikropartikel zur Folge hat. Dadurch kommt es zur Aktivierung der plasmatischen Gerinnungskaskade und zur vermehrten Thrombinbildung. Über Fc γ I-Rezeptoren verbinden sich die IgG-PF4-Heparin-Komplexe außerdem mit Monozyten und aktivieren diese. Durch Endothelzellaktivierung kommt es zu einer weiteren Aktivierung von Thrombozyten und auch Monozyten, was die Thrombinbildung verstärkt und das Risiko für venöse und arterielle Gefäßverschlüsse erhöht (7, 14, 15) (Vgl. Abb. 1). Je längerkettig und damit negativer geladen das Heparinmolekül ist, desto größere PF4-Heparin-Komplexe entstehen, welche mehr Antikörper binden können. Durch die größeren Immunkomplexe werden mehr Thrombozyten vernetzt, sodass es zu einer stärkeren Thrombozytenaktivierung im Vergleich zu kleineren Immunkomplexen kommt. Deshalb zeigen unfraktionierte Heparine (UFH) ein höheres Risiko für eine HIT als niedermolekulare Heparine (NMH). Neben PF4 können auch IL-8 und NAP-2 als Antigen bei der HIT fungieren. Diese sind selten und für die HIT weniger relevant (7).

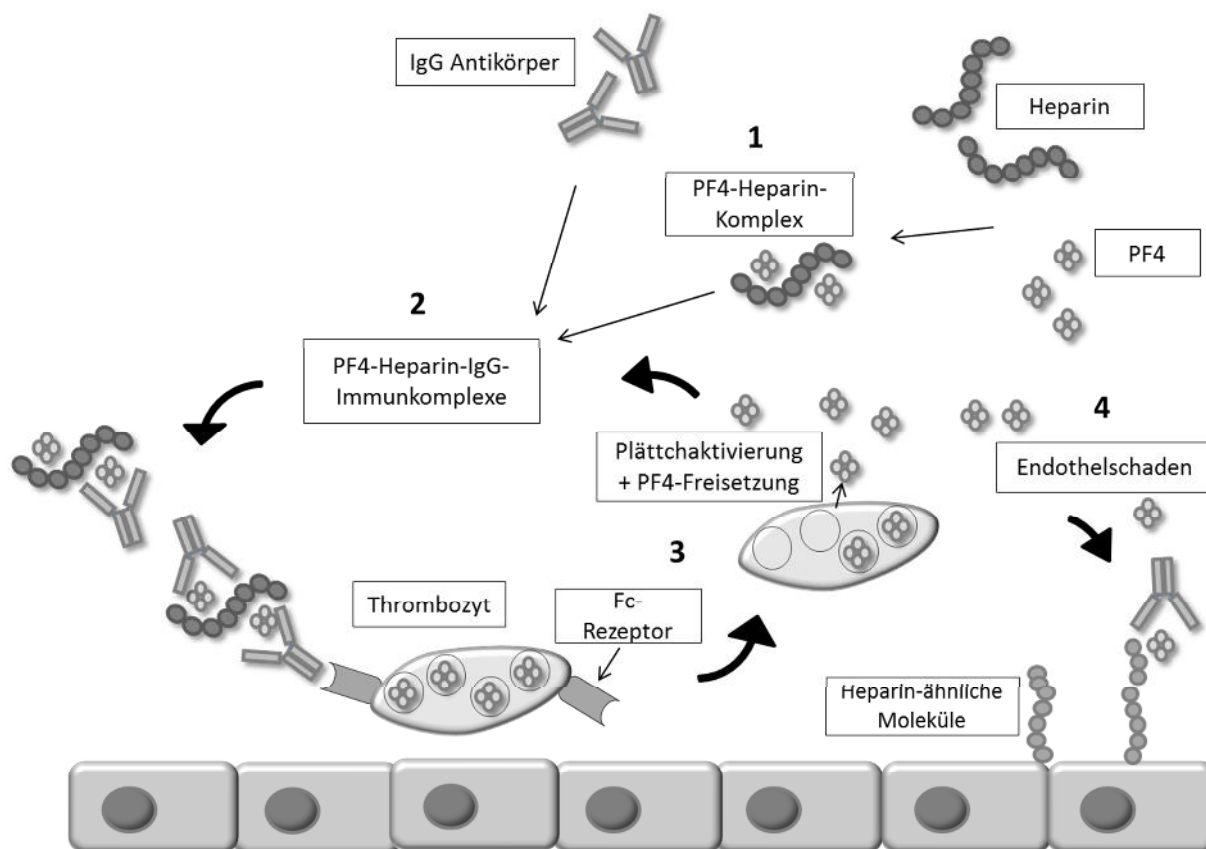


Abbildung 1: Pathogenese der HIT

Heparin und PF4 bilden einen Komplex an den IgG Antikörper binden (=1). Es entstehen PF4-Heparin-IgG-Immunkomplexe (=2). Durch Bindung der Immunkomplexe an den FcγIIa-Rezeptor der Thrombozyten kommt es zur Vernetzung und konsekutiv zur Plättchenaktivierung (=3). Durch Bildung von Mikropartikeln und anderen thrombozytenaktivierenden Substanzen wird die Gerinnungskaskade aktiviert und Thrombin gebildet. Zusätzlich bilden sich durch Heparin-ähnliche Moleküle und PF4 an der Endothelmembran Immunkomplexe, wodurch die Endothelzellen aktiviert werden. Die Folge ist eine Zunahme der Thrombozytenadhäsion und der Thrombinbildung und eine zusätzliche Freisetzung von PF4 (=4) (16)

1.3 Epidemiologie

Das Auftreten der HIT ist sehr variabel und abhängig von der Art des Heparins (NMH oder UFH) und der Patientenpopulation. Die Inzidenz der HIT bewegt sich zwischen < 1% und > 5% (17). UFH verursacht häufiger eine HIT als NMH (18). Eine Metaanalyse von Martel et al. ergab für Patienten mit NMH-Therapie ein absolutes HIT-Risiko von 0,2% und bei Patienten, die mit UFH behandelt wurden, ein Risiko von 2,6%. Die meisten Studien dieser Metaanalyse beinhalteten Patienten mit orthopädischen Operationen (19). Neben der Art des verabreichten Heparins haben auch Patientenpopulation, Alter und Geschlecht Einfluss auf das HIT-Risiko (2). Eine gepoolte Analyse von 7 prospektiven Studien zeigte ein größeres HIT-Risiko bei chirurgischen Patienten im Vergleich zu internistischen Patienten (18). Die Inzidenz der HIT bei intensivmedizinisch behandelten Patienten mit Heparinexposition beträgt etwa 0,3 – 0,5%. Dagegen wird die Häufigkeit des Auftretens einer Thrombozytopenie bei intensivmedizinisch behandelten Patienten ohne HIT mit 30 – 50%

angegeben. Ein Großteil der Patienten, die Antikörper gegen PF4-Heparin-Komplexe bilden entwickeln keine HIT, was zur HIT-Überdiagnostik beiträgt (20). Die Inzidenz der klinischen HIT (HIT mit Thromboembolien) lässt sich mithilfe des Eisberg-Modells veranschaulichen (vgl. Abb. 2).

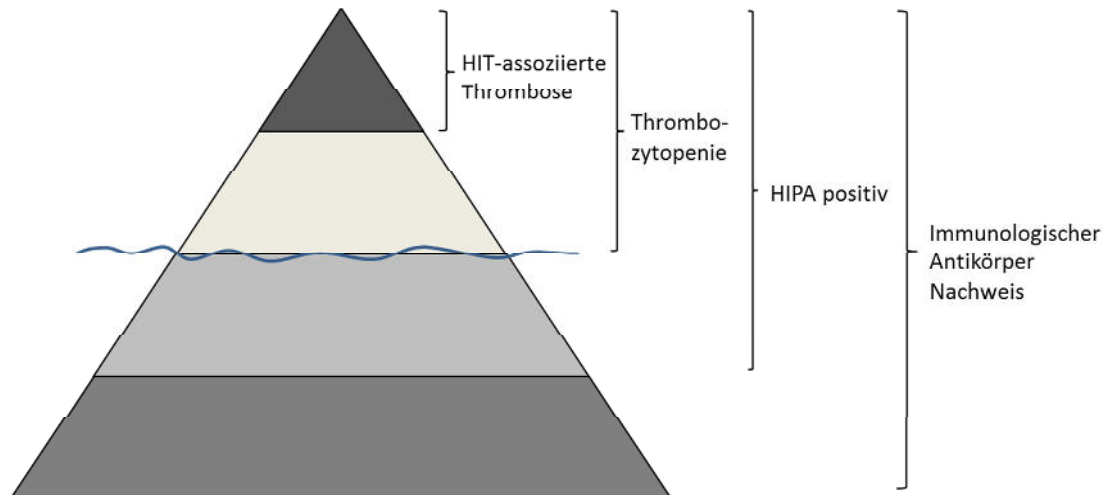


Abbildung 2: Eisbergmodell der HIT

Der gesamte „Eisberg“ stellt alle Patienten mit positivem Antikörpernachweis im Antigentest dar. Durch den hohen Anteil falsch positiver Ergebnisse in den Antigentests, zeigt nur ein Bruchteil der Patienten auch ein positives Ergebnis im funktionellen Test. Hiervon wird die HIT wiederum nur bei einem Teil der Patienten klinisch apparent. Beispielhaft beträgt für internistische Patienten der Anteil an Patienten mit positivem immunologischem HIT-Test etwa 3 % von allen internistischen Patienten unter Heparintherapie. Der Anteil der positiven HIPA daran beträgt ca. 1 %. Die „Spitze des Eisbergs“ bilden Patienten mit Thrombozytopenie und Thromboembolien. Ca. 0,5 % zeigen einen Thrombozytenabfall und lediglich etwa 0,25 % aller internistischer Patienten unter Heparintherapie weisen thromboembolische Komplikationen auf (7)

1.4 Klinische Manifestation der HIT

Die Diagnose der HIT als klinisch-pathologisches Syndrom stützt sich auf das mit der HIT vereinbare klinische Bild und den Labornachweis von anti-PF4-Heparin Antikörpern bzw. plättchenaktivierenden IgG Antikörpern (21). Das häufigste klinische Symptom der HIT ist die Thrombozytopenie. Das zweite Leitsymptom sind neu auftretende venöse und/oder arterielle Thromben. Das Auftreten von Blutungen oder Petechien ist nicht typisch für die HIT, auch nicht bei den vereinzelt Patienten mit sehr niedrigen Thrombozytenzahlen $<10 \times 10^9/L$ (22).

1.4.1 Thrombozytopenie

Standardmäßig spricht man bei Thrombozytenwerten $<150 \times 10^9/L$ von einer Thrombozytopenie (22). Thrombozytopenie ist ein häufiges Symptom bei Intensivpatienten (Inzidenz 30 – 50%) und in den meisten Fällen sind andere Gründe als die HIT der Auslöser des Plättchenabfalls (20). Die Thrombozytopenie weist somit eine geringe Spezifität für die Diagnostik der HIT auf (2). Deshalb sind Wert, Abfall und Verlauf der Thrombozytenzahl entscheidend.

Um das Ausmaß des Thrombozytenabfalls zu erfassen, wird der niedrigste Thrombozytenwert unter Heparin im Bezug zum Maximalwert der Thrombozyten nach Hepariningabe bewertet. Der größte Anteil der HIT-Patienten zeigt einen Abfall der Thrombozytenzahl von $\geq 50\%$. In etwa 10% der HIT-Fälle fällt die Thrombozytenzahl um etwa 30 – 50% (23). Der Median der minimalen Thrombozytenwerte bei bestätigter HIT beträgt etwa $60 \times 10^9/L$. Im Gegensatz dazu liegen die Thrombozytenwerte bei anderen medikamentenassoziierten Thrombozytopenien (bspw. durch bestimmte Antibiotika) typischerweise deutlich niedriger ($\leq 20 \times 10^9/L$) und gehen mit Blutungen einher. Außerdem kann eine HIT auch dann vorliegen, wenn nach standardmäßiger Definition keine Thrombozytopenie vorliegt, also die Thrombozytenwerte $>150 \times 10^9/L$ betragen. In diesen Fällen liegt meist ein beträchtlicher Abfall der Thrombozytenzahlen ($>50\%$) vor (22).

Der Abfall beginnt typischerweise 5 – 10 Tage nach Beginn der Heparinexposition (24). In seltenen Fällen kommt es zu einem früheren Abfall der Thrombozytenzahlen (= *rapid onset HIT*) (22). Diese Form tritt auf, wenn die Patienten bereits in den vorhergehenden 100 Tagen mit Heparin behandelt wurden (24). Der frühe Abfall der Thrombozyten wird wahrscheinlich durch verbleibende zirkulierende Antikörper, welche im Zuge der Immunantwort auf die frühere Heparintherapie gebildet wurden, ausgelöst (22). In seltenen Fällen kann es bei der *rapid-onset HIT* direkt nach Verabreichung eines Heparinbolus zum Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion kommen (25, 26). Werden Patienten mit in der Vergangenheit bestätigter HIT nach Verschwinden der heparinabhängigen Antikörper mit Heparin reexponiert, entwickeln sie jedoch nicht zwangsläufig eine neue Episode der HIT (24). Eine weitere Sonderform der HIT stellt die *delayed-onset HIT* dar. Bei dieser seltenen Form beginnt die HIT erst einige Tage nach Beendigung der Heparinbehandlung oder persistiert mehrere Wochen trotz dem Absetzen des Heparins. Bei diesen Patienten kann es bereits im typischen Zeitfenster (Tag 5 – 10 nach Beginn der Hepariningabe) zum Thrombozytenabfall kommen, doch meist tritt die maximale Ausprägung der HIT etwa 14 Tage nach Beginn der Heparinexposition auf (22). Weiterhin gilt es zu beachten, dass nach großen Operationen das Zeitfenster für die Berechnung des Thrombozytenabfalls wieder neu beginnt. Somit wird der Tag der Operation als Tag 0 gewertet auch wenn bereits im Vorfeld Heparin verabreicht wurde (15).

1.4.2 Thromboembolie

Thromboembolische Ereignisse sind die häufigste und eine möglicherweise lebensbedrohliche Komplikation der HIT (2). Die Thrombosen ereignen sich sowohl im venösen als auch im

arteriellen System, wobei venöse Thromben deutlich häufiger auftreten (Ratio venöse/arterielle Thrombose = 4:1). Lebensbedrohliche Komplikationen werden am häufigsten von Lungenarterienembolien verursacht. Bei Patienten mit isolierter HIT ohne Thrombose liegt das Risiko, innerhalb von 30 Tagen ein thromboembolisches Geschehen zu erleiden, bei ca. 50% (27). In Tabelle 1 sind die klinischen Manifestationen der HIT aufgeführt.

Tabelle 1: Klinische Manifestation der HIT

Adaptiert von Warkentin et al (28)

Venös	Arteriell	Sonstige
Tiefe Venenthrombose	Akute Ischämie der unteren Extremität	Hautnekrosen an Heparininjektionsstellen
Lungenembolie	Zerebrovaskulärer Insult	Akute systemische Reaktionen nach Heparinbolusinjektion
Umschriebene Gangrän bei Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten	Myokardinfarkt	Disseminierte intravaskuläre Gerinnung
Zerebrale Venenthrombose Nebenniereninfarkt	Thrombosen anderer Arterien	

1.5 Diagnostik

Trotz der Verfügbarkeit sensitiver HIT-Labortests bestehen in der alleinigen Anwendung dieser noch wesentliche Nachteile: Die Testbefunde sind nicht immer rechtzeitig verfügbar und einige immunologische HIT-Tests detektieren auch Antikörper, die in der Regel keine klinische Bedeutung haben (HIT-Antikörper der Klassen IgA und IgM), was zu diagnostischer Unsicherheit führt (14). Weiterhin bereitet die Frage, ob Heparin abgesetzt werden sollte häufig Schwierigkeiten. Heparin bei Patienten mit geringer Vortestwahrscheinlichkeit für eine HIT durch ein alternatives Antikoagulans zu ersetzen, kann zu gravierenden Blutungen führen. Aufgrund dieser Überlegungen sollte vor einer laborchemischen Testung ein klinisches Scoring-System verwendet werden, um die Vortestwahrscheinlichkeit der HIT zu ermitteln (5, 29). Dies kann ein frühzeitiges Erkennen der HIT ermöglichen und somit das Risiko lebensgefährlicher Komplikationen verringern (14). Bei einer mittleren oder hohen Vortestwahrscheinlichkeit sollte eine weiterführende Labordiagnostik erfolgen, Heparin abgesetzt und eine Therapie mit einem alternativen Antikoagulans begonnen werden (15).

1.5.1 Prätestwahrscheinlichkeit

Es wurden bereits mehrere Modelle entwickelt, um die Vortestwahrscheinlichkeit der HIT im klinischen Alltag zu ermitteln (5, 30–32). Ein weit verbreitetes und gut untersuchtes System

ist der 4T-Score (Vgl. Tabelle 2). Er zeigt eine hohe Sensitivität bei jedoch gering positiv prädiktivem Wert. Bei einer geringen 4-T Punktzahl ist der 4T-Score aufgrund seines hohen negativ prädiktiven Wertes eine gute Möglichkeit um eine HIT auszuschließen. Mittlere und hohe Vortestwahrscheinlichkeiten erfordern eine weitere Abklärung (5, 33).

Tabelle 2: Punktesystem zur Berechnung der HIT-Vortestwahrscheinlichkeit: 4-T-Score

Adaptiert sowohl von Lo et al (5) als auch von dem Anforderungsschein zur Thrombozytendiagnostik der Universitätsmedizin Greifswald (URL:http://www2.medizin.uni-greifswald.de/transfus/fileadmin/user_upload/doku_thrombo_gerinnung/uanford_hitscore.pdf, Stand: 12.02.2018)

Kriterien für HIT-Verdacht	2 Punkte	1 Punkt	0 Punkte
Thrombozytopenie	Niedrigster Wert $\geq 20 \times 10^9/L$ und $>50\%$ Abfall	Niedrigster Wert $10 - 19 \times 10^9/L$ oder $30 - 50\%$ Abfall	Niedrigster Wert $< 10 \times 10^9/L$ oder $<30\%$ Abfall
Tag des Auftretens des Thrombozytenabfalls	Tag 5 – 10 oder ≤ 1 bei früherer Heparintherapie (innerhalb der letzten 30 Tage)	Unbekannt, aber könnte zur HIT passen bzw. $> \text{Tag } 10$ bzw. $\leq \text{Tag } 1$ bei früherer Heparintherapie (innerhalb der letzten 30 bis 90 Tage)	$< \text{Tag } 4$ (keine frühere Heparintherapie)
Thrombosen oder andere Komplikationen	Gesicherte neue Thrombose, Hautnekrosen, anaphylaktische Reaktionen (nach Heparinbolus)	Fortschreitende oder rezidivierende Thrombose, Verdacht auf Thrombose (noch nicht bestätigt) oder nicht nekrotisierende Hautläsion	Keine Komplikationen
Andere Gründe für Thrombozytenabfall	Keine	Denkbar	Definitiv

Vortestwahrscheinlichkeit: 0-3 Punkte: gering, 4-5 Punkte: mittel, 6-8 Punkte: hoch

Vor allem bei intensivmedizinisch behandelten Patienten bereitet die klinische Diagnose der HIT oftmals Schwierigkeiten. Bei dieser Patientengruppe bedingen häufig andere Ursachen die Thrombozytopenie. Folgende Differenzialdiagnosen müssen vor allem bei kritisch Kranken ausgeschlossen werden: Pseudothrombozytopenie, Thrombozytenverlust/-verbrauch (z.B. extrakorporaler Kreislauf), Hämodilution, Verbrauchskoagulopathie/Sepsis, massive Lungenembolie, medikamenteninduzierte Thrombozytopenie, Immunthrombozytopenie, verminderte Thrombozytenproduktion (z.B. hämatologische Grunderkrankung, Noxen). Oftmals kann die Kinetik der Thrombozytopenie für die Differenzialdiagnose hilfreich sein. Bei einer HIT kommt es meist nicht vor Tag 5 zu einem Abfall der Thrombozyten, anschließend fällt die Thrombozytenzahl jedoch schnell (innerhalb von 1-2 Tagen). Bei der Hämodilution fällt die Thrombozytenzahl sehr rasch nach massiven Blutverlusten und Transfusionen ab. Bei einem extrakorporalen Kreislauf, bei Sepsis oder bei hämatotoxischen

Medikamenten ist dagegen ein kontinuierlicher Abfall der Thrombozyten über mehrere Tage typisch (14).

1.5.2 Labordiagnostik

Bei mittlerer oder hoher Prätestwahrscheinlichkeit sollte eine HIT-Labordiagnostik erfolgen.

Die Labordiagnostik umfasst zwei Kategorien:

- Immunologische Tests: Nachweis von zirkulierenden Anti-PF4-Heparin-Komplex Antikörpern, unabhängig von deren thrombozytenaktivierendem Effekt
- Funktionelle Tests: Nachweis des heparinabhängigen, thrombozytenaktivierenden Effekts der Antikörper im Patientenserum/-plasma

HIT-Antikörper sind transient und im Median 50 – 85 Tage nach dem ersten positiven Labortest nicht mehr im Serum des Patienten nachweisbar (24). Aus diesem Grund ist eine initial vollständige Diagnostik von Bedeutung, da zu einem späteren Zeitpunkt eine Bestätigung oder Ausschluss der Diagnose HIT nicht mehr möglich ist.

1.5.2.1 Immunologische Labortests

Antigentests (immunologische Tests) weisen die an PF4-Polyanion-Komplexe gebundene Antikörper nach (34). Zum Nachweis stehen mehrere Verfahren zur Verfügung, wovon vor allem der häufig verwendete HIT-ELISA in vielen Studien untersucht wurde (35). Allerdings sind ELISA-Tests oft nur ein- bis zweimal pro Woche verfügbar und benötigen ein spezialisiertes Labor. Aufgrund dieser Nachteile wurden Schnelltests zur HIT-Diagnostik entwickelt: Particle gel immunoassay (PaGIA), Lateral flow immunoassay, Latex agglutination assay und Chemiluminescent immunoassay (CLIA). Die Durchführung von PaGIA und Lateral flow immunoassay ist auch in einem Routinelabor möglich, da für sie keine speziellen Analysegeräte oder Fachkenntnisse erforderlich sind. CLIA und Latex agglutination assay können vollständig automatisiert erfolgen und stehen somit 24 Stunden täglich zur Verfügung. Bestimmte ELISA (z.B. PF4-IgG-ELISA), CLIA und Lateral flow immunoassay sind IgG-spezifisch, d.h. sie weisen nur die für die HIT relevanten IgG-Antikörper nach. Die anderen immunologischen Tests sind polyspezifisch, da sie auch andere Antikörperklassen (IgG, IgM, IgA) erfassen (36).

Zur Durchführung eines HIT-ELISA wird der PF4/Heparin-Komplex an eine Mikrotiterplatte gebunden. Durch Anti-Human-Immunglobulin-Antikörper und einer anschließenden Enzym-Substrat-Reaktion wird die Bindung von HIT-Antikörpern aus dem Patientenserum an das Antigen (PF4/Heparin-Komplex) nachgewiesen (14). Der PaGIA ist ein Agglutinationstest,

bei dem an Polystyrolpartikel gebundene PF4-Heparin-Komplexe bei Zugabe von HIT-Antikörpern agglutiniert werden. Für den Nachweis wird ein ID-Mikrosäulen-Zentrifugationssystem verwendet (37). Bei der Durchführung eines CLIA werden magnetische Partikel verwendet, die mit einem Komplex aus PF4 und Polyvinylsulfat (PVS) beschichtet sind. Der PF4-PVS-Komplex bindet die HIT-Antikörper aus der Patientenprobe. Nach Zugabe von Anti-Human-IgG-Antikörpern und Reagenzien für eine Lumineszenzreaktion wird das emittierte Licht gemessen, welches direkt proportional die anti-PF4-Heparin-IgG-Konzentration der Patientenprobe darstellt (38).

1.5.2.2 Funktionelle Labortests

Der Vorteil der funktionellen Tests besteht darin, dass sie die Pathogenese der HIT in vitro besser widerspiegeln als Antigentests. Nur ein geringer Anteil der PF4-Heparin-Antikörper verfügen über eine plättchenaktivierende Wirkung (vgl. Eisbergmodell, Abb. 2) (39). Funktionelle Tests, wie beispielweise der Serotoninfreisetzungstest (serotonin release assay, SRA) und der Heparin-induzierte Plättchenaktivierungstest (HIPA) weisen eine heparinabhängige Aktivierung von gewaschenen Fremdthrombozyten durch die im Patientenserum befindlichen PF4-Heparin-Antikörper nach. Folglich verfügen sie über einen höheren positiv prädiktiven Wert als die Antigentests (34), und eignen sich daher als Bestätigungstest für eine HIT.

Mittels SRA (Serotonin release assay) wird die Plättchenaktivierung durch die Freisetzung von ^{14}C -Serotonin aus Spenderthrombozyten gemessen (40). Zur Durchführung eines SRA werden Thrombozyten gesunder Spender benötigt, die mit einer Pufferlösung gewaschen und mit radioaktivem ^{14}C -Serotonin inkubiert werden. Anschließend werden die radioaktiv markierten Spenderthrombozyten mit dem Patientenserum und Heparin inkubiert. Darauf folgend wird das freigesetzte ^{14}C -Serotonin gemessen. Das Testergebnis beschreibt die prozentuale Serotonin-Freisetzung bei niedrigen Heparinkonzentrationen, welches ab >20% als positiv gilt. Bei sehr hohen Heparinkonzentrationen wird die Reaktion meist gehemmt (36). Der HIPA basiert auf der visuellen Ablesung der heparin-induzierten Plättchenaktivierung auf einer Mikrotiterplatte (41). Für den HIPA werden gewaschene Thrombozyten von vier gesunden Spendern mit dem Patientenserum und Heparin inkubiert. Der Test ist positiv, wenn es innerhalb von 30 Minuten bei mindestens zwei der vier Spenderproben zur Thrombozytenaggregation kommt (36).

Funktionelle Tests weisen eine hohe Spezifität und Sensitivität auf und werden als Goldstandard der HIT-Diagnostik betrachtet. Verglichen mit den immunologischen Tests

benötigen die Funktionstests jedoch eine längere Durchlaufzeit und sind aufwendiger in der Durchführung. Zudem sind die funktionellen Tests nur an wenigen Zentren verfügbar. Daher eignen sie sich als Bestätigungstest im Anschluss an die klinische Vortestwahrscheinlichkeit und den Antigentest (36).

1.5.3 Diagnostischer Algorithmus

Die Diagnose HIT erfordert sowohl die Ermittlung der Vortestwahrscheinlichkeit (klinische Einschätzung) als auch einen positiven funktionellen Test. Der 4T-Score ermöglicht eine standardisierte Beurteilung der Vortestwahrscheinlichkeit. Ein geringes Score-Ergebnis sagt ein negatives Laborergebnis voraus (5). Der höchste Vorhersagewert wird durch die Kombination von Scoring-System und Labortest erzielt (42). Um die klinischen und laborchemischen Informationen zu verbinden und eine geeignete Handlungsstrategie zu finden, empfiehlt sich das Vorgehen nach einem Algorithmus (Vgl. Abb. 3).

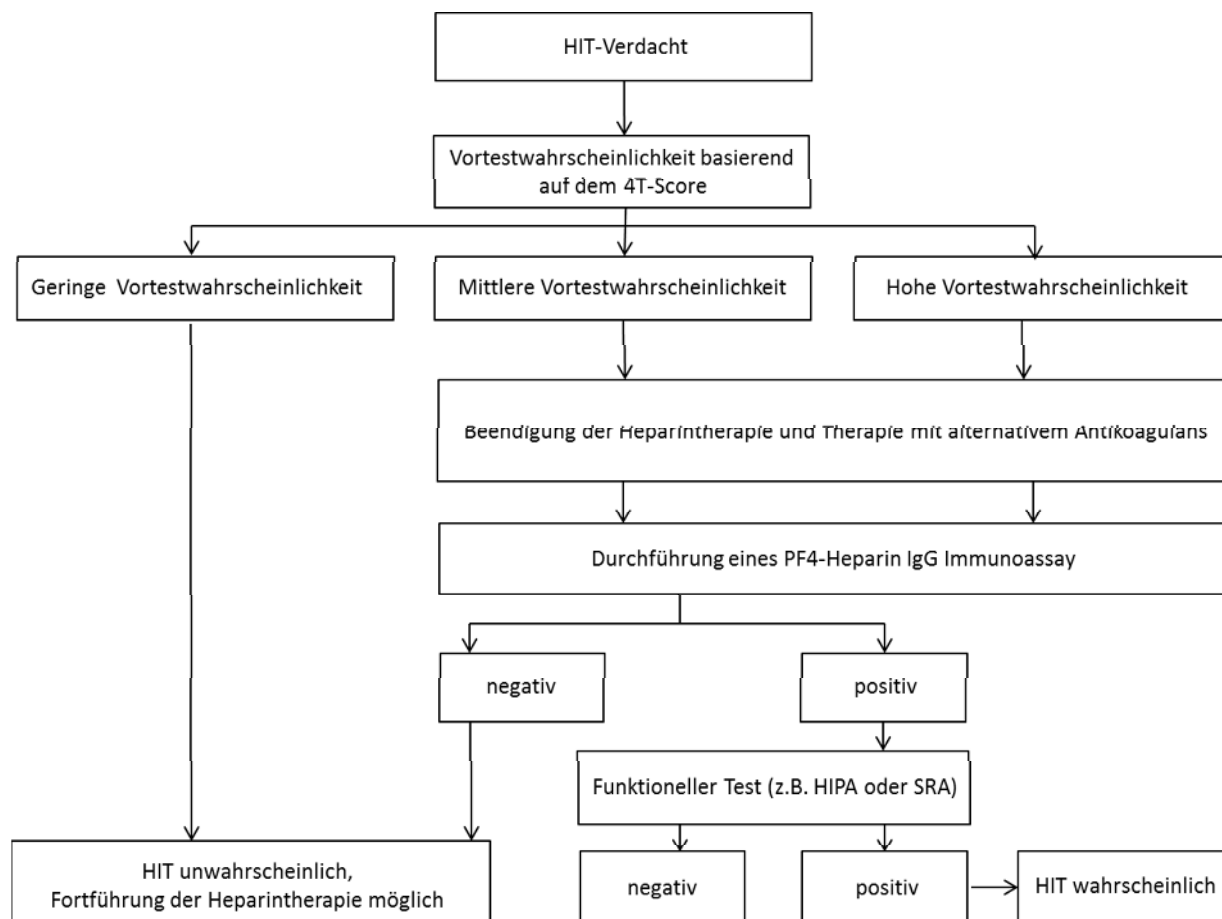


Abbildung 3: HIT-Diagnostik Algorithmus. Angelehnt an: Greinacher et al. (15)

1.6 Therapie

Besteht der klinische Verdacht einer HIT (4T-Score mit mittlerer oder hoher Vortestwahrscheinlichkeit) ist der erste Schritt das Absetzen aller Heparine. Hierbei muss auch auf die Beendigung versteckter Heparine geachtet werden, wie z.B. Heparine aus beschichteten Kathetern oder PPSB (Prothrombinkomplex-Konzentrat). Aufgrund der überschießenden Thrombinbildung und dem daraus resultierenden erhöhten Risiko für Thromboembolien bzw. Organversagen, muss eine alternative Gerinnungshemmung eingeleitet werden. Es stehen hocheffektive Antikoagulationen zur Verfügung, die, auch wenn keine Thromboembolie vorliegt, in therapeutischer Dosierung verabreicht werden sollten (43). Eine Gabe von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) sollte nicht erfolgen, bevor sich die Thrombozytenzahl stabilisiert hat (z.B. Anstieg der Thrombozyten auf $>150 \times 10^9/L$), da eine VKA-Therapie bei HIT-Patienten aufgrund der Abnahme des Protein-C-Spiegels, das Risiko für Hautnekrosen und umschriebene Gangrän (meist der unteren Extremität) erhöhen kann (44).

Zur Behandlung der HIT mit oder ohne Thrombose sind Argatroban (Handelsname: Argatra) und Danaparoid (Handelsname: Orgaran) zugelassen. Bei Patienten mit akuter oder subakuter HIT, welche eine perkutane Koronarintervention oder einen dringlichen herzchirurgischen Eingriff benötigen, kann Bivalirudin (Handelsname: Angiox) eingesetzt werden (44). Argatroban ist ein synthetisch hergestellter kompetitiver Thrombininhibitor. Durch den prompten Wirkeintritt und die kurze Halbwertszeit ist es gut steuerbar, erfordert aber eine intravenöse Verabreichung über einen Perfusor (Anfangsinfusionsrate $2\mu\text{g/kg/min}$, reduzierte Dosis bei kritisch kranken Patienten oder Patienten mit Leberfunktionsstörung) (45). Die Steuerung der Infusionsrate erfolgt durch Messung der aPTT (Ziel-aPTT: 1,5 bis 3,0fache aPTT des Ausgangswertes) (44). Bei Danaparoid (Danaparoid-Natrium) handelt es sich um eine Mischung aus niedermolekularen sulfatierten Nicht-Heparin-Glykosaminoglykanen. Danaparoid kann subkutan oder intravenös verabreicht werden und bewirkt eine langwirksame antithrombin-abhängige Hemmung des Faktor Xa. Bei Patienten mit >90 kg Körpergewicht oder mit milder bis moderater Niereninsuffizienz sollte die Behandlung durch Überwachung der Anti-Xa-Aktivität im Plasma überprüft werden. Bivalirudin ist ein Hirudinanalogon, das an Thrombin bindet. Es wird intravenös verabreicht und sowohl renal eliminiert als auch enzymatisch abgebaut (45). Neben den drei beschriebenen alternativen Antikoagulationen ist Fondaparinux ein in diesem Kontext häufig verwendetes, für die HIT jedoch nicht zugelassenes, Medikament (46). Fondaparinux ist ein synthetisches, sulfatiertes Pentasaccharid, das an Antithrombin bindet und somit eine langwirkende Hemmung von

aktiviertem Faktor X verursacht. Es wird subkutan injiziert und muss aufgrund der Halbwertszeit lediglich einmal täglich verabreicht werden. Fondaparinux kann die Bildung von anti-PF4-Antikörpern auslösen, die entstehenden Immunkomplexe bedingen im Allgemeinen jedoch keine Plättchenaktivierung (45).

Die empfohlene Antikoagulationsdauer bei HIT beträgt für Patienten ohne Nachweis einer Thromboembolie vier Wochen und für Patienten mit stattgehabter Thromboembolie drei Monate (44).

Weiterhin wird eine lebenslange Vermeidung einer Heparinexposition empfohlen. Bei Patienten mit Z. n. HIT wird für eine künftige Thromboseprophylaxe oder Behandlung von Thrombosen die Verwendung von alternativen Antikoagulanzen (Argatroban, Danaparoid, Fondaparinux), VKA oder der neuen oralen Antikoagulanzen (in entsprechender Zulassung), empfohlen (44).

1.7 Problematik der HIT-Diagnostik und Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist die Evaluation der HIT-Diagnostik am UKR. Das Vorgehen nach einem Algorithmus (in 1.5.3 dargestellt) ermöglicht den sichersten Weg zur Diagnosefindung bzw. zum Ausschluss der HIT. Besteht der Verdacht auf eine HIT, beispielsweise aufgrund von Thrombozytopenie oder Thromboembolie, sollte zunächst die Vortestwahrscheinlichkeit mittels 4T-Score bestimmt werden. Ergibt der Score eine mittlere oder hohe Wahrscheinlichkeit, sind die ersten Schritte das Absetzen aller Heparine und die Einleitung einer alternativen Antikoagulation. Ergibt ein nachfolgender Antigentest (z.B. ELISA, CLIA) ein positives Ergebnis, sollte ein funktioneller Test (z.B. HIPA) erfolgen, um die Diagnose zu sichern. Da die Diagnose HIT eine lebenslange Vermeidung der Reexposition mit Heparin zur Folge hat, ist neben der vollständigen Diagnosestellung auch eine sorgfältige Dokumentation der HIT von Bedeutung. Die Diagnostik muss zeitnah erfolgen, da die HIT-Antikörper meist maximal 100 Tage im Patientenserum nachweisbar sind (24). Des Weiteren sollte der Patient über die Erkrankung aufgeklärt und ein entsprechender Ausweis ausgestellt werden. Durch unzureichende Berücksichtigung der Vortestwahrscheinlichkeit und inkonsequente Diagnostik entsteht Ungewissheit, ob eine HIT besteht oder bestand und ob die künftige Reexposition mit Heparin möglich ist. Ferner werden alternative Antikoagulanzen verordnet, die zum einen teilweise schlecht steuerbar sind und dadurch das Blutungsrisiko erhöhen und zum anderen höhere Kosten verursachen. Mangelnde Berücksichtigung des 4T-Score und unvollständige Diagnostik führen zu einer zunehmenden Überdiagnostik und Überbehandlung der HIT. Hierzu trägt auch die hohe Inzidenz der Thrombozytopenien anderer Genese, vor

allem auf den Intensivstationen, bei. Außerdem entwickelt ein Großteil der Patienten mit positivem Antigentest keine HIT (Vgl. Eisbergmodell in *1.3 Epidemiologie*), was ebenfalls zur Überdiagnostik der HIT führt (20).

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in einen retrospektiven und einen prospektiven Teil. Im Rahmen des retrospektiven Teils wurde untersucht, inwiefern sich durch eine Testumstellung (PaGIA und ELISA wurden ab 2014 durch CLIA ersetzt) Verbesserungen in der Diagnostik und Therapie der HIT feststellen ließen. Durch eine prospektive Studie wurden die Adhärenz der behandelnden Ärzte an den HIT-Algorithmus sowie die klinische Handhabung der Patienten mit HIT-Verdacht untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

2.1.1 Retrospektive Analyse

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurde die HIT-Diagnostik am Universitätsklinikum Regensburg retrospektiv untersucht. Hierfür wurden alle HIT-Laboranforderungen einschließlich PaGIA, ELISA, CLIA und HIPA im Zeitraum von 01.01.2013 bis 31.12.2014 mithilfe von Daten des Zentrallabors erfasst. Zusätzlich wurden Informationen zur klinischen Vortestwahrscheinlichkeit eingeholt. Es wurden nur die Daten von erwachsenen Patienten (ab 18 Jahren) berücksichtigt und Laboranforderungen von klinikexternen Abteilungen wurden aus der Studie ausgeschlossen. Insgesamt wurden 935 Patienten eingeschlossen, für welche 1634 Labortests zur HIT-Diagnostik angefordert wurden. Für die Auswertung der Einsender der HIT-Diagnostik wurde bei Mehrfachanforderungen nur pro Patient ein Test pro Station gewertet (n=1034). Klinische Merkmale der Patienten mit positivem immunologischem oder funktionellem Testergebnis wurden durch Einsicht in die Patientenakte eingeholt. Hierfür wurden Arztbriefe von 85 Patienten mit positivem HIT-ELISA/ CLIA/ HIPA inspiziert. Hierbei wurde auch untersucht, ob bei Patienten mit gesicherter HIT eine alternative Antikoagulation eingeleitet wurde und ob Empfehlungen bezüglich der künftigen Heparinexposition gegeben wurden. Da ab Januar 2014 eine Umstellung der Labortests erfolgte, gliedert sich die retrospektive Analyse in zwei Phasen. Nach der ersten Phase (bis Ende 2013) wurden PaGIA und ELISA ab 01.01.2014 (zweite Phase) durch den CLIA ersetzt. Durch den Vergleich der beiden Jahre wurde untersucht, inwiefern sich durch die Testumstellung Verbesserungen in der Diagnostik und Therapie ergaben.

2.1.2 Prospektive Analyse

Im zweiten Teil der Arbeit wurden mittels einer prospektiven observierenden Studie 50 zufällig ausgewählte neu angeforderte HIT-Tests (CLIA) erwachsener Patienten untersucht. Dabei wurde auf klinische und diagnostische Entscheidungen kein Einfluss genommen. Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum von 02.07.2014 bis 13.11.2014. Die Information über aktuell eingegangene Laboranforderungen wurde von der Abteilung für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin übermittelt. Die Datenrecherche erfolgte sowohl über die Patientenakte als auch durch Befragung des behandelnden Arztes/ der behandelnden Ärztin. Die Daten wurden vom Untersucher mit Hilfe eines Arbeitsblattes (s. Anlage 6.1 *HIT-Arbeitsblatt*) erhoben. Hiermit wurden u.a. Thrombozytenwerte, Heparinexposition, Vortestwahrscheinlichkeit (4T-Score) und alternative Antikoagulation erfasst. Während der

Berechnung des 4T-Scores waren die Laborergebnisse für den Untersucher unbekannt. Bei unklarer Heparinexposition in den letzten drei Monaten vor Klinikaufenthalt wurde der Hausarzt des jeweiligen Patienten kontaktiert oder der Patient persönlich befragt.

Für die vorliegende Studie (retrospektiver und prospektiver Teil) liegt ein positives Ethikvotum der Ethikkommission des UKR vom 23.01.2014 vor (Ethikvotum Nummer: 14-101-0013). Die Auswertung erfolgte mithilfe des Programms Microsoft Excel 2010.

2.2 Vortestwahrscheinlichkeit

2.2.1 4-T-Score

Für die praktische Anwendung des 4-T-Scores (beschrieben in *1.5.1 Prätestwahrscheinlichkeit*) im Rahmen der prospektiven Studie wurden Kriterien festgelegt, um eine einheitliche Bewertung der Laboranforderungen zu gewährleisten. Die Anwendung des 4-T-Scores in dieser Studie richtet sich nach der „Anleitung zur Verwendung des Scoring-System für die HIT“ von Prof. Dr. med. A. Greinacher (Universitätsmedizin Greifswald). (Greinacher, A. Anleitung zur Verwendung des Scoring-System für die HIT. URL: https://www2.medizin.uni-greifswald.de/transfus/fileadmin/user_upload/doku_thrombo_gerinnung/anleitung_hit_score.pdf, Stand: 02.05.2018).

2.2.1.1 Thrombozytopenie

Um den prozentualen Abfall der Thrombozytenzahl zu beurteilen, wird als Ausgangswert der höchste Thrombozytenwert nach Beginn der Heparintherapie und vor dem Abfall der Thrombozytenwerte verwendet. Fand vor Auftreten der Thrombozytopenie eine OP statt, auf welche der Abfall vermutlich zurückzuführen war, wurde max. 1 Punkt in der Kategorie „Thrombozytopenie“ vergeben. Übernommen aus Richtlinien der Universitätsmedizin Greifswald (s. Link in *2.2.1*)

2.2.1.2 Tag des Auftretens des Thrombozytenabfalls

Zur Beurteilung dieser Kategorie müssen mindestens zwei Thrombozytenwerte vorliegen, um den Verlauf der Thrombozytenzahl beurteilen zu können. Lag lediglich ein Wert vor galt der Proband bzgl. des 4-T-Scores als nicht auswertbar.

2.2.1.3 Thrombosen oder andere Komplikationen

In dieser Kategorie werden gesicherte neue thromboembolische Komplikationen, Hautnekrosen und anaphylaktische Reaktionen nach Heparinbolus mit 2 Punkten bewertet. Hierzu zählen neben venösen Thromboembolien auch arterielle Gefäßverschlüsse

(einschließlich Myokardinfarkt und Schlaganfall) sowie Shuntthromben und Bypassverschlüsse.

2.2.1.4 Andere Gründe für Thrombozytenabfall

Hierbei handelt es sich um die subjektivste Kategorie des 4T-Score. Es wurde festgelegt, welche andere Gründe für einen Thrombozytenabfall als „denkbar“ (1 Punkt) und welche als „definitiv“ (0 Punkte) gelten. Für die Ermittlung des 4T-Scores des untersuchten Patientenkollektivs wurde folgende Einteilung festgelegt:

Tabelle 3: Andere Gründe für Thrombozytenabfall

Definitiv	Denkbar
Große OP	Sepsis/ Infektsituation
Blutung	Maligne Erkrankung
ECMO	TAVI
Gerinnungsstörung/ DIC	Leberzirrhose (dekompensiert)
Z.n. Stammzelltransplantation, GvHD, MDS (chronische Thrombozytopenie)	Z.n. Reanimation
Lebertransplantation	Chemotherapie
Splenomegalie bzw. Hypersplenismus	Herzkatheteruntersuchung nach Myokardinfarkt
	Bestimmte Antibiotika (z.B. Aminoglykoside, Vancomycin)

2.2.2 Vereinfachter 4-T-Score

Bei der Anforderung eines HIT-Tests wird vom behandelnden Arzt ein vereinfachter 4T-Score im Laborsystem des UKR ausgefüllt. Aus technischen Gründen war es der IT-Abteilung des UKR nicht möglich den originalen 4T-Score in das Laborsystem zu integrieren. Deshalb wurde eine vereinfachte Version entwickelt, welche die vier Kategorien Thrombozytopenie, Zeitpunkt des Abfalls, Thrombose und andere Gründe für Thrombozytopenie umfasst. Die vier Fragen können mit Ja (2 Punkte) oder Nein (0 Punkte) beantwortet werden. Im Feld für andere Gründe des Thrombozytenabfalls können die Ursachen als Freitext eingegeben werden. Der Labortest fand unabhängig von dem Ergebnis des vereinfachten 4-T-Scores statt.

Tabelle 4: Vereinfachter 4-T-Score

(wird bei Laboranforderung vom behandelnden Arzt ausgefüllt)

	Ja (2 Punkte)	Nein (0 Punkte)
Thrombozytopenie	<100/nl bzw >50%	>100/nl bzw. <50%
Tag des Abfalls	Tag 5-14 bzw. <1 Tag bei Heparintherapie in den letzten 3 Monaten	<5 Tage (keine Heparintherapie in den letzten 3 Monaten) bzw. >14 Tage Heparintherapie
Thrombose/ andere Komplikationen	Thrombose oder Hautnekrose	Keine
Andere Gründe f. Thrombozytenabfall	Keine anderen Gründe	Gründe können als Freitext angegeben werden

 Vereinfachte Vortestwahrscheinlichkeit: 0-2 Punkte: gering. 4,6 oder 8 Punkte: mittel/hoch

2.3 Labordiagnostik

Zur HIT-Diagnostik standen dem Labor des UKR bis Ende 2013 ein HIT-Schnelltest und ein HIT-ELISA zur Verfügung. Mittels Schnelltest (*particle gel immunoassay*, ID-PaGIA Heparin/PF4 Antikörper Test, DiaMed) werden alle drei Antikörper Hauptklassen (IgG, IgA, IgM) gegen Anti-PF4/Heparin-Komplexe erfasst. Der ELISA (PF4-IgG, Immucor GTI Diagnostics, Rodermark) weist nur IgG-Antikörper gegen Anti-PF4/Heparin-Komplexe nach. Für den ELISA wurde das Mikrotiterplatten-Photometer (TECAN Sunrise) von Tecan Trading AG, Schweiz, verwendet. Der Cut-off-Wert des ELISA-Tests lag bei 0,4 OD (*optical density* = Maß für die Abschwächung von Licht nach Durchqueren eines bestimmten Mediums) (positives Ergebnis bei $\geq 0,4$ OD). Der PaGIA-Schnelltest stand 24 Stunden täglich zur Verfügung und erfordert eine Durchlaufzeit von 30 Minuten. Der ELISA war zweimal pro Woche verfügbar und benötigt eine Durchlaufzeit von ca. 4 Stunden.

Ab Beginn 2014 wurden die beiden Tests (PaGIA-Schnelltest und HIT-ELISA) durch einen neuen Labortest ersetzt, den CLIA (*chemiluminescence immunoassay*, HemosIL AcuStar HIT-IgG, Analyse mittels *BIO-FLASH instrument*, Werfen Deutschland, Kirchheim). Der CLIA gilt bei Werten $\geq 1,0$ U/mL als positiv. Er weist eine höhere Spezifität für klinisch relevante PF4/Heparin-IgG-Antikörper auf und steht 24 Stunden täglich mit einer Durchlaufzeit von 30 min zur Verfügung (38).

Im Falle eines positiven Ergebnisses eines immunologischen HIT-Tests und/oder einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit wird ein funktioneller Test (HIPA) angefordert. Hierfür wurden die Proben an die Universitätsmedizin Greifswald geschickt. Die Ergebnisse werden nach zwei bis fünf Tagen übermittelt.

Die Diagnose HIT gilt bei positivem HIPA und klinischem Bild einer HIT als bestätigt.

3 Ergebnisse

3.1 Retrospektive Analyse

3.1.1 Übersicht

3.1.1.1 Patientencharakteristik

Im Zentrallabor des UKR wurden von Januar 2013 bis Dezember 2014 insgesamt 1634 Labortests zur HIT-Diagnostik (PaGIA, ELISA, CLIA und HIPA) an 935 verschiedenen Patienten durchgeführt. 569 Patienten waren männlich, 366 weiblich. Der Altersdurchschnitt der Patienten lag bei 62,2 Jahren. Die prozentuale Verteilung der HIT-Tests in verschiedenen Altersgruppen wird in Abb. 4 ersichtlich. Am häufigsten wurden Labortests bei Patienten im Alter von 51 – 70 Jahren angefordert.

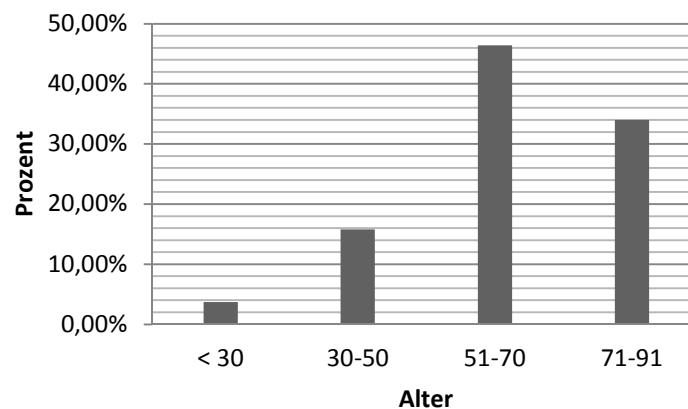


Abbildung 4: Altersverteilung der Patienten mit HIT-Diagnostik

3.1.1.2 Einsender

Von 1034 HIT-Tests (hier wurde bei Mehrfachanforderungen pro Patient nur ein Test pro Station ausgewertet) in den Jahren 2013/2014 wurden 633 von Intensivstationen angefordert (61,2 %), gefolgt von internistischen Stationen (20,0 %). 4,9 % der Laboraufträge kamen von der Herz-Thorax-Chirurgie (inkl. interdisziplinäres Thoraxzentrum und Gefäßchirurgie). 13,9 % HIT-Diagnostik-Anforderungen kamen von anderen Stationen (u.a. Notaufnahme, Intermediate Care Station, Strahlentherapie). Bezüglich der Laboranforderungen der Intensivstationen, wurde der größte Anteil der HIT-Diagnostik von der chirurgischen Intensivstation (inkl. Neurochirurgische Intensivstation) sowie der Intensivstation für Herz-Thorax-Chirurgie angefordert (52,8 %). Abbildung 5 zeigt die Verteilung der Patienten mit HIT-Diagnostik auf den jeweiligen Stationen.

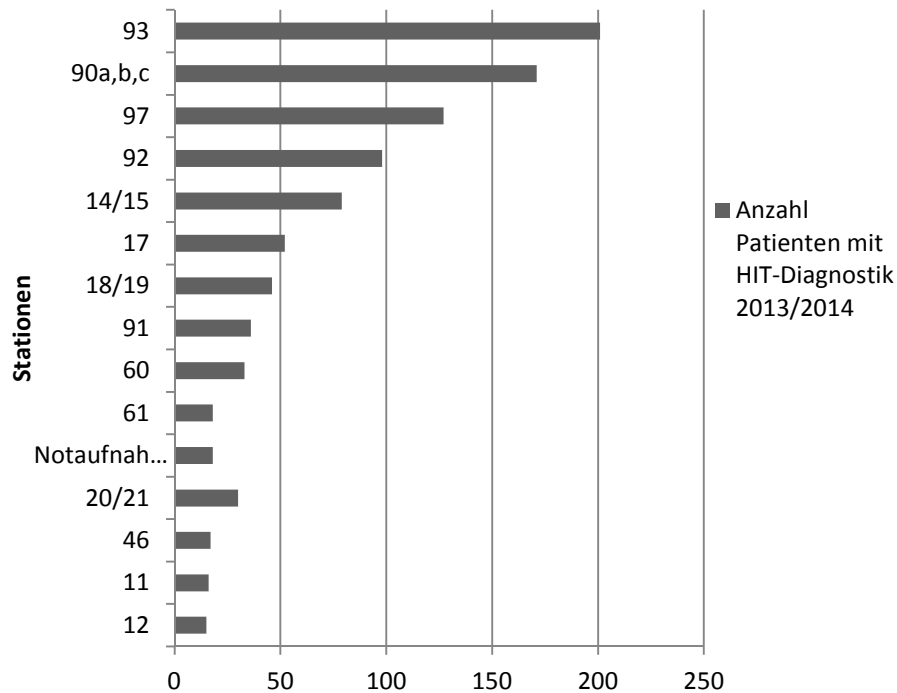


Abbildung 5: Anzahl der Patienten mit HIT-Diagnostik im Auswertungszeitraum 2013/2014

11: Gefäßchirurgie, 12: Strahlentherapie, 14/15: Innere Medizin I (Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Rheumatologie und Immunologie, Infektiologie), 17: Innere Medizin II (Nephrologie), 18/19: Innere Medizin II (Kardiologie, Pneumologie), 20/21: Innere Medizin III (Hämatologie, Onkologie, Stammzelltransplantation, Hämostaseologie, Palliativmedizin, Psychoonkologie), 46: Interdisziplinäres Thoraxzentrum, 60: Intermediate Care(IMC), 61: Herz-Thorax-Chirurgie, 90 (a,b,c): Operative Intensivstation, 91: Neurochirurgische Intensivstation, 92: Internistische Intensivstation (Innere I), 93: Internistische Intensivstation (Innere II), 97: Intensivstation Herz-Thorax-Chirurgie

3.1.1.3 Vereinfachter 4T-Score

2013 gingen 585 Laboraufträge zur HIT-Diagnostik ein. Der vereinfachte 4T-Score, den die behandelnden Ärzte bei einer HIT-Laboranforderung in das LIS eingeben müssen, zeigte folgende Verteilung: 0 Punkte in 11, 2 Punkte in 78, 4 Punkte in 218, 6 Punkte in 231 und 8 Punkte in 47 Fällen. Somit ergibt sich in 89 Fällen (15,2%) eine geringe vereinfachte Vortestwahrscheinlichkeit und in 496 Fällen (84,8%) eine mittlere/hohe Vortestwahrscheinlichkeit. 11,8% (n=6) der Fälle mit negativem HIPA zeigten eine geringe vereinfachte Vortestwahrscheinlichkeit. 100% (n=13) der Fälle mit positivem HIPA zeigten einen mittleren/hohen vereinfachten 4T-Score.

2014 gingen 632 Laboraufträge ein: 0 Punkte in 6, 2 Punkte in 63, 4 Punkte in 224, 6 Punkte in 295 und 8 Punkte in 44 Fällen. 10,9% (n=69) zeigten einen geringen 4T-Score und für 89,1 % ergab der vereinfachte 4T-Score eine mittlere/hohe Wahrscheinlichkeit. 9,1% (n=3)

der Fälle mit negativem HIPA zeigten einen geringen vereinfachten 4T-Score. 100% (n=16) der Fälle mit positivem HIPA hatten einen mittleren/hohen Score.

Im Feld „andere Gründe für den Thrombozytenabfall“ der Laboranforderung fanden sich 2013/2014 insgesamt 1.209 Antworten. In 58% (n=701) wurde das Feld „andere Gründe für Thrombozytenabfall“ mit „Nein“ beantwortet. In einigen Fällen (n=29; 3%) wurde keine Angabe gemacht. Die häufigsten Antworten wurden in Kategorien eingeteilt und sind in Abb. 6 dargestellt. In 141 Fällen (12%) wurden andere, seltenere Angaben gemacht.

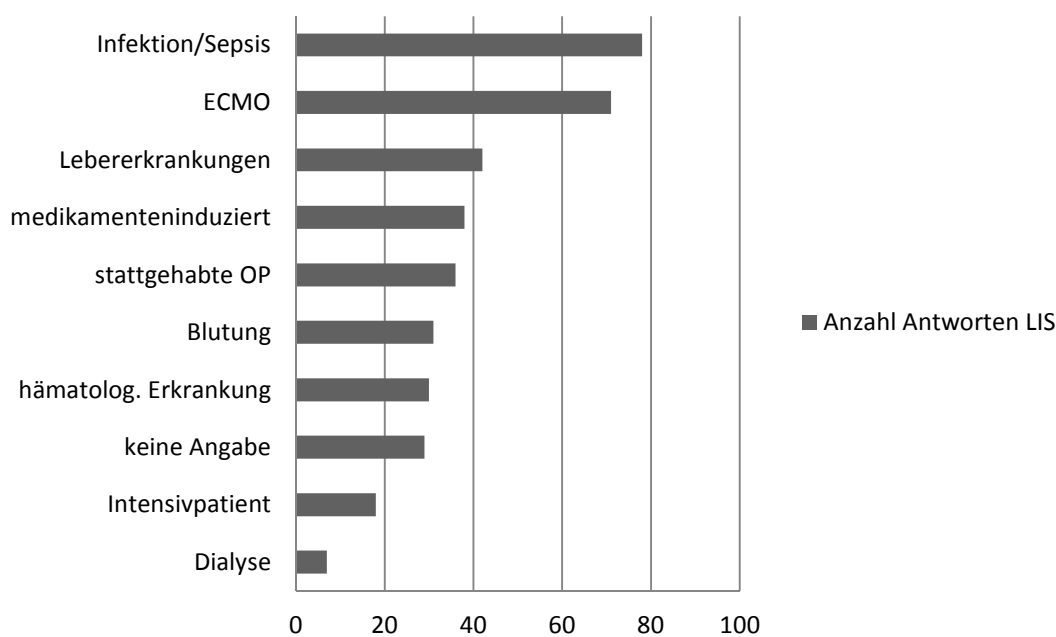


Abbildung 6: Häufigste Antworten bei „andere Gründe für Thrombozytenabfall“ im Laborinformationssystem 2013/2014

Anm.: Medikamenteninduziert schließt u.a. Chemotherapie und Immunsuppression ein, zu „Lebererkrankungen“ zählt hier u.a. Hypersplenismus.

3.1.1.4 HIT-Tests in den Jahren 2013 und 2014

Von den insgesamt 1634 HIT-Tests wurden 916 Tests im Jahr 2013 und 701 im Jahr 2014 durchgeführt (Vgl. Abb. 7). Im Januar 2014 wurden die beiden immunologischen Tests PaGIA und ELISA durch den spezifischeren CLIA ersetzt (vereinzelt fanden 2014 weiterhin PaGIA statt). Zusätzlich wurden in der Übergangszeit im Dezember 2013 bereits 17 CLIA durchgeführt.

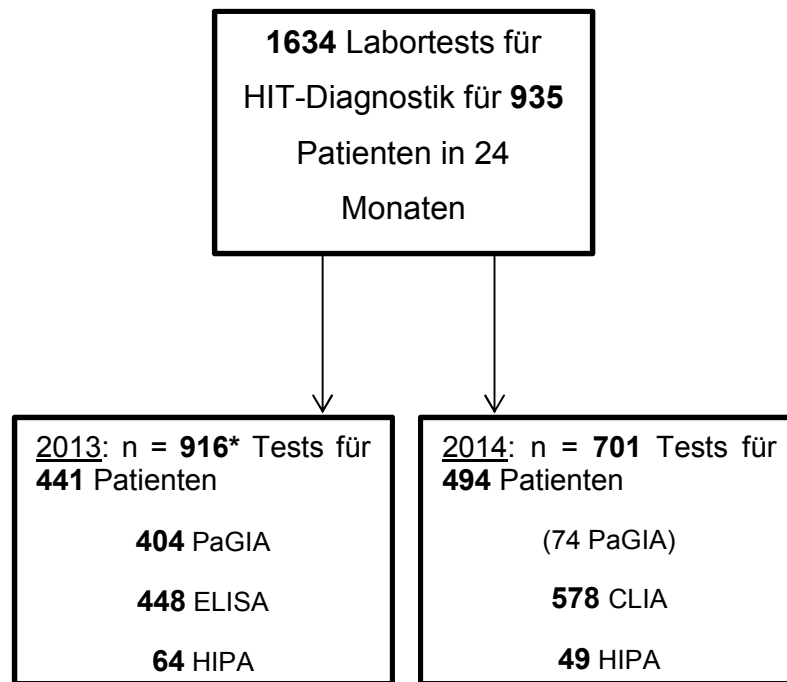


Abbildung 7: Übersicht über die HIT-Tests 2013/2014

Ab Januar 2014 wurden PaGIA und ELISA durch den CLIA ersetzt

*Zusätzlich wurden im Dezember 2013 bereits 17 CLIA durchgeführt. Diese sind hier nicht aufgeführt.

3.1.2 Diagnostik 2013

Die im Jahr 2013 durchgeführte Diagnostik ist in Abb. 8 abgebildet. Die Umstellung von HIT-ELISA auf CLIA fand bereits kurz vor dem Jahreswechsel 2013/2014 im Dezember statt. Es wurden von Mitte bis Ende Dezember 2013 17 CLIA-Tests durchgeführt (16 negative Ergebnisse, ein positives Ergebnis). Diese Ergebnisse aus der Übergangsphase wurden aus der Untersuchung ausgeschlossen.

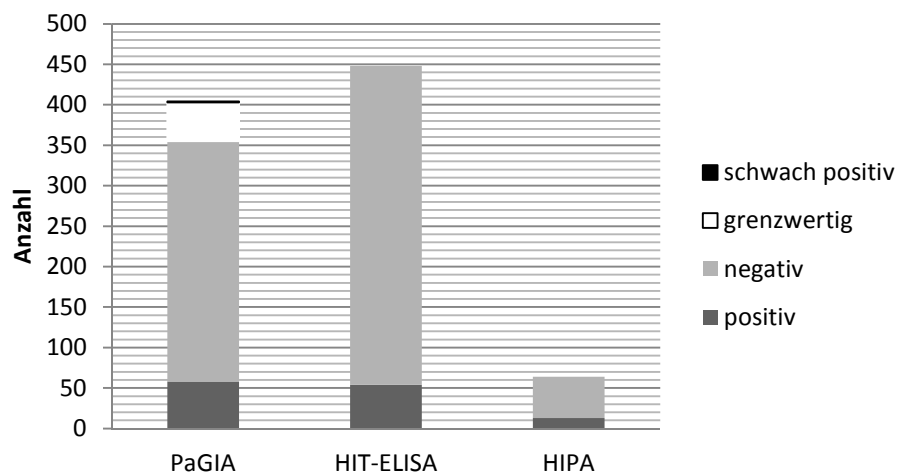


Abbildung 8: Übersicht der HIT-Diagnostik 2013.

3.1.2.1 PaGIA

2013 wurden 404 PaGIA angefordert, wovon 58 (14,4%) positiv ausfielen. Bei zwei Patienten mit positivem PaGIA wurde je zweifach getestet. Daher wurden 56 verschiedene Patienten mit positivem PaGIA-Schnelltest getestet. Neben den eindeutig positiven bzw. negativen Ergebnissen sind 48 PaGIA mit grenzwertigem Ergebnis und ein PaGIA mit schwach positivem Ergebnis in der folgenden Auswertung nicht enthalten. Es wurde untersucht, welche weitere HIT-Diagnostik bei Vorliegen eines positiven Schnelltests durchgeführt wurde. Eine Zusammenstellung der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten der Anschlussdiagnostik nach positivem Schnelltest gibt Abb. 9. In neun Fällen wurde bei positivem PaGIA und ELISA kein HIPA angefordert, um die Diagnose zu sichern. In zwölf Fällen wurde bei positivem PaGIA, aber negativem ELISA ein HIPA angefordert (bei hoher Prätestwahrscheinlichkeit kann trotz negativem ELISA ein HIPA angefordert werden). In einem Fall wurde nach positivem PaGIA ein HIPA angefordert ohne vorher einen HIT-ELISA durchzuführen.

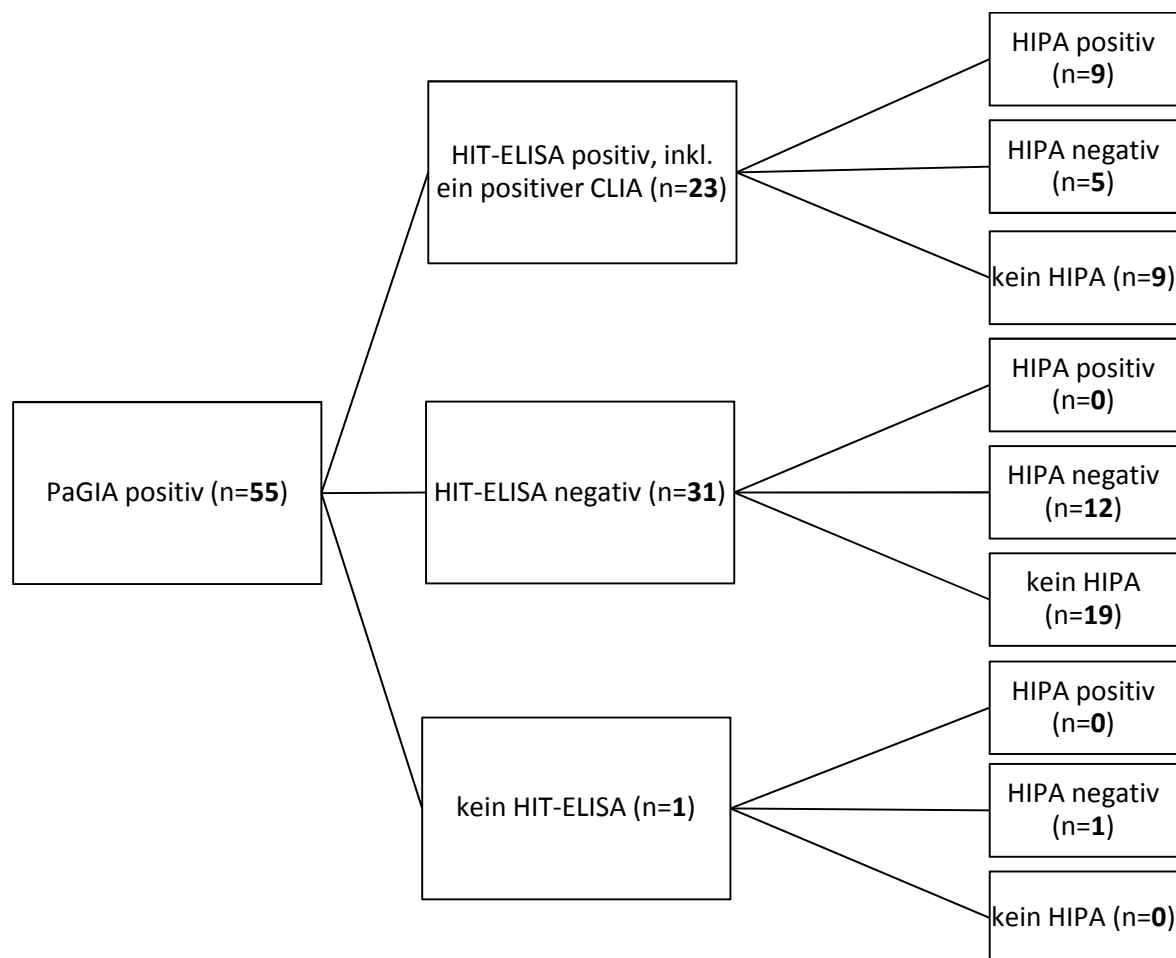


Abbildung 9: Vorgehensweise nach positivem PaGIA

Anm: Ein Patient mit positivem PaGIA ist nicht in der Tabelle enthalten, da das Ergebnis des HIPA nicht eindeutig war

Nicht in Abbildung 9 dargestellt sind die Fälle mit negativem oder fehlendem PaGIA. Hierbei gab es einen Fall mit PaGIA - /ELISA + / HIPA + sowie zwei Fälle mit fehlendem PaGIA /ELISA + /HIPA +. Weiterhin zeigte sich ein Fall mit PaGIA grenzwertig /ELISA - /HIPA +. Außerdem gab es sieben Fälle mit PaGIA - /ELISA + /HIPA -, zwölf Fälle mit fehlendem PaGIA /ELISA + /HIPA -, sowie vier Fälle mit grenzwertigem PaGIA /ELISA + /HIPA -.

3.1.2.2 ELISA

Es wurden 2013 am UKR insgesamt 448 HIT-ELISA durchgeführt. 54 Tests fielen positiv und 394 negativ aus. Einige Patienten hatten wiederholt positive ELISA (vier Patienten mit zweifach positivem ELISA, ein Patient mit drei positiven ELISA-Ergebnissen). Insgesamt zeigten 48 verschiedene Patienten positive HIT-ELISA Ergebnisse.

3.1.2.3 HIPA

Von insgesamt 48 Patienten mit einem positiven HIT-ELISA Ergebnis wurde für elf Patienten kein HIPA angefordert, um die HIT-Diagnose zu sichern. Sechs dieser elf Patienten starben 2-

10 Tage nach der HIT-Diagnostik. Bei 37 Patienten wurde ein HIPA angefordert, welcher in 22 Fällen negativ, in zwölf Fällen positiv und in drei Fällen nicht eindeutig ausfiel (die nicht eindeutigen Fälle werden in Abschnitt 3.1.7.1 *Einsender* genauer beschrieben).

3.1.3 Klinische Merkmale 2013

3.1.3.1 Thromboembolische Ereignisse

Von den elf Patienten mit positivem ELISA und fehlendem HIPA hatten vier Patienten thromboembolische Ereignisse. Von den 22 Patienten mit positivem ELISA und negativem HIPA hatten sechs Patienten thromboembolische Ereignisse. Die drei Patienten mit nicht eindeutigem HIPA Ergebnis hatten keine thromboembolischen Geschehen. Die Patienten mit positivem funktionellem Test erlitten in neun Fällen Thromboembolien und in drei Fällen keine thromboembolische Ereignisse.

3.1.3.2 Antikoagulation

Die Konsequenz der HIT-Diagnostik wurde durch Überprüfung der Antikoagulation verifiziert. 20 der 48 Patienten mit positivem HIT-ELISA erhielten weiterhin Heparin. Von diesen 20 Patienten wurde bei drei Patienten kein HIPA angefordert und ein Patient hatte einen positiven HIPA (Vgl. Abb. 11). Bei 17 Patienten wurde die Antikoagulation auf Argatroban umgestellt und bei vier Patienten auf Fondaparinux. In zwei Fällen wurde zunächst Argatroban und nachfolgend Fondaparinux verabreicht. In einem Fall fand eine Umstellung auf Argatroban und anschließend auf Danaparoid statt. In einem Fall wurde zunächst auf Phenprocoumon umgestellt und nachfolgend auf Rivaroxaban. In drei Arztbriefen wurden keine Angaben zur Antikoagulation gemacht. Abb. 10 bildet die alternativen Antikoagulanzen der Patienten mit positivem ELISA ab.

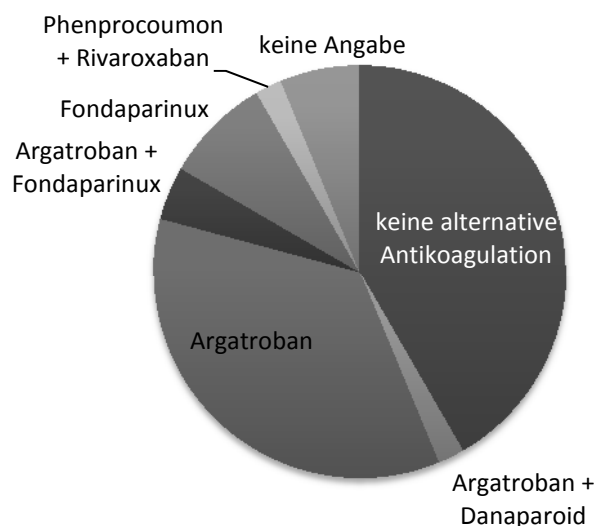


Abbildung 10: Alternative Antikoagulation der Patienten mit pos. HIT-ELISA

In sieben Fällen wurde die Antikoagulation geändert, aber kein HIPA angefordert um die Diagnose „HIT“ zu sichern. 17 Patienten mit positivem ELISA erhielten keine alternative Antikoagulation, jedoch wurde ein funktioneller HIT-Test durchgeführt (Vgl. Abb. 11).

positive ELISA (n=45*)					
alternative Antikoagulation (n=25)			keine alternative Antikoagulation (n=20)		
pos. HIPA (n=11)	neg. HIPA (n=7)	kein HIPA (n=7)	pos. HIPA (n=1)	neg. HIPA (n=16)	kein HIPA (n=3)

Abbildung 11: Antikoagulation der Patienten mit positivem ELISA bei angeordnetem bzw. fehlendem HIPA

*bei 3 Patienten mit positivem ELISA wurde im Arztbrief keine Angabe zur Antikoagulation gemacht. Diese sind nicht in der Grafik enthalten

3.1.3.3 Dokumentation

Bei 16 der 48 Patienten mit positivem ELISA wird der HIT-Verdacht im Arztbrief nicht erwähnt. Bei 32 Patienten wird die HIT im Arztbrief angegeben (in der Epikrise beschrieben) und bei 25 Patienten ist die HIT bzw. der HIT-Verdacht auch als Diagnose gelistet.

In acht Fällen fand sich „HIT“ bzw. „V.a. HIT“ in der Diagnoseliste, obwohl der HIPA negativ ausfiel. In fünf Fällen wurde bei positivem ELISA und fehlendem HIPA die „HIT“ nicht als Diagnose angegeben. Bei elf der Patienten mit positivem HIPA wurde die HIT-Diagnose korrekt dokumentiert (Vgl. Abb. 12).

pos. ELISA (n=45*)					
kein HIPA (n=11)		HIPA neg. (n=22)		HIPA pos. (n=12)	
Diagnose "HIT" (n=6)	keine "HIT" Diagnose (n=5)	Diagnose "HIT" od. "V.a. HIT" (n=8)	keine "HIT" Diagnose (n=14)	Diagnose "HIT" (n=11)	keine "HIT" Diagnose (n=1)

Abbildung 12: Dokumentation der positiven ELISA bei entsprechendem HIPA Ergebnis

*3 HIPA mit nicht eindeutigen Ergebnis hier nicht aufgeführt

3.1.4 Diagnostik 2014

Abb. 13 gibt einen Überblick über die Testergebnisse 2014.

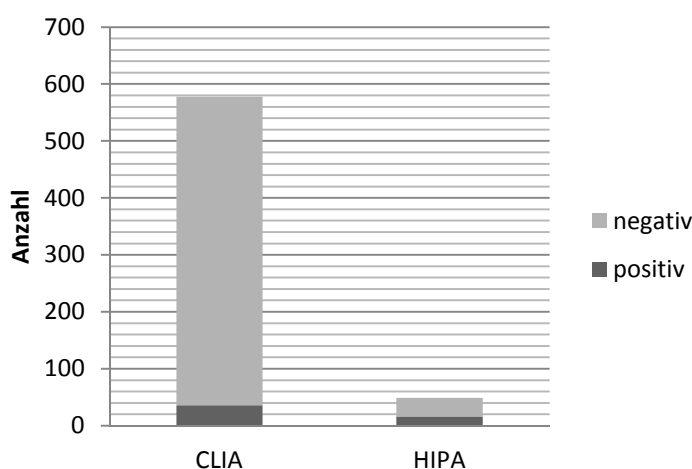


Abbildung 13: Übersicht HIT-Diagnostik 2014

Anm: Nicht abgebildet sind PaGIA, die 2014 weiterhin vereinzelt durchgeführt wurden. Insgesamt fanden 74 Schnelltests statt, wovon 49 negativ, 16 positiv und 9 grenzwertig ausfielen.

3.1.4.1 CLIA

Es wurden 2013 am UKR insgesamt 578 CLIA durchgeführt. 36 Tests fielen positiv und 542 negativ aus. Von den 36 Patienten mit positivem CLIA hatten 16 Patienten (44,4%) einen positiven HIPA.

3.1.4.2 HIPA

Von 36 Patienten mit einem positiven CLIA Ergebnis wurde für elf Patienten kein HIPA angefordert, um die HIT-Diagnose zu sichern. Zwei dieser elf Patienten starben 2-4 Tage nach der HIT-Diagnostik. Bei 25 Patienten wurde ein HIPA angefordert, welcher in 16 Fällen positiv und in sieben Fällen negativ war. In einem Fall war der HIPA nicht eindeutig und in einem Fall wurde der Test storniert.

3.1.5 Klinische Merkmale 2014

3.1.5.1 Thromboembolische Ereignisse

Von den elf Patienten mit positivem CLIA und fehlendem HIPA hatten vier Patienten ein thromboembolisches Geschehen. Von sieben Patienten mit positivem CLIA und negativem HIPA hatten vier ein thromboembolisches Ereignis. Sieben der 16 HIPA-positiven Patienten erlitten keine Thromboembolie, neun hatten Thromboembolien. Ein Patient mit nicht eindeutigen HIPA Ergebnis erlitt eine Thromboembolie. Ein Patient, bei dem der HIPA storniert wurde, hatte ebenfalls ein thromboembolisches Geschehen.

3.1.5.2 Antikoagulation

Vier der 36 Patienten mit positivem CLIA erhielten weiterhin Heparin. Bei 21 Patienten wurde die Antikoagulation auf Argatroban umgestellt, wovon bei drei die Antikoagulation im Verlauf auf Fondaparinux umgestellt wurde. Ein Patient erhielt Fondaparinux, ein Patient erhielt zunächst Fondaparinux und im Verlauf Danaparoid und ein Patient erhielt zunächst Argatroban und anschließend Danaparoid. Bei acht Patienten wurden in den Arztbriefen keine Angaben zur Antikoagulation gemacht.

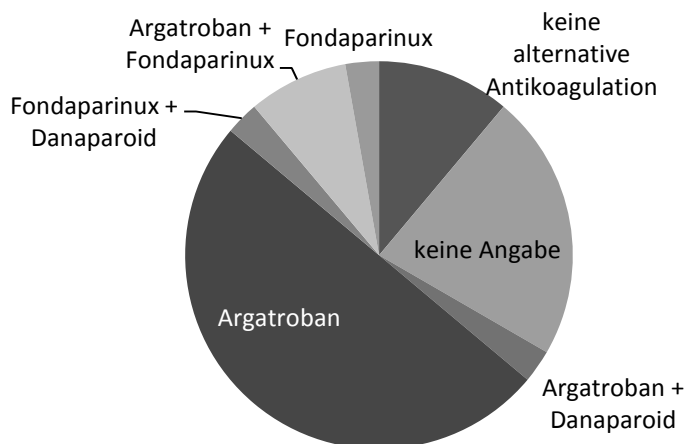


Abbildung 14: Antikoagulation der Patienten mit pos. CLIA

In vier Fällen wurde die Antikoagulation geändert, aber kein HIPA angefordert um die Diagnose „HIT“ zu sichern. Ein Patient mit positivem CLIA erhielt keine alternative Antikoagulation, aber bekam einen funktionellen HIT-Test (Vgl. Abb. 15).

positive CLIA (n=28*)					
alternative Antikoagulation (n=24)			keine alternative Antikoagulation (n=4)		
pos. HIPA (n=15)	neg. HIPA (n=5)	kein HIPA (n=4)	pos. HIPA (n=0)	neg. HIPA (n=1)	kein HIPA (n=3)

Abbildung 15: Antikoagulation der Patienten mit positivem CLIA bei angeordnetem bzw. fehlendem HIPA

*bei 8 Patienten mit positivem CLIA wurde im Arztbrief keine Angabe zur Antikoagulation gemacht. Diese wurden in die Grafik nicht einbezogen

3.1.5.3 Dokumentation

Es wurde untersucht, in wie vielen Fällen bei positivem CLIA die HIT-Diagnostik im Arztbrief aufgeführt wurde. Bei zehn Patienten wird kein HIT-Verdacht im Arztbrief genannt. Bei 26 Patienten wird die HIT angegeben und bei 23 davon ist die HIT bzw. der HIT-Verdacht als Diagnose gelistet.

In einem Fall fand sich „V.a. HIT“ in der Diagnoseliste, obwohl der HIPA negativ ausfiel. Wurde bei positivem CLIA kein HIPA gemacht, fand sich in fünf Fällen „HIT“ nicht als Diagnose dokumentiert (Vgl. Abb. 16).

positive CLIA (n=34*)					
kein HIPA (n=11)		HIPA negativ (n=7)		HIPA positiv (n=16)	
Diagnose "HIT" (n=6)	keine "HIT" Diagnose (n=5)	Diagnose "V.a.HIT" (n=1)	keine "HIT" Diagnose (n=6)	Diagnose "HIT" (n=16)	keine "HIT" Diagnose (n=0)

Abbildung 16: Dokumentation der positive CLIA bei negativem HIPA bzw. fehlendem HIPA

*2 Patienten wurden ausgeschlossen (ein Patient mit nicht eindeutigem HIPA Ergebnis und ein Patient mit storniertem HIPA)

3.1.6 Vergleich der HIT-Diagnostik 2013 und 2014

3.1.6.1 Diagnostik

Insgesamt fanden im Jahr 2013 916 Labortests zur HIT-Diagnostik statt (inkl. grenzwertige PaGIA). Im Jahr 2014 waren es 701 Tests. Die Anzahl der angeforderten CLIA im Vergleich zu den ELISA steigt von 2013 auf 2014. Durch die Umstellung der Labortests kam es zu einer Senkung der Gesamtzahl der immunologischen Tests von 852 (PaGIA + ELISA) auf 578 (CLIA), was einem Abfall von 23,5% entspricht. Außerdem sank die Zahl der funktionellen Tests von 65 (2013) auf 49 (2014). Weiterhin steigt der Anteil der positiven HIPA im

3.1.6.2 Testergebnisse ELISA/CLIA

Die Patienten mit positivem HIPA zeigten im ELISA eine durchschnittliche OD von 2,01. Bei Patienten mit negativem HIPA lag der Mittelwert bei 0,94 (Vgl. Abb. 18).

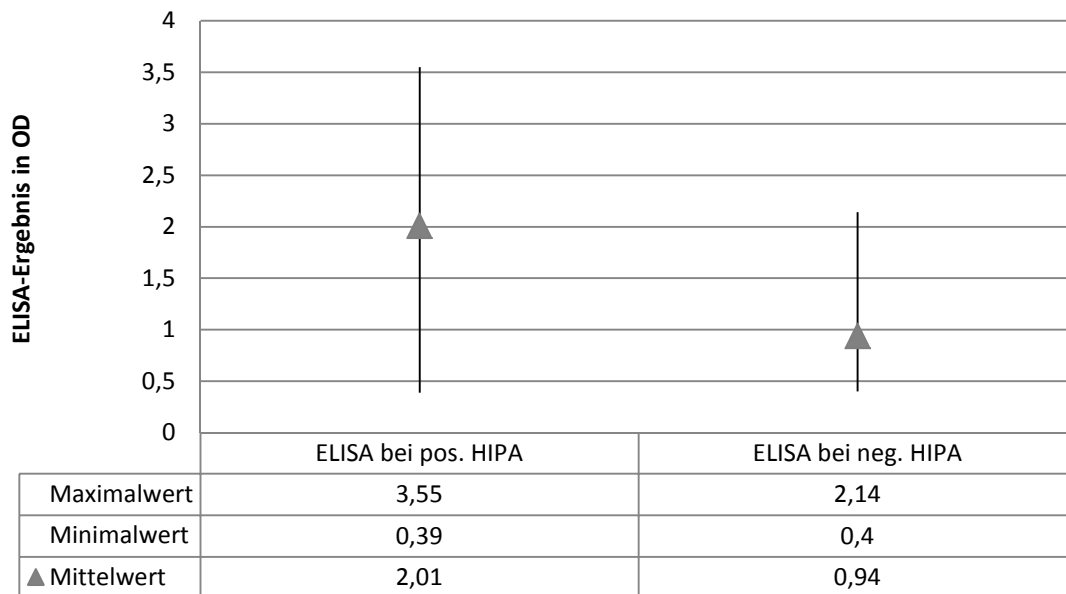


Abbildung 18: Maximal-/Minimal-und Mittelwerte der positiven ELISA 2013

Anm: bei mehreren ELISA Ergebnissen wurde nur der höchste Wert verwendet

Patienten mit positivem HIPA wiesen ein durchschnittliches CLIA-Ergebnis von 9,01 U/ml auf. Bei Patienten mit negativem HIPA lag der Mittelwert des CLIA bei 1,51 U/ml.

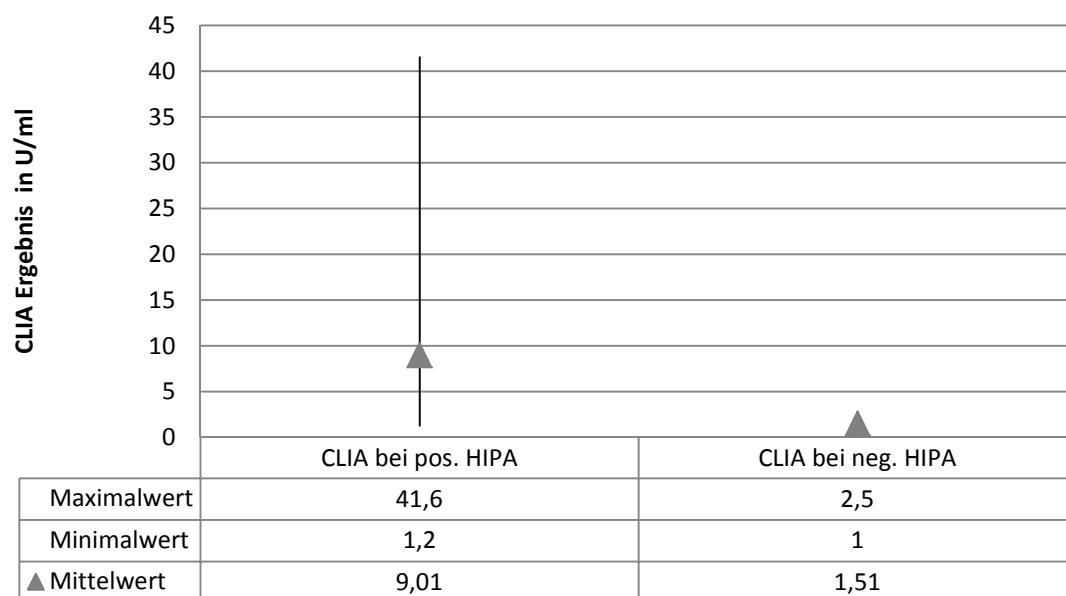


Abbildung 19: Maximal-/Minimal-und Mittelwerte bei positiven CLIA 2014

3.1.6.3 Kostenanalyse: HIT-Labortests und alternative Antikoagulanzen

Die folgenden Kostenanalysen für die alternativen Antikoagulanzen Argatroban und Danaparoid sowie HIT-Labortests konnten mithilfe von Daten der Klinikapotheke des UKR berechnet werden.

2013 betragen die Kosten für PaGIA und ELISA 16.681,24 € und 2014 für CLIA 21.680,78 €. Die Gesamtkosten der immunologischen HIT-Tests stiegen, jedoch verringerte sich die Anzahl der Tests von 852 (2013) auf 578 (2014) (Vgl. Tabelle 6). Durch die Umstellung von PaGIA und ELISA auf CLIA sank außerdem die Anzahl der HIPA-Tests von 65 (2013) auf 49 (2014).

Bezüglich der alternativen Antikoagulanzen zeigt sich ein Kostenreduktion von 158.610,20 € (2013) auf 119.703,80 € (2014) (Vgl. Tabelle 7).

Insgesamt konnten die Ausgaben für alternative Antikoagulanzen und HIT-Labortests durch die Testumstellung 2013/2014 um 33.906,86 € vermindert werden.

Tabelle 6: Kosten der HIT-Diagnostik 2013 (PaGIA und ELISA) und 2014 (CLIA)

	Listenpreis(€)	2013		2014	
		Anzahl	Summe (€)	Anzahl	Summe (€)
PaGIA	12,27 €	404	4.957,08		
ELISA	26,17 €	448	11.724,16		
CLIA	37,51 €			578	21.680,78
Summe			16.681,24		21.680,78

Tabelle 7: Ausgaben für alternative Antikoagulanzen 2013 und 2014

	Listenpreis(€)	2013		2014	
		Anzahl	Summe (€)	Anzahl	Summe (€)
Argatroban	46,66	3190	148.845,40	2270	105.918,20
(50mg/0,5ml Fertigspritzen)					
Danaparoid	28,72	340	9.764,80	480	13.785,60
(750 I.E., 0,6 ml Ampulle)					
Summe			158.610,20		119.703,80

3.1.7 Patienten mit gesicherter HIT

3.1.7.1 Einsender

In den untersuchten 24 Monaten wurden insgesamt 113 HIPA durchgeführt. Es zeigten sich 29 Patienten mit positivem HIPA Ergebnis. Hiervon waren elf auf einer internistischen Intensivstation (Station 92 und 93) und sieben Patienten auf einer chirurgischen Intensivstation (Station 90 und 97). Die restliche Verteilung der Stationen ist in Abb. 20 dargestellt. 633 immunologische HIT-Tests wurden von Intensivstationen angefordert, wovon lediglich 18 Patienten ein positives HIPA Ergebnis zeigten (2,8%).

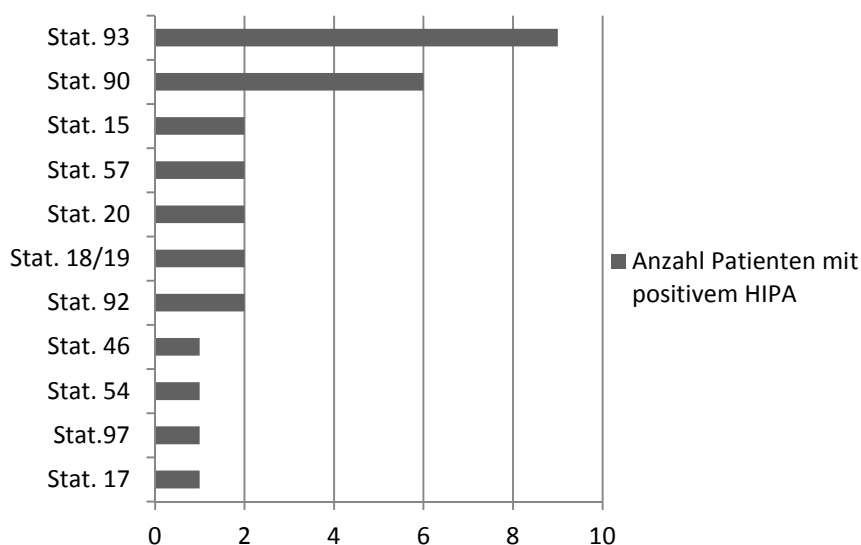


Abbildung 20: Übersicht über die Stationen mit positiven HIPA Patienten 2013/2014

Station 15: Innere Medizin I (Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Rheumatologie und Immunologie, Infektiologie), **Station 17:** Nephrologie (Innere II), **Station 18/19:** Innere II, **Station 20:** Innere III, **Station 46:** Interdisziplinäres Thoraxzentrum, **Station 54:** Unfall-, Hand- und plastische Chirurgie, **Station 57:** Viszeralchirurgie, **Station 90:** operative Intensivstation, **Station 92:** Internistische Intensiv Innere I, **Station 93:** internistische Intensiv Innere II, **Station 97:** Intensivstation Herz-Thorax-Chirurgie

Zusätzlich fanden sich 2013 vier Patienten, deren HIPA keine eindeutige Aussage bezüglich einer HIT zuließ. Bei zweien zeigte sich im Labor eine Heparin-unabhängige Thrombozytenaktivierung, was vermuten lässt, dass neben den PF4-Heparin Antikörpern andere Antikörper vorliegen, die Heparin-unabhängig Thrombozyten aktivieren. Für diese Fälle empfiehlt das Labor bei starkem klinischem Verdacht (4T-Score) eine weitere parenterale Antikoagulation auf ein alternatives Antikoagulans umzustellen. Zwei weitere Patienten zeigten eine Heparin-abhängige Thrombozytenaktivierung. Einer davon hatte einen positiven ELISA, der andere einen negativen ELISA. Bei negativen Heparin/PF4- ELISA kann dieser Befund auf ein Heparin-abhängiges Antigen, das nicht PF4 ist, hindeuten (z.B. Interleukin-8 oder NAP2 = neutrophil-activating peptide 2). 2014 fanden sich zwei Fälle, in

welchen der HIPA nicht sicher beurteilt werden konnte. In beiden Fällen zeigte sich eine Heparin-unabhängige Thrombozytenaktivierung.

3.1.7.2 Immunologische Tests

Bezüglich der immunologischen Labordiagnostik der Patienten mit positivem HIPA zeigte sich für das Jahr 2013 folgendes: In einem Fall war der vorangehende HIT-ELISA negativ. Zwölf der 13 Patienten mit positivem HIPA hatten einen positiven HIT-ELISA. Zwei Patienten mit positivem HIPA hatten keinen Schnelltest, zwei Patienten hatten negative Schnelltests, ein Patient einen grenzwertigen und acht Patienten einen positiven Schnelltest. Im Jahr 2014 ließ sich bei allen 16 Patienten mit positivem HIPA ein vorausgehender positiver CLIA nachweisen.

3.1.7.3 Thromboembolische Ereignisse

Elf der HIT-Patienten hatten keine thromboembolischen Ereignisse. Bei 18 Patienten traten Thromboembolien auf. Von diesen wurde in zehn Fällen eine Lungenarterienembolie festgestellt. Neben venösen Thromben (v.a. Beinvenen, Vena cava, Vena Jugularis) traten bei einzelnen Patienten auch embolische Läsionen supratentoriell, ein Ponsinfarkt und Thrombosen im gesamten Stromgebiet der mesenterialen venösen Gefäße auf.

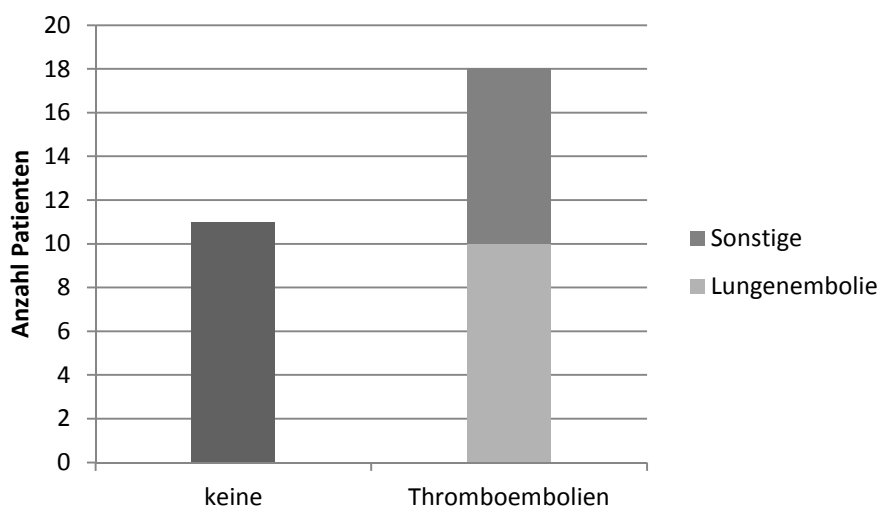


Abbildung 21: Anzahl der thromboembolischen Ereignisse der Patienten mit gesicherter HIT

3.1.7.4 Antikoagulation

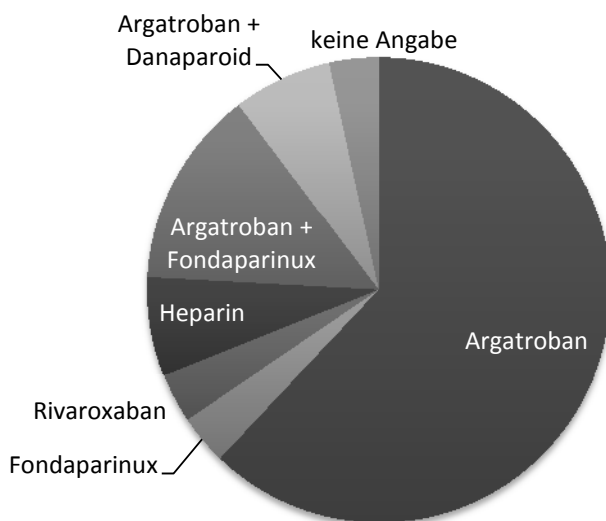


Abbildung 22: Antikoagulation bei mittels HIPA bestätigter HIT

Zwei von 29 Patienten mit positivem HIPA erhielten kein alternatives Antikoagulans. 18 erhielten Argatroban, ein Patient Fondaparinux, vier Patienten zu Beginn Argatroban und im Verlauf Fondaparinux. Zwei Patienten erhielten zunächst Argatroban und im Verlauf Danaparoid. In einem Fall erhielt der Patient Rivaroxaban. Bei einem Patienten konnte keine Angabe zur Antikoagulation ermittelt werden (dieser Patient verstarb zehn Tage nach der HIT-Diagnostik). Die beiden Patienten, welche keine alternative Antikoagulation erhielten, zeigten keine Klinik für eine HIT. Somit kann davon ausgegangen werden, dass diese Patienten trotz positivem HIPA keine HIT haben. Eine Charakterisierung dieser Patienten findet sich in *3.1.8 Zusammenfassung der HIT-Patienten 2013/2014*. Bei einem dieser Patienten war der vorangehende HIT-ELISA negativ.

3.1.7.5 Dokumentation

Bei einem positiven HIPA Ergebnis sowie eine für die HIT passende Klinik gilt die Diagnose „HIT“ als gesichert. In diesen Fällen gilt es, die Diagnose im Arztbrief eindeutig zu dokumentieren und Therapieempfehlungen zu geben, sodass die künftige Exposition mit Heparin sicher vermieden wird. Von den 29 HIT-Patienten wurde die HIT in zwei Fällen nicht im Arztbrief dokumentiert. Bei diesen Patienten handelt es sich um die oben genannten Patienten ohne HIT-typische klinische Hinweise. Bei 27 Patienten ist HIT als Diagnose im Arztbrief gelistet. Von diesen 27 Patienten finden sich in drei Fällen korrekte Therapie- und Medikamentenempfehlung (Empfehlung zur Vermeidung der zukünftigen Heparin-Exposition sowie zur Ausstellung eines HIT-Ausweises). In 21 der 27 Fälle findet sich am Ende des

Briefes eine Medikamentenempfehlung für ein alternatives Antikoagulans. In drei Fällen werden weder eine Medikamenten- noch eine Therapieempfehlung bzgl. der HIT gegeben. Die einmal diagnostizierte HIT sollte in allen darauffolgenden Arztbriefen aufgeführt werden, um lebenslang die Exposition mit Heparin zu verhindern. In drei Arztbriefen wurde die HIT nach einiger Zeit nicht mehr im Arztbrief aufgeführt.

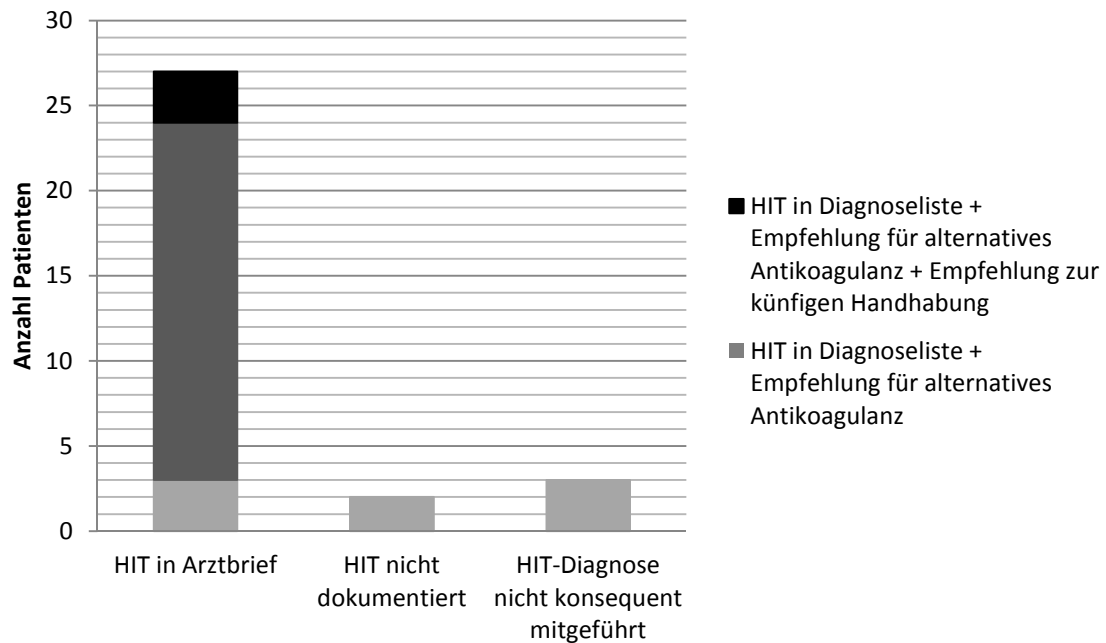


Abbildung 23: Dokumentation der Diagnose HIT im Arztbrief

Anm.: In beiden nicht-dokumentierten Fällen gab es keinen klinischen Anhalt für eine HIT

3.1.8 Zusammenfassung der HIT-Patienten 2013/2014

Tabelle 8: Übersicht der HIT-Patienten (HIPA positiv) 2013

<u>Patienten</u> (Geschlecht, Alter, Station)	<u>HIT</u>		<u>Klinik</u>			<u>Management</u>		
	Thrombozytenabfall 10-14 Tage vor HIT-Labor- diagnostik	Tag des Abfalls*	Ergebnis HIT-ELISA (OD)	Thrombo- embolisches Ereignis (venös/art.)	Haupt- erkrankungen, UFH oder NMH?	Umstellung der Antikoagulation	Erwähnung in Diagnoseliste	Therapie- empfehlung im Arztbrief
Männl. 57 J. Internistische Intensivstation	Thrombozyto- penie bereits bei Übernahme aus ext. Klinik	-	1,43	Lungenembolie, Thrombosen der V.cava inf.	Endokarditis, para- pneumonisches ARDS, ECMO UFH	Argatroban	Ja	Nein
Männl. 60 J. Internistische Intensivstation (keine klin. Hinweise auf HIT → keine HIT)	Ja	Tag 19	0,39 (negativ)	Nein	Endokarditis	Nein	Nein	Nein
Männl. 73 J. Viszeralchirurgie (weiterhin mit Heparin behandelt ohne Thrombose→ keine HIT)	Ja	Tag 14	0,73	Lungenembolie	Metastasiertes malignes Melanom, Magenkarzinom, Lungenembolie, tiefe Beinvenen- thrombose	Nein	Nein	Nein
Männl. 64 J. Internistische Intensivstation	Ja	Tag 4, (erster HIT- ELISA Tag 6 un- auffällig)	1,73	Thrombose V.jugularis re., embolische Läsionen supratentoriell (arterielles Ereignis) (Tag 15 des	Kardiogener Schock nach Myokardinfarkt ECMO UFH	Argatroban	Ja	Nicht notwendig, Pat. verstorben

				Krankenhausaufent halts)				
Weibl. 65 J. Onkologische Normalstation	Thrombopenie bei Aufnahme	-	0,86 (4.10.2013), 2,44 (7.10.2013)	Lungenembolie bei Aufnahme	Metastasiertes Hämangio- endotheliom Z.n. TVT mit NMH Therapie	Argatroban, Umstellung auf Marcumar/Riva- roxaban	Ja	Nein
Weibl. 60 J. Kardiologie	Ja	Tag 8	2,65	Beinvenen- thrombose	Myokardinfarkt Keine Angabe über UFH/NMH	Argatroban, im weiteren Dabigatran	Ja	Nein
Weibl. 69 J. Kardiologie	Ja	Ca. 1 Monat nach Aufnahme	0,94	Nein	AA-Amyloidose, akutes Nierenversagen UFH Therapie	Argatroban, im weiteren Marcumar	Ja	Nein
Männl. 39 J. Kardiolog. Intensivstation	Ja	Tag 9	3,31 (6.9.13) 2,97 (14.9.13)	Nein	Z.n. Reanimation UFH	Argatroban	ja	Nicht notwendig, Pat. verstorben
Weibl. 43 J. Neurochirurgie	Ja	Tag 14	3,17	Lungenembolie	Metastasiertes malignes Melanom, UFH Therapie	Fondaparinux	Ja	Ja
Weibl. 58 J. kardiolog. Intensivstation	Ja	Tag 4, jedoch HIT- ELISA zunächst negativ, bei weiterem Thrombo- zyten- abfall an Tag 12 positiv	2,21 (06.02.13) 3,44 (11.02.13) 2,47 (14.02.13)	Beinvenen- thrombose, Thrombose V. Jugularis	Kardiogener Schock bei Myokardinfarkt ECMO, UFH	Argatroban	Ja	Nein
Weibl. 46 J. Chirurgie	Ja	Tag 13	3,55	Nein	Cholangio- zelluläres Karzinom, therapeutisch UFH zur Prophylaxe einer	Argatroban, im weiteren Fondaparinux	Ja	Nein

					Thrombosierung nach Leber-OP			
Männl. 48 J. Operative Intensivstation	Ja	Tag 9	0,24 (22.4.13) 1,50 (29.4.13)	Progress der initialen Thromboembolien	Intraabdominelle Thrombosen unklarer Genese, UFH Therapie	Argatroban, im weiteren Marcumar	Ja	Nein
Weibl. 42 J. Kardiologie	Ja	Tag 14 (evtl früher, 5 Tage keine Werte)	0,78	Nein	Endokarditis, Embolische Infarkte Media- und Anteriorstrom- gebiet, NMH Therapie	Argatroban	Ja	Nein

*berechnet ab dem Beginn des stationären Aufenthaltes

Tabelle 9: Übersicht HIT-Patienten (HIPA positiv) 2014

	HIT	Klinik			Management			
Patienten (Geschlecht, Alter, Station)	Thrombo- zytenabfall 10-14 Tage vor HIT-Labor- diagnostik	Tag des Abfalls	Ergebnis CLIA (U/ml)	Thrombo- embolisches Ereignis (venös/art.)	Haupterkrankungen, UFH oder NMH?	Umstellung der Anti- koagulation	Erwähnung in Diagnose-liste	Therapie- empfehlung im Arztbrief
Männl. 68 J. Kardiolog. Intensivstation	Ja	Tag 13	13,9	Nein	Akutes Nierenversagen, Pneumonie, respiratorische Insuffizienz UFH Prophylaxe	Argatroban	Ja	Nein
Männl. 50 J. Kardiolog. Intensivstation	Ja	Tag 7	2,9	Thrombus rechter Vorhof, Thromben bei Dialyse	Kardiogener Schock nach Myokardinfarkt und ECMO, koronare 3- Gefäßerkrankung UFH	Argatroban	Ja	Nein
Männl. 44 J. Kardiolog. Intensivstation	Ja (thrombopen bei Aufnahme)	Tag 4	1,8	Nein	Rechtsherzversagen bei Lungeembolie,ECMO, UFH Therapie	Argatroban	Ja	Nein

Männl. 78 J. Operative Intensivstation	Ja	Tag 16 (bereits vorher schwank- ende Werte)	1,2	Nein	Polytrauma, Nierenversagen UFH	Argatroban	Ja, jedoch nicht mehr im Entlassbrief	Nein
Männl. 65 J. Gastroenterolog. Intensivstation	Ja	Tag 12	0,1 (7.3.13) 4,8 (18.3.13)	Lungenarterien- embolie, Arterieller Gefäßverschluss des Beins, Ponsinfarkt	Sepsis bei Leberzirrhose CHILD B, Pneumonie, UFH	Argatroban	Ja	Nein
Männl. 71 J. Pulmologie	Ja	Tag 19	1,9	Nein	Adenosquamöses Lungen-CA, NMH	Argatroban	Ja	Nein
Männl. 60 J. Operative Intensivstation	Thrombopen bei Aufnahme	-	21,5	Lungenembolie, Beinvenen-thrombose	Multiples Myelom, Z.n. autolog. Stammzell- transplantation wahrscheinlich NMH	Argatroban, im weiteren Danaparoid	Ja	Nein
Männl. 72 J. Herz-Thorax- Chirurgie	Ja	Tag 8	2,5	Nein	STEMI, Bypass-OP 20.3.13 UFH	Argatroban, im weiteren Danaparoid	Ja	Nein
Männl. 45 J. Operative Intensivstation	Ja	Tag 10	41,6	Lungenarterien- embolie, Beinvenen- thrombose	Mundboden-CA, NMH Prophylaxe	Argatroban	Ja	Ja, jedoch nicht mehr im Entlassbrief
Männl. 62 J. Kardiologie	Ja	Tag 12	2,5	Nein	STEMI UFH	Argatroban, im weiteren Fondaparinux	Ja	Nein
Weibl. 74 J. Operative Intensivstation	Ja	Tag 14	4,7	Nein	Z.n. Aortenaneurysma und Endostent, weitere Gefäßerkrankungen UFH	Argatroban, im weiteren Orgaran	Ja	Nein
Weibl. 65 J. Gastroenterolog. Intensivstation	Bei Aufnahme thrombopen (zuverl. aus ext. KH)	-	5,6	Thrombose V. Jugularis	Dekompensierte Leberzirrhose Child C UFH	Argatroban, im weiteren Fondaparinux	Ja	Nein
Männl. 53 J.	Thrombopen bei Aufnahme	Tag 10	1,5	Nein	Dekompensierte Leberzirrhose Child B,	Keine Angabe	Ja	Nein

Gastroenterolog. Normalstation					UFH			
Männl. 43 J. Operative Intensivstation	Ja	Tag 8	30,9	Nein	Aortendissektion und Stentprothesen- implantation UFH	Argatroban	Ja	Nein
Männl. 88 J. Herz-Thorax- Chirurgie	Ja	Tag 21 (zuverlegt aus ext. KH)	1,8	Nein	Aortenklappenvitium mit Aortenklappenersatz NMH und UFH	Argatroban	Ja	Nein
Weibl. 52 J. Kardiologische Intensivstation	Ja	Tag 7 (zuverlegt aus ext. KH)	4,0	nein	Schweres ARDS mit ECMO UFH	Argatroban, im weiteren Fondaparinux	Ja	Nein

3.2 Prospektive Analyse

3.2.1 Patientencharakteristik

Im Zeitraum von 02.07.2014 bis 13.11.2014 wurden 50 zufällig ausgewählte HIT-Labortestanforderungen mithilfe des in 2.3.1 beschriebenen Arbeitsblattes untersucht. Von den 50 Patienten waren 16 weiblich und 34 männlich. Von 50 durchgeführten CLIA-(HIT-IgG)-Tests fielen sechs positiv aus. 44 waren negativ. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung lag das Alter der Patienten zwischen 21 und 90 Jahren. Das durchschnittliche Alter lag bei 62,7 Jahren (Vgl. Abb. 24).

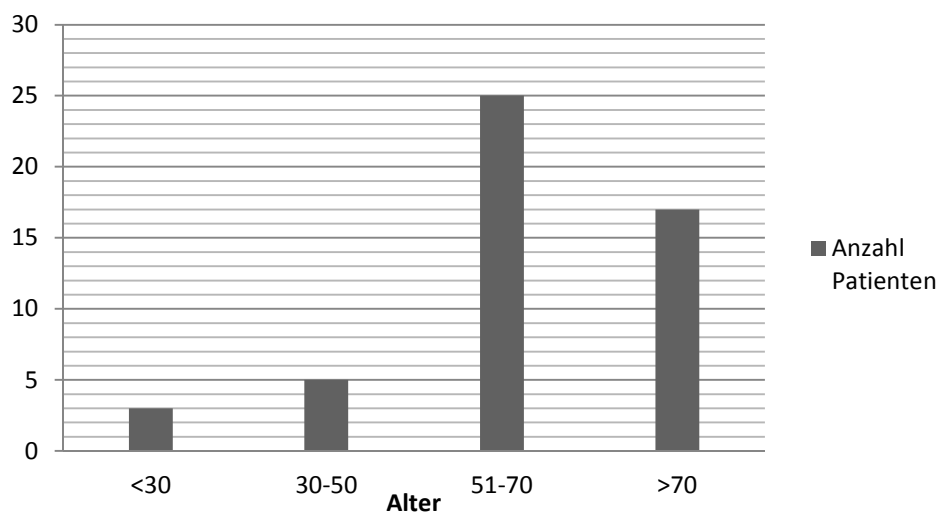


Abbildung 24: Altersverteilung der Patienten

34 Patienten erhielten UFH, 12 Patienten NMH und zwei Patienten erhielten sowohl NMH als auch UFH. Zwei Patienten hatten keine Heparinexposition.

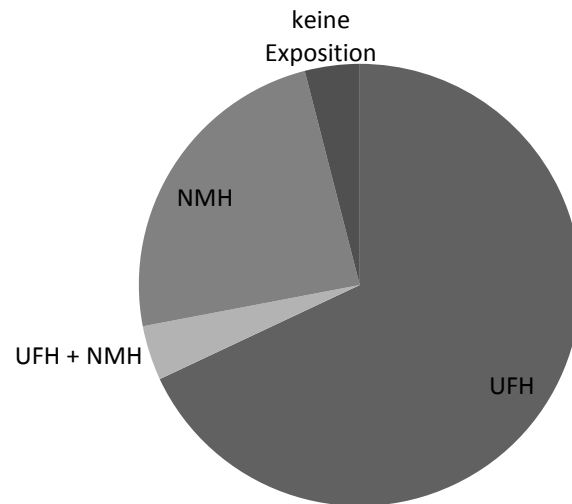


Abbildung 25: Art der Heparin-Exposition

3.2.2 Einsender

Der größte Anteil der HIT-Diagnostik wurde von den Intensivstationen angefordert (70%). Hiervon waren am häufigsten die operativen Intensivstationen (inkl. Herz-Thorax-Intensivstation) vertreten (n=20, 57,1 %). Am zweithäufigsten trafen Laboranforderungen der Inneren Medizin ein (Vgl. Abb. 26).

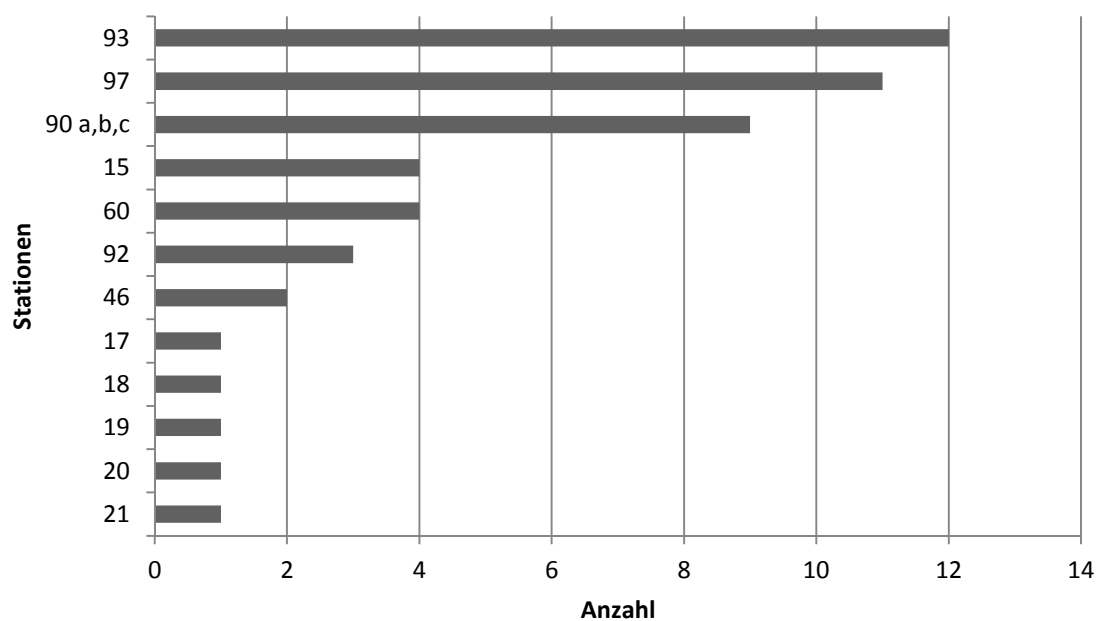


Abbildung 26: Übersicht der Stationen der HIT-Testanforderungen

14/15: Innere I (Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Rheumatologie, Immunologie, Infektiologie), 17: Nephrologie (Innere II), 18/19: Innere II (Kardiologie, Pneumologie), 20/21: Innere III (Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie, Palliativmedizin, Psychoonkologie), 46: Pulmologie, 60: Intermediate Care(IMC), 90 (a,b,c): operative Intensivstation, 92: Internistische Intensivstation Innere I, 93: Internistische Intensivstation Innere II, 97: Herz-Thorax Intensiv

3.2.3 Originale Prättestwahrscheinlichkeit

Die Vortestwahrscheinlichkeit der HIT wurde unabhängig voneinander doppelt bestimmt: Sowohl durch den Untersucher (Originaler 4-T-Score) als auch durch die behandelnden Ärzte (vereinfachter 4-T-Score). Der originale 4T-Score wurde aufgrund der Aktenlage und ggf. mittels Befragung der/des behandelnden Ärztin/Arztes bestimmt. In 30 Fällen ergab sich eine geringe Vortestwahrscheinlichkeit. In 15 Fällen wurde eine mittlere Wahrscheinlichkeit ermittelt und in einem Fall eine hohe Wahrscheinlichkeit. Bei vier Patienten konnte die Prättestwahrscheinlichkeit nicht vollständig bestimmt werden. Die Gründe hierfür waren in zwei Fällen die fehlende Heparinexposition (in einem der Fälle handelte es sich um eine Immunthrombozytopenie). In einem Fall lag nur ein Thrombozytenwert vor, sodass keine Aussage über den Verlauf der Thrombozytenzahlen getroffen werden konnte. Bei einem Patienten lag weder eine Thrombozytopenie noch ein Abfall der Thrombozytenzahl vor. Diese vier Patienten wurden bzgl. der Prättestwahrscheinlichkeit mit „nicht auswertbar“ gewertet (Vgl. Abb. 27).

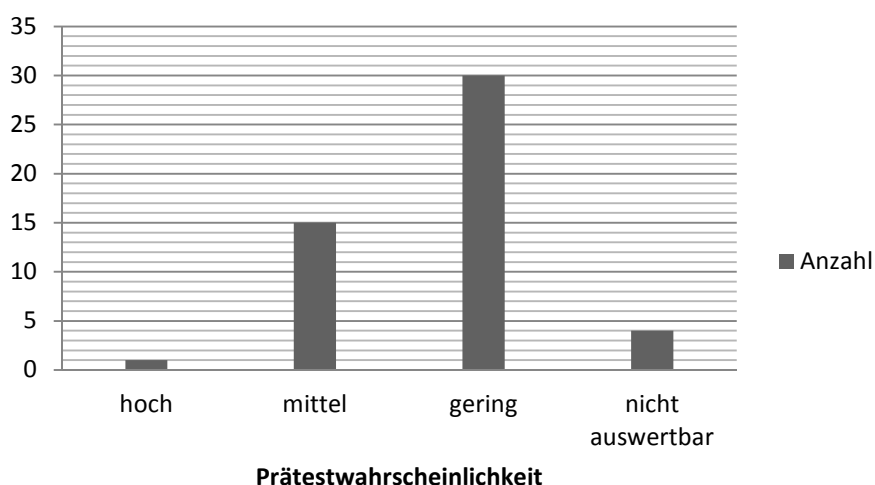


Abbildung 27: Anzahl der Patienten mit hoher/mittlerer/geringer Vortestwahrscheinlichkeit

3.2.3.1 Befund der Thrombozyten

45 Patienten zeigten Thrombozytenwerte <160 /nl (90 %). Hiervon wiesen vier Patienten eine Thrombozytopenie mit Werten <20 /nl und ein Patient Thrombozytenzahlen <10 /nl auf. Bei drei Patienten lag der niedrigste Thrombozytenwert bei >165 /nl (6 %). Zwei Patienten ohne Heparinexposition wurden bzgl. der Thrombozytenzahlen nicht berücksichtigt. Der durchschnittliche Abfall der Thrombozytenzahl nach Heparinabgabe betrug 61 %.

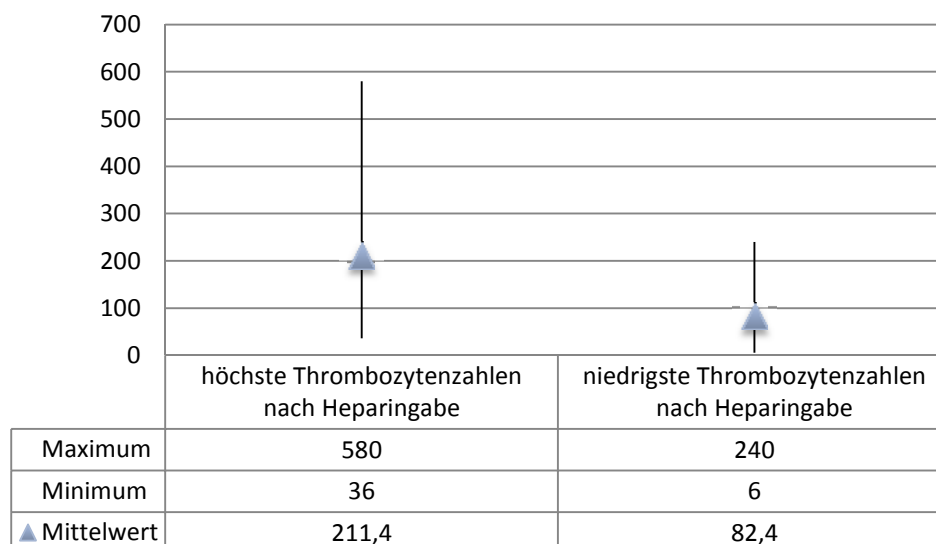


Abbildung 28: Durchschnittswerte der Thrombozytenzahlen

(n=48; zwei Patienten ohne Heparintherapie)

Bei einem Patienten war lediglich ein Thrombozytenwert vorhanden. Dieser Wert wurde bei „höchste Thrombozytenzahlen nach Heparिंगabe“ einberechnet.

3.2.3.2 Angaben im LIS

Bei Anmeldung eines HIT-Tests wird vom behandelnden Arzt ein vereinfachter 4T-Score im LIS (Laborinformationssystem) des UKR ausgefüllt (Vgl. 2.2.2 vereinfachter 4-T-Score). Hierfür müssen vier Fragen (analog des 4-T-Scores) mit Ja/Nein beantwortet werden:

- Thrombozytopenie?
- Thrombozytenabfall?
- andere Gründe für Thrombozytopenie?
- Komplikationen?

Im Feld „andere Gründe für Thrombozytopenie“ kann ein Freitext eingegeben werden.

Die Angaben auf dem Laborschein wurden anhand der Patientenakten und Labordaten auf Richtigkeit hin überprüft. In zwölf Fällen waren vier von vier Fragen korrekt beantwortet. In 23 Fällen wurden drei von vier Fragen korrekt eingetragen. 13 Mal wurden zwei von vier richtig beantwortet. In zwei Fällen wurde nur eine Frage richtig beantwortet. Inwieweit die einzelnen Fragen korrekt beantwortet wurden zeigt Abb. 29. Der größte Anteil an richtigen Angaben fand sich im Feld „Thrombozytopenie“ (88 % richtige Angaben). Im Feld „Thrombozytenabfall“ wurden 78 % der HIT-Testanforderungen korrekt eingetragen. Die Frage „andere Gründe für Thrombozytopenie“ wurde in weniger als der Hälfte der Fälle

korrekt beantwortet (48 %). Gründe für die Falschantwort waren hier oftmals eine Verneinung der Frage, obwohl andere mögliche Ursachen für die Thrombozytopenie bestanden (bspw. Z.n. Operation).

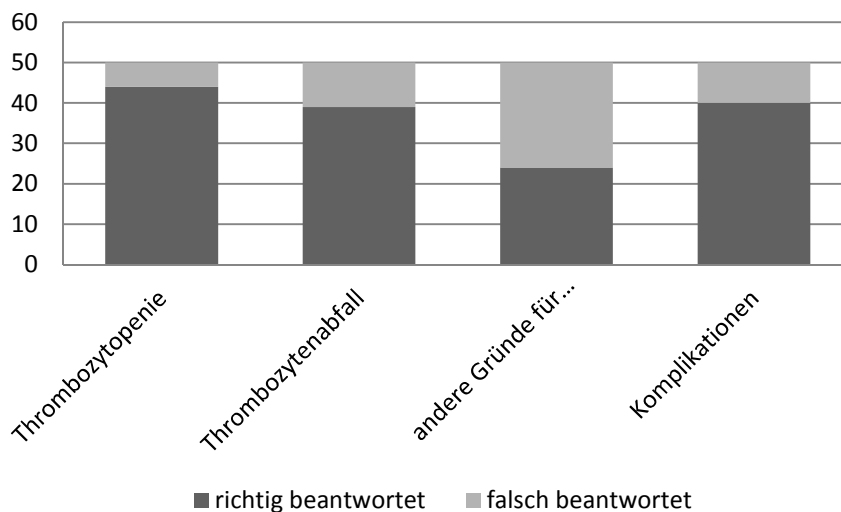


Abbildung 29: Angaben in HIT-Laboranforderung

3.2.3.3 Vereinfachter 4-T-Score

Mithilfe der Angaben der behandelnden Ärzte auf dem Laboranforderungsformular konnte ein vereinfachter 4-T-Score (vgl. 2.2.2 Vereinfachter 4-T-Score) ermittelt werden. Bei 0-2 Punkten wurde die vereinfachte Vortestwahrscheinlichkeit als gering gewertet, bei 4,6 oder 8 Punkten als mittel/hoch. Eine geringe vereinfachte Vortestwahrscheinlichkeit fand sich in vier Fällen (2 Punkte). Der originale 4-T-Score wurde bei zwei von diesen vier Patienten ebenfalls als gering bewertet. Bei den anderen beiden Patienten ergab sich im originalen 4T-Score eine mittlere Wahrscheinlichkeit. 42 Patienten erhielten mittels des vereinfachten Scores eine mittlere/hohe Prätestwahrscheinlichkeit (4,6 oder 8 Punkte). Hiervon wurden mithilfe des originalen 4-T-Scores 28 Patienten als „gering“ eingestuft. 13 Patienten hatten eine mittlere und nur ein Patient eine hohe Vortestwahrscheinlichkeit. Eine Übereinstimmung der beiden Scoring-Systeme besteht lediglich in 16 der insgesamt bewerteten 46 Fälle (34,8 %).

3.2.4 HIT-Diagnostik

Von den sechs positiven CLIA-Testergebnissen, konnten zwei mittels HIPA-Diagnostik bestätigt werden.

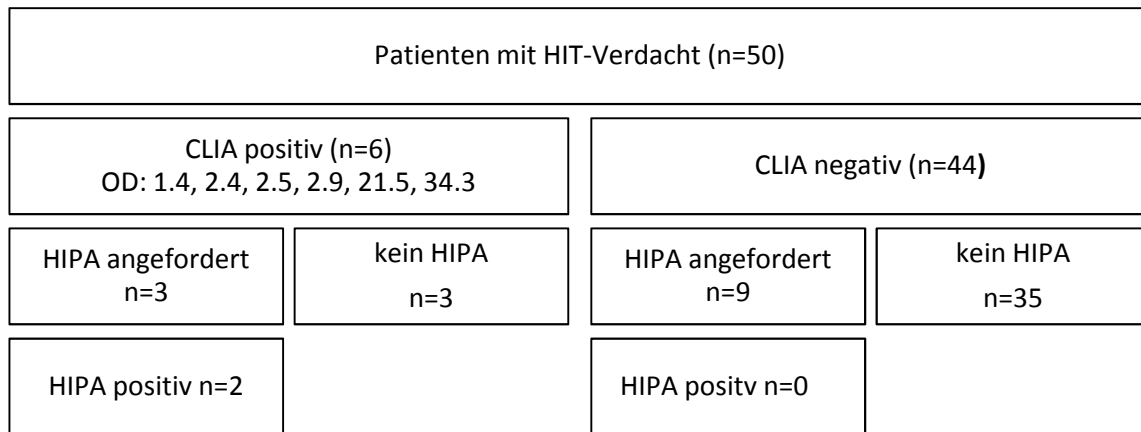


Abbildung 30: HIT-Diagnostik

Bei negativem CLIA Ergebnis (n=44) wurde bei 35 Patienten (79,5%) kein HIPA angefordert. In neun Fällen wurde ein HIPA angefordert (20,5% der negativen CLIA). Im Falle eines positiven CLIA (n=6) wurde lediglich bei der Hälfte der Fälle ein HIPA angefordert (n=3). Einer der Patienten mit positivem CLIA aber ohne HIPA verstarb zwei Tage nach dem CLIA-Befund.

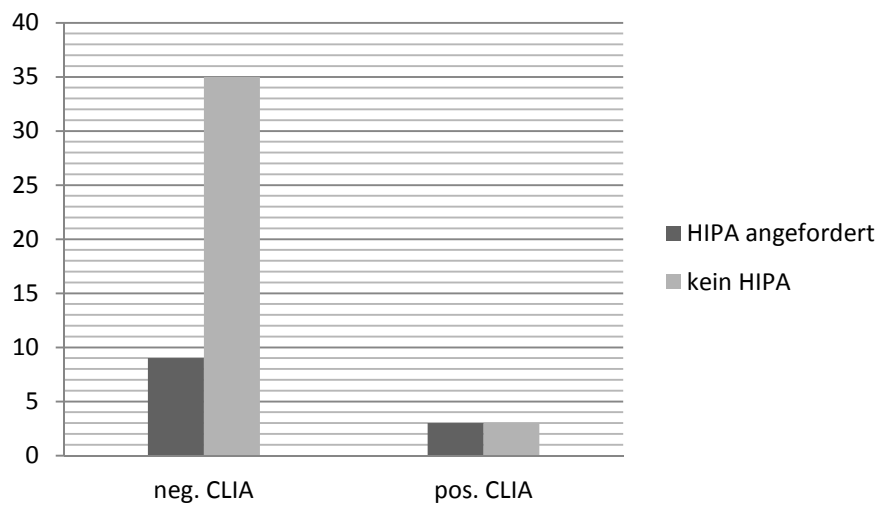


Abbildung 31: Anzahl der angeforderten und nicht angeforderten HIPA bei negativem bzw. positivem CLIA

Anm.: Bei neg. CLIA wurde HIPA in 8 von 9 Fällen storniert

Insgesamt wurde der Bestätigungstest mittels HIPA in zwölf Fällen angefordert. In acht dieser Fälle wurde allerdings weiterhin Heparin verabreicht.

3.2.5 Alternative Antikoagulation

Zum Zeitpunkt der Laboranforderung des CLIA erhielten 37 Patienten weiterhin Heparin, bei zwei Patienten fand keine Heparinexposition statt, bei sieben wurde auf Argatroban umgestellt, bei zwei auf Fondaparinux und bei zwei Patienten auf Marcumar.

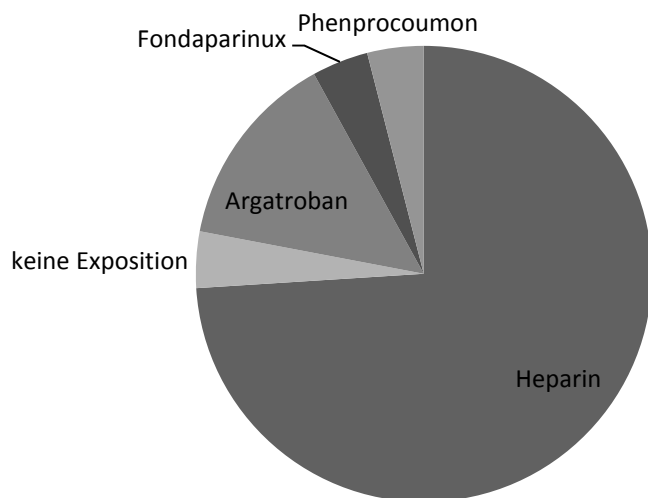


Abbildung 32: Umstellung auf alternative Antikoagulanzen

3.2.6 Thromboembolische Ereignisse

Von insgesamt 50 untersuchten Fällen mit HIT-Verdacht lag bei zwölf ein thromboembolisches Ereignis vor. 17% (2 von 12) der Patienten mit Thromboembolie hatten ein positives CLIA Ergebnis. 11% (4 von 38) der Patienten hatten keine Thromboembolie aber einen positiven CLIA Test (Vgl. Abb. 33).

Alle Probanden n= 50			
TE n=12		keine TE n=38	
CLIA pos. n=2	CLIA neg. n=10	CLIA pos. n=4	CLIA neg. n=34

Abbildung 33: Anzahl der Patienten mit thromboembolischen Ereignissen (TE) und positivem bzw. negativem CLIA Ergebnis

3.2.7 Prätestwahrscheinlichkeit und Laborergebnis

Die Prätestwahrscheinlichkeit (originaler 4-T-Score) bei jeweiligem Testergebnis ist in Tabelle 10 dargestellt. 93,3% der Patienten mit geringer Vortestwahrscheinlichkeit hatten ein negatives Ergebnis. Bei Patienten mit mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit fiel der CLIA in 80% negativ aus.

Tabelle 10: Zusammenhang zwischen Prättestwahrscheinlichkeit und CLIA Ergebnis

In vier Fällen war die Vortestwahrscheinlichkeit nicht auswertbar

	4-T-Score hoch	4-T-Score mittel	4-T-Score gering
CLIA negativ	0	12	28
CLIA positiv	1	3	2

3.2.8 Prättestwahrscheinlichkeit und Antikoagulation

Es wurde ermittelt, ob eine Umstellung der Antikoagulation erfolgte bevor das Testergebnis vorlag. 82,8% der Patienten mit geringer Prättestwahrscheinlichkeit (originaler 4-T-Score) erhielten kein alternatives Antikoagulan. Bei 26,7% der Patienten mit mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit erfolgte eine Umstellung auf ein alternatives Antikoagulan (Vgl. Tabelle 11).

Tabelle 11: Antikoagulation bei hoher, mittlerer und geringer Vortestwahrscheinlichkeit

Anm.: Bei einem Fall mit geringer Vortestwahrscheinlichkeit ist die Antikoagulation unklar. Von den vier Fällen mit nicht auswertbarer Vortestwahrscheinlichkeit wurde in einem Fall auf ein alternatives Antikoagulan umgestellt

	4-T-Score hoch	4-T-Score mittel	4-T-Score gering
Keine alt. Antikoagulation	0	11	24
Alt. Antikoagulation	1	4	5

3.2.9 Gerinnungskonsil

Ein Gerinnungskonsil wurde in vier Fällen angefordert. In einem der vier Fälle fand sich ein hoher HIT-Score und ein positives HIPA-Ergebnis. In einem Fall wurde ein hämatologisch/onkologisches Konsil beantragt.

3.2.10 Patienten mit positivem CLIA

Tabelle 12: Patienten mit positivem CLIA

Patient (Geschlecht Alter)	OD	Min. Thrombozyten (/nl) nach Heparin-gabe	Abfall der Thrombo- zyten (in %)	Origi- naler 4-T- Score	Ver- einfachter 4-T-Score	HIPA
Männl. 67 J.	2.5	57	77 %	Gering	Hoch	Negativ
Männl. 90 J.	2.4	91	55 %	Gering	Hoch	Nicht erfolgt
Männl. 58 J.	34.4	54	68 %	Hoch	Hoch	Nicht erfolgt
Männl. 60 J.	21.5	13	81 %	Mittel	Hoch	Positiv
Männl. 50 J.	2.9	26	90 %	Mittel	Hoch	Positiv
Männl. 51 J.	1.4	137	34 %	Mittel	Hoch	Nicht erfolgt

4 Diskussion

Die HIT beschreibt eine seltene, antikörpervermittelte, iatrogene und möglicherweise lebensbedrohliche Erkrankung. Bei Abfall der Thrombozytenzahl in dem für die HIT typischen Zeitfenster und/oder Auftreten von teilweise untypischen thromboembolischen Ereignissen sollte die HIT stets in Erwägung gezogen und mithilfe eines geeigneten diagnostischen Pfades (HIT-Algorithmus, s. 1.5.3) abgeklärt werden. Das Symptom Thrombozytopenie stellt jedoch ein häufiges Problem im klinischen Alltag dar und kann durch mehrere Ursachen und häufig auch multifaktoriell bedingt sein (47). Außerdem findet eine Heparinbehandlung üblicherweise bei Patienten mit bereits stattgehabter Thrombose oder mit erhöhtem Thromboserisiko Anwendung. Demnach bedeutet das Auftreten von Thrombozytopenie mit oder ohne Thromboembolie während einer Heparintherapie nicht zwangsläufig das Vorliegen einer HIT. Weiterhin zeigen zahlreiche Erkrankungen eine der HIT ähnliche Symptomatik, u.a. DIC, Antiphospholipidsyndrom oder eine fulminant verlaufende Lungenembolie (22, 47). Insbesondere bei intensivmedizinisch behandelten Patienten ergeben sich einige Schwierigkeiten bei der Diagnostik und Behandlung einer Thrombozytopenie. Die Häufigkeit der HIT bei kritisch Kranken beträgt etwa 0,3 – 0,5%, wohingegen die Häufigkeit der Thrombozytopenie ohne HIT bei 30 – 50% liegt. Die HIT ist also eine seltene Ursache eines Plättchenabfalls, erfuhr aber dennoch in den vergangenen Jahren zunehmende Beachtung (48). Auch die Tatsache, dass die meisten Patienten zwar Antikörper gegen PF4-Heparin-Komplexe ausbilden, jedoch keine HIT entwickeln, führt im klinischen Alltag zu einer Überdiagnostik der HIT (20).

Am Universitätsklinikum Regensburg werden bei einer Bettenzahl von 839 jährlich etwa 34.900 Patienten stationär oder teilstationär behandelt. Die durchschnittliche Verweildauer liegt bei 7,58 Tagen (Übernommen aus den Leistungsdaten 2017 der Webseite des UKR, URL: https://www.ukr.de/ueber-uns/Daten_und_Fakten/index.php, Stand: 30.06.2018). Mithilfe von Daten der Klinikapotheke des UKR konnte ein jährlicher Heparinverbrauch von etwa 991.550.000 I.E. NMH und 1.581.850.000 I.E UFH ermittelt werden (49). Trotz des hohen Heparinverbrauchs konnte in den untersuchten 24 Monaten lediglich bei 29 Patienten eine HIT bestätigt werden. Daraus ergibt sich für die HIT am UKR eine Inzidenz von 0,042%. Eine monozentrische Studie von Wilke et al. zeigte in einer gemischten Patientenpopulation an einem großen Lehrkrankenhaus eine ähnliche Inzidenz der HIT von 0,04% (50).

Die Daten des retrospektiven Teils der vorliegenden Studie zeigen, dass im untersuchten Zeitraum 2013 und 2014 insgesamt 1634 Labortests zur HIT-Diagnostik durchgeführt wurden, wovon der größte Anteil von Intensivstationen angefordert wurde. Wie auch von Samhouri et al. gezeigt, werden immunologische Tests für die Abklärung bei Thrombozytopenie zu häufig verwendet (51). Im untersuchten Zeitraum wurden immunologische HIT-Tests für 633 intensivmedizinisch behandelte Patienten durchgeführt und lediglich 18 Patienten zeigten ein positives HIPA Ergebnis (2,8%). Dies weist auf ein ausgeprägtes Bewusstsein für die HIT sowie eine Überdiagnostik hin. Ähnliche Ergebnisse erzielten Farley et al. in einer retrospektive Studie zur Prävalenz und Überdiagnostik der HIT bei intensivmedizinisch behandelten Patienten, in der lediglich 2,5% der getesteten Patienten eine HIT zeigten (52).

Die klinische Wahrscheinlichkeit einer HIT kann mithilfe von Scoring-Systemen eingeschätzt werden. Ein weit verbreitetes Punktesystem stellt der 4T-Score dar, der als erster Schritt im Rahmen des diagnostischen Algorithmus der HIT empfohlen wird. Im LIS des UKR wurde ein vereinfachter 4T-Score eingeführt, der durch den behandelnden Arzt im Rahmen der HIT-Labortestanforderung ausgefüllt wird. Hierbei muss angemerkt werden, dass dieser vereinfachte 4T-Score in der Literatur bisher nicht beschrieben oder evaluiert wurde und vorwiegend als Hilfestellung für den behandelnden Arzt dienen soll. Der vereinfachte 4T-Score ersetzt nicht den originalen 4T-Score und alle angeforderten HIT-Labortests wurden unabhängig von dem Score-Ergebnis durchgeführt. Die Vortestwahrscheinlichkeit des retrospektiven Datensatzes wurde durch diesen vereinfachten 4T-Score erhoben, da die Ermittlung des originalen 4T-Score retrospektiv nicht möglich war. Der vereinfachte 4T-Score zeigte 2013 in 11,8% der Fälle mit negativem HIPA eine geringe vereinfachte Vortestwahrscheinlichkeit mit 0 bis 2 Punkten und bei 100% der Fälle mit positivem HIPA fand sich ein mittlerer/hohes Score mit 4 bis 8 Punkten. 2014 wiesen 9,1% der Fälle mit negativem HIPA einen geringen vereinfachten 4T-Score auf und 100% der Fälle mit positivem HIPA zeigten einen mittleren/hohen Score. Dies spricht für eine zumindest bedingte Eignung des vereinfachten Scoring-Systems im Hinblick auf funktionelle HIT-Tests. In 15,2% aller Laboraufträge fand sich eine geringe vereinfachte Vortestwahrscheinlichkeit. Folglich war in diesen Fällen, dem Algorithmus gemäß, keine HIT-Testung angezeigt. 2014 fiel der Anteil der Laboraufträge mit geringer Vortestwahrscheinlichkeit auf 10,9% ab. In der retrospektiven Studie von Samhouri et al., in der die Anwendung des 4T-Scores vor Anforderung eines immunologischen Labortests evaluiert wurde, wurde eine Dokumentationsrate der 4T-Scores von 2,4% ermittelt. Weiterhin war eine immunologische

HIT-Testung in nur 14,6% der Fälle indiziert (51). Bei Ausfüllen des vereinfachten 4T-Scores werden mittels Freitext andere Gründe für den Thrombozytenabfall vom behandelnden Arzt angegeben. In den untersuchten 24 Monaten wurde das Feld am häufigsten (58%) mit „Nein“ beantwortet und die häufigsten anderen Gründe waren Infektion/Sepsis, ECMO, Lebererkrankungen und medikamenteninduzierte Thrombozytopenie. Diese Angaben stimmen mit den häufigen Differenzialdiagnosen der Thrombozytopenie (Thrombozytenverlust/-verbrauch, Verbrauchskoagulopathie/Sepsis, medikamenteninduzierte Thrombozytopenie) überein und unterstreichen die Schwierigkeit der Diagnosestellung der HIT, insbesondere bei kritisch kranken Patienten (14). Aufgrund der mangelnden Adhärenz der klinisch tätigen Ärzte an den 4T-Score und der daraus häufig resultierenden Überdiagnostik der HIT sowie die Überbehandlung mit alternativen Antikoagulanzen entwickelten Cuker et al den *HIT Expert Probability Score* (HEP), bei dem die Prätestwahrscheinlichkeit basierend auf einer breiten Expertenmeinung bestimmt wird. Mithilfe von 26 Experten wurde ein Scoring-System (HEP-Score) entwickelt und durch eine Kohorte von 50 Patienten, für welche HIT-Labortestanforderungen bestanden, validiert. Nachdem HEP-Score und 4T-Score unabhängig von mehreren fachspezifischen Spezialisten bestimmt wurden, erhielten die Patienten mittels polyspezifischem ELISA und SRA eine HIT-Testung. Der HEP-Score zeigte eine Sensitivität von 1.00 und eine Spezifität von 0.60 und die Anzahl der Patienten, die mit alternativen Antikoagulanzen behandelt wurden, konnte um 41% gesenkt werden. Die Spezifität des 4T-Scores lag bei 0.44. Ein Charakteristikum des HEP-Scores stellt die Aufgliederung des Punktes „andere Gründe für Thrombozytenabfall“ dar, in der wesentliche Differenzialdiagnosen der HIT zur Auswahl stehen (31). Weiterhin ermittelten Cuker et al. in einer systematischen Review und Metaanalyse zur Bestimmung des prädiktiven Wertes des 4T-Scores der HIT an einer größeren Fallzahl (13 Studien mit insgesamt 3068 Patienten) für den 4T-Score eine Sensitivität und Spezifität von 0.99 respektive 0.54. Der negative prädiktive Wert bei geringer Vortestwahrscheinlichkeit (ermittelt durch den 4T-Score) lag bei 0.998 und der positive prädiktive Wert bei mittlerer und hoher Prätestwahrscheinlichkeit war 0.14 respektive 0.64, was bestärkt, dass eine geringe Vortestwahrscheinlichkeit eine probate Möglichkeit darstellt, eine HIT auszuschließen (33).

Im Zeitraum des Jahres 2013 der vorliegenden retrospektiven Studie waren 14,4% der durchgeführten PaGIA-Tests positiv, wohingegen bei den darauffolgend durchgeführten ELISA 12,1% positiv waren. Wie bereits in früheren Studien dargestellt, zeigen viele immunologische Tests häufig falsch positive Ergebnisse, da diese auch nicht pathogene

Antikörper oder Antiphospholipid-Antikörper gegen PF4 erfassen (53, 54). Die Anzahl an falsch positiven immunologischen HIT-Tests ist besonders auf den Intensivstationen hoch, was möglicherweise auf den häufigeren Testanforderungen bei geringer Prätestwahrscheinlichkeit beruht (55, 56). Eine weitere mögliche Erklärung könnten bakterielle Infektionen, welche die Entstehung von nicht-pathogenen anti-PF4-Heparin Antikörpern auslösen können, sein (57). Dementsprechend erfordert die Diagnosestellung der HIT, speziell bei intensivmedizinisch behandelten Patienten, besondere Beachtung, vor allem wenn das Ergebnis des HIT-ELISA (ausgedrückt in OD) nur schwach positiv ist (48), da die Höhe des OD-Werts stark mit dem Vorhandensein von plättchenaktivierenden Antikörpern zusammenhängt (58). Eine retrospektive Studie von Marler et al. empfiehlt den Cut-off-Wert des ELISA von 0.4 auf 1.0 zu erhöhen, um den positiven prädiktiven Wert des Tests anzuheben, da durch die Behandlung der Patienten mit falsch positiven ELISA erhöhte Kosten sowie Blutungskomplikationen auftraten (59). Weiterhin zeigte eine retrospektive Studie von Zwicker et al., dass der OD-Wert des ELISA auch prognostischen Nutzen aufweist, da mit zunehmender OD das Risiko eines mit der HIT einhergehenden thrombotischen Ereignisses ansteigt (60). Die vorliegende Studie zeigt, dass von 48 Patienten mit positivem ELISA, nur bei zwölf Patienten (25%) die Diagnose HIT mittels HIPA bestätigt werden konnte (in 22 Fällen fiel der HIPA negativ aus und in drei Fällen zeigte sich ein nicht eindeutiges Ergebnis). Bei elf Patienten mit positivem ELISA wurde jedoch kein HIPA angefordert. In diesen Fällen bleibt es unklar, ob eine HIT vorliegt. Das Verfahren der behandelnden Ärzte in diesen Fällen ist unterschiedlich: von den genannten elf Patienten wurde bei sechs Patienten die Diagnose HIT in den Arztbrief aufgenommen und bei fünf Patienten wurde die HIT-Diagnose nicht dokumentiert. Bei allen elf Patienten handelt es sich um mögliche HIT-Patienten, bei welchen retrospektiv die Diagnose HIT jedoch nicht mehr bestätigt werden kann. Im zweiten Untersuchungsabschnitt (2014) fanden sich 36 Patienten mit positivem CLIA, wovon bei 16 Patienten (44,4%) der HIPA positiv ausfiel. Bei elf Patienten erfolgte jedoch kein HIPA, um die HIT-Diagnose zu sichern (zwei dieser elf Patienten sind zwei bzw. vier Tage nach der HIT-Diagnostik verstorben). Diese Patienten stellen ebenfalls unklare HIT-Fälle dar. Bei fünf dieser Patienten wurde die HIT-Diagnose nicht dokumentiert und bei sechs Patienten fand sich die HIT-Diagnose im Arztbrief. Außerdem wurde bei einem Patienten mit positivem CLIA und nachfolgendem negativem HIPA der HIT-Verdacht in die Diagnoseliste aufgenommen. Die Dokumentation im Rahmen der HIT-Diagnostik ist essentiell, um eine eindeutige Diagnose zu stellen und dem Patienten eine sichere Behandlung zu gewährleisten. Daher sollte der Ausschluss einer HIT (bspw.

durch einen negativen immunologischen oder funktionellen Test) gut im Arztbrief vermerkt sein, um eine zukünftige unnötige Exposition mit alternativen Antikoagulantien zu vermeiden. Gleichzeitig muss die Bestätigung einer HIT-Diagnose (bei positivem funktionellem Test und klinischen Merkmalen der HIT) sowie die Konsequenzen der HIT-Diagnose (lebenslange Vermeidung einer Heparinexposition) sorgfältig im Arztbrief dokumentiert sein. Des Weiteren sollte dem Patienten ein HIT-Ausweis ausgehändigt werden.

Der PaGIA ist schnell und einfach in der Durchführung, da er innerhalb weniger Minuten eine makroskopische Einschätzung liefert. Im Rahmen der retrospektiven Studie 2013 war jedoch eine hohe Anzahl an grenzwertigen PaGIA-Testergebnissen (n=48; 11,9%) auffällig. Der CLIA liefert eine hohe Sensitivität und Spezifität sowie eine schnelle Durchlaufzeit und 24-Stunden-Verfügbarkeit (61). Durch das Ersetzen des PaGIA sowie des ELISA durch den CLIA kam es zu einer Senkung der Gesamtzahl der immunologischen Tests um 23,5% und zu einer Verminderung der angeforderten HIPA-Tests (von 65 im Jahr 2013 auf 49 im Jahr 2014). Durch die Einführung des CLIA stieg außerdem der Anteil der positiven HIPA im Verhältnis zu allen HIPA von 20% (2013) auf 33% (2014).

Bei dringendem Verdacht auf eine HIT sowie bei bestätigter HIT sollten alle Heparine abgesetzt und eine Therapie mit einem alternativen Antikoagulans begonnen werden. Hierfür sind in Deutschland der DTI Argatroban und das Heparinoid Danaparoid zugelassen und verfügbar. Ein weiteres, häufig verwendetes, aber für die Behandlung der HIT nicht zugelassenes Medikament ist Fondaparinux. Im Rahmen der retrospektiven Studie wurde die Konsequenz der HIT-Diagnostik durch Überprüfung der Antikoagulation verifiziert. 2013 wurde bei 20 von 48 Patienten mit positivem HIT-ELISA die Antikoagulation mit Heparin fortgeführt. Bei 17 dieser Patienten mit positivem ELISA, die weiterhin Heparin erhielten, wurde jedoch ein funktioneller HIT-Test durchgeführt, was eine mangelnde Adhärenz an den HIT-Algorithmus vermuten lässt. 2014 erhielten vier von 36 Patienten mit positivem CLIA weiterhin Heparin, wovon nur bei einem Patienten eine funktionelle HIT-Diagnostik erfolgte. Die alternativen Antikoagulantien sind erheblich teurer als Heparin und benötigen eine regelmäßige Überwachung der Dosis sowie Dosisanpassungen (62). Wie von Wilke et al. gezeigt, sind die Kosten einer HIT-Behandlung hoch und beruhen vor allem auf dem verlängerten Krankenhausaufenthalt sowie auf den Kosten für die alternativen Antikoagulantien (50). Nach Einführung des CLIA in der zweiten Untersuchungsphase (ab 2014) stiegen die Kosten für die immunologischen HIT-Tests um ca. 5000 € im Vergleich zur ersten Phase (2013), jedoch verringerte sich die Anzahl der Tests von 852 (2013) auf 578

(2014). Die Kosten für die funktionellen Tests (HIPA) verringerten sich, da aufgrund der höheren Spezifität des CLIA weniger Tests notwendig waren. Weiterhin verminderten sich die Kosten für die alternativen Antikoagulanzen um ca. 39.000 €. Zusätzlich zur Kostenreduktion konnte zudem die Arbeitsbelastung im Labor gesenkt werden, da der CLIA eine geringere Durchlaufzeit benötigt und vollständig automatisiert abläuft. Ein weiteres Beispiel für vermeidbare Kosten in der HIT-Diagnostik zeigten Samhouri et al. in der retrospektive Studie über die Anwendung des 4T-Scores, in der über einen Beobachtungszeitraum von 18 Monaten Zusatzkosten von 9.345 \$ durch nicht indizierte Verwendung von immunologischen Tests ermittelt wurden. Weitere Versuche Kosten bei der HIT-Diagnostik und Therapie einzusparen wurden durch Ritchie et al. beschrieben, die ein Programm für den angemessenen Einsatz von Antikoagulanzen (v.a. DTI) einführten (*hemostatic and antithrombotic stewardship program*) (63). Des Weiteren zeigten Aljabri et al., dass Fondaparinux, verglichen mit Argatroban und Bivalirudin, das kosteneffizienteste Agens bei HIT-Verdacht darstellt (64). Fondaparinux ist für die Behandlung der akuten HIT derzeit nicht zugelassen. Aufkommende Evidenz belegt jedoch zunehmend die sichere und effektive Verwendung von Fondaparinux im Rahmen einer HIT und es wird in diesem Kontext bereits häufig eingesetzt (65). Weiterhin berichten McGowan et al. von einer Initiative, mit der versucht wurde, Heparin weitgehend zu vermeiden (*Avoid-Heparin Initiative*), wodurch die mit der HIT verbundenen Kosten sowie die Prävalenz der HIT gesenkt werden konnte. Die Initiative beinhaltete das Ersetzen von UFH durch NMH, sowohl in prophylaktischen als auch therapeutischen Indikationen und stellt eine der ersten Studien über ein krankenhausweites HIT-Präventionsprogramm dar (66).

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der retrospektiven Untersuchung eine prospektive observierende Studie angeschlossen, um die Adhärenz der behandelnden Ärzte an den HIT-Algorithmus sowie die klinische Handhabung der Patienten mit HIT-Verdacht zu untersuchen. Die Analyse von zufällig ausgewählten Laboranforderungen ermöglichte u.a. die unabhängige Berechnung des originalen 4T-Scores sowie die Ermittlung der Thrombozytenzahlen. In den insgesamt 50 untersuchten Fällen wurde der größte Anteil (70%) der HIT-Diagnostik von den Intensivstationen angefordert. Der Hauptgrund für die behandelnden Ärzte, eine HIT-Testung anzufordern, war das Vorliegen einer Thrombozytopenie. 45 Patienten (90%) zeigten Thrombozytenwerte von <160 /nl. Obwohl die HIT üblicherweise in Fällen mit sehr niedrigen Thrombozytenwerten unwahrscheinlich ist (67), wiesen vier Patienten der untersuchten Kohorte (8%) eine Thrombozytopenie mit Werten <20 /nl und ein Patient (2%) Thrombozytenzahlen von <10 /nl auf. Dennoch fanden

sich bei einem Patienten mit positivem HIT-CLIA Thrombozytenwerte von <20 /nl. Insgesamt zeigten von den 50 Patienten mit HIT-Verdacht sechs Patienten (12%) ein positives CLIA Ergebnis, wovon bei wiederum zwei Patienten (4%) die HIT mittels HIPA bestätigt werden konnte. Auch wenn die vorliegende prospektive Untersuchung nur eine kleine Fallzahl beinhaltet, wird der geringe Anteil der bestätigten HIT-Fälle deutlich, was nochmals das besondere Bewusstsein für die HIT und die Überdiagnostik aufzeigt. Im Rahmen der prospektiven Studie wurde die Vortestwahrscheinlichkeit der HIT unabhängig voneinander doppelt bestimmt: Durch den Untersucher (Originaler 4-T-Score im Rahmen des Fragebogens, s. Anlage 6.1 *HIT-Arbeitsblatt*) und durch die behandelnden Ärzte (vereinfachter 4T-Score des LIS). Die Bestimmung des originalen Scores ergab in 30 Fällen eine geringe Prätestwahrscheinlichkeit (60%), in 15 Fällen eine mittlere Wahrscheinlichkeit (30%) und in einem Fall eine hohe Wahrscheinlichkeit (2%). Die vereinfachte Vortestwahrscheinlichkeit (Angaben der behandelnden Ärzte) ergab für 42 Patienten (84%) eine mittlere oder hohe Vortestwahrscheinlichkeit. Eine Übereinstimmung der beiden Scoring-Systeme (vereinfachter 4T-Score und originaler 4T-Score) bestand lediglich in 16 Fällen. Die CLIA-Ergebnisse in Bezug zu den jeweiligen Vortestwahrscheinlichkeiten (originaler 4T-Score) ergaben folgende Verteilung: 28 der 30 Fälle (93,3%) mit geringer Vortestwahrscheinlichkeit hatten einen negativen CLIA, drei der 15 Patienten (20%) mit mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit zeigten ein positives CLIA-Ergebnis und in dem einen Fall mit hoher Prätestwahrscheinlichkeit fiel der CLIA ebenfalls positiv aus. Dies spricht für eine weitgehende Eignung des 4T-Scores im Hinblick auf immunologische HIT-Tests. In vier Fällen (8%) konnte die Vortestwahrscheinlichkeit aufgrund von fehlender Heparinexposition, fehlenden Thrombozytenwerten oder Abwesenheit von Thrombozytopenie und Thrombozytenabfall nicht vollständig bestimmt werden. Die nicht auswertbaren Fälle spiegeln z. T. die auch im klinischen Alltag auftretenden Schwierigkeiten in der Berechnung des 4-T-Scores wider. Ist bspw. der Patient bereits bei Aufnahme thrombopen, kann keine Aussage über den Beginn und zeitlichen Verlauf des Thrombozytenabfalls getroffen werden. Auch die Heparinexposition der letzten drei Monate zu ermitteln, erfordert eine genaue Anamnese und/oder Durchsicht der Patientendokumente bzw. die Kontaktaufnahme mit dem zuverlegenden Krankenhaus oder Hausarzt. Besonders in akuten Fällen oder bei nicht ansprechbaren Patienten ist die Informationsgewinnung nicht immer möglich. In zwei Fällen wurde eine HIT-Diagnostik angefordert, ohne dass vorher eine Heparinexposition erfolgt war. Bei einem Patienten lag weder eine Thrombozytopenie noch ein Abfall der Thrombozytenzahl vor. Für diese Patienten war ein labordiagnostischer HIT-Test nicht indiziert. Eine besondere

Patientengruppe stellen außerdem Patienten mit maligner Erkrankung dar, da diese aufgrund von Chemotherapie oder Thrombozytopenie infolge der Grunderkrankung oft aus HIT-Studien ausgeschlossen werden (68, 69). Eine retrospektive Analyse von Wong et al. empfiehlt für Patienten mit maligner Erkrankung den Cut-off-Wert des 4T-Scores anzuheben, um eine höhere Spezifität zu erzielen (70). Im Rahmen der prospektiven Studie wurden außerdem die Angaben des vereinfachten 4T-Scores anhand der Patientenakten und Labordaten überprüft. Lediglich in zwölf der 50 Fälle (24%) wurden alle vier Fragen des vereinfachten Scores richtig beantwortet. Die am häufigsten falsch beantwortete Frage war „andere Gründe für Thrombozytopenie“. Diese wurde in weniger als der Hälfte der Fälle korrekt beantwortet. Hierbei wurde die Frage oft mit „Nein“ beantwortet, obwohl andere mögliche Ursachen für eine Thrombozytopenie bestanden (bspw. Z. n. Operation). Auch von Sellen et al. wurden Fälle von intensivmedizinisch behandelten Patienten mit inkorrekten Angaben bzgl. des 4T-Scores beschrieben, weshalb der Nutzen der Vortestwahrscheinlichkeit im klinischen Alltag eingeschränkt sein könnte (71).

Im Falle eines positiven CLIA Ergebnisses (n=6) wurde lediglich bei der Hälfte der Fälle (n=3) ein HIPA zur Bestätigung der Diagnose angefordert. Bei diesen Patienten handelt es sich erneut um unklare, mögliche HIT-Patienten. Bei negativem CLIA Ergebnis (n=44) wurde in neun Fällen ein HIPA angefordert, obwohl eine HIT-Diagnose bereits durch ein negatives immunologisches Testergebnis als ausgeschlossen gilt.

Für die vorliegende Studie (bestehend aus retrospektivem und prospektivem Abschnitt) bestehen Einschränkungen. Es handelt sich um eine monozentrische Studie, sodass eine gleichmäßige Verteilung der Patientencharakteristika nicht gewährleistet werden kann. Im Rahmen der retrospektiven Untersuchung konnte die Vortestwahrscheinlichkeit der Patienten mit HIT-Verdacht rückblickend nicht berechnet werden, weshalb nur die vereinfachte Vortestwahrscheinlichkeit, die durch den behandelnden Arzt angegeben wurde, für die Analyse zur Verfügung stand. Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit lag in der Evaluation der HIT-Diagnostik im Hinblick auf die Anzahl und Ergebnisse der Testanforderungen sowie die Handhabung der Patienten mit HIT-Verdacht. Weiterhin wurden die Veränderungen nach dem Austausch der immunologischen HIT-Tests, insbesondere der Einfluss auf das HIT-Testanforderungsverhalten der klinisch tätigen Ärzte, untersucht. Durch den Vergleich der hohen Anzahl an HIT-Testanforderungen mit der geringen Anzahl an bestätigten HIT-Fällen, verdeutlichen die vorliegenden Daten die Schwierigkeiten der klinischen Diagnosestellung der HIT. Einen wichtigen Punkt der Studie stellen außerdem die Patienten mit positivem

immunologischem Test aber fehlendem Bestätigungstest (HIPA) dar. Hierbei handelt es sich um potenzielle HIT-Fälle. In der retrospektiven Untersuchung fanden sich insgesamt 22 Patienten mit dieser Konstellation, wovon bei acht Patienten thromboembolische Ereignisse auftraten. Gründe für die fehlende Bestätigung der HIT durch einen HIPA-Test waren vorwiegend die Verlegung oder Entlassung der Patienten, oder das Versterben der Patienten, wodurch keine Vervollständigung der Diagnostik stattfinden konnte. Die vorliegenden Daten spiegeln die tägliche klinische Routine wider und es kann davon ausgegangen werden, dass die Anzahl der nicht bestätigten HIT-Fälle unterschätzt wird. Für die Verbesserung der Diagnosestellung der HIT sind fortwährende Schulungen unerlässlich, besonders hinsichtlich der Anwendung des 4T-Scores, des Umgangs mit dem HIT-Algorithmus und der Dokumentation der Diagnostik. Neben entsprechenden Lehrveranstaltungen könnte bspw. auch eine Änderung in der Anforderungs-Modalität (z.B. Aufnahme des vollständigen 4T-Scores in die Laboranforderung) vorgenommen werden. Lim et al. berichten über die Veränderungen nach der Etablierung einer HIT-Arbeitsgruppe, die aus einem multidisziplinären Team besteht und die Diagnostik und Behandlung der Patienten mit HIT-Verdacht für das gesamte Krankenhaus koordiniert. Hierdurch konnte eine Reduktion der durchgeführten HIT-Labortests erzielt und der Verbrauch von DTI verringert werden (72).

5 Zusammenfassung

Zusammenfassend verdeutlichen die Daten der vorliegenden Studie, dass, obwohl nur etwa 1% der Fälle der Thrombozytopenien auf den Intensivstationen auf die HIT zurückzuführen sind (73), die HIT am UKR überschätzt wird. Dies gilt insbesondere für intensivmedizinisch behandelte Patienten mit Thrombozytopenie. Daraus ergeben sich erhöhte Kosten für die HIT-Diagnostik und für alternative Antikoagulanzen. Das Ersetzen der weniger spezifischen immunologischen Tests (PaGIA und ELISA) durch den CLIA ermöglicht, neben einer kürzeren Durchlaufzeit und einer Reduktion der Kosten für funktionelle HIT-Tests, einen gezielteren Einsatz der alternativen Antikoagulanzen. Obwohl ein weitreichendes Bewusstsein für die HIT vorhanden ist, bestehen in der Anwendung des klinischen Scores für die Vortestwahrscheinlichkeit und in der Berücksichtigung der Differenzialdiagnosen der Thrombozytopenie bei vielen behandelnden Ärzten Unsicherheiten. Die vorliegende Studie verdeutlicht die Notwendigkeit umfangreicher Schulungen, um auf andere Auslöser einer Thrombozytopenie aufmerksam zu machen, die Evaluation der Vortestwahrscheinlichkeit der HIT zu verbessern und um die HIT-Überdiagnostik und Überbehandlung mit alternativen Antikoagulanzen zu verhindern.

6 Anhang

6.1 HIT-Arbeitsblatt

_____		_____	
Name, Vorname		Station	
_____		_____	
Geburtsdatum	PAT-ID	Datum der Erhebung	
_____		_____	
HIT-Test (Art)	abgenommen am	Befund	
_____		_____	
Exposition ggü. Heparin seit	_____	0 UFH	0 NMH
Höchste Thrombozytenzahl nach Heparin		_____	
		/ nl	
niedrigste Thrombozytenzahl unter Heparin		_____	
		/ nl	
aktuelle Antikoagulation mit		_____	
Zeitpunkt und Art der Umstellung auf alternatives Antikoagulans		_____	
Thrombose / Embolie		0 ja	0 nein
Wenn ja, wann und in welcher Lokalisation diagnostiziert:		_____	
Sepsis?		0 ja	0 nein
Stattgehabte OP?		0 ja	0 nein
Wenn ja, wann und welcher Eingriff:		_____	
Medikation: _____			

andere Ursachen für Thrombozytenabfall:			

Ausstellung eines Gerinnungskonsils erfolgt?		0 ja	0 nein

Anmerkungen:

Berechnung des HIT-Scores zum Zeitpunkt der HIT-Test Anforderung:

		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. > 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

Score: _____

HIT Wahrscheinlichkeit:

gering (0-3) > HIT unwahrscheinlich

Umstellung auf alternatives Antikoagulans erfolgt? 0 ja _____ 0 nein

HIPA erfolgt? 0 ja _____ 0 nein

Anmerkungen:

mittel (4-5) **hoch (6-8)** > HIT wahrscheinlich

Umstellung auf alternatives Antikoagulans erfolgt? 0 ja _____ 0 nein

HIPA erfolgt? 0 ja _____ 0 nein

Befund: 0 positiv 0 negativ

Wenn HIT Typ II nicht gesichert (d.h. kein funktioneller Test vorliegend):

- Diagnose im Arztbrief erwähnt? 0 ja 0 nein

Wenn HIT Typ II gesichert:

- Diagnose im Arztbrief erwähnt? 0 ja 0 nein

Empfehlung über Dauer der Antikoagulation? 0 ja _____ 0 nein

Empfehlung über künftige Antikoagulation? 0 ja _____ 0 nein

Heparin-Ausweis ausgestellt? 0 ja 0 nein

Laboranforderung (max. 4 richtige Angaben):

Anmerkungen:

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Manifestation der HIT.....	13
Tabelle 2: Punktesystem zur Berechnung der HIT-Vortestwahrscheinlichkeit: 4-T-Score.....	14
Tabelle 3: Andere Gründe für Thrombozytenabfall.....	23
Tabelle 4: Vereinfachter 4-T-Score.....	24
Tabelle 5: Anzahl der immunologischen und funktionellen HIT-Tests 2013 und 2014.....	37
Tabelle 6: Kosten der HIT-Diagnostik 2013 (PaGIA und ELISA) und 2014 (CLIA).....	39
Tabelle 7: Ausgaben für alternative Antikoagulanzen 2013 und 2014.....	39
Tabelle 8: Übersicht der HIT-Patienten (HIPA positiv) 2013	45
Tabelle 9: Übersicht HIT-Patienten (HIPA positiv) 2014.....	47
Tabelle 10: Zusammenhang zwischen Prätestwahrscheinlichkeit und CLIA Ergebnis.....	57
Tabelle 11: Antikoagulation bei hoher, mittlerer und geringer Vortestwahrscheinlichkeit.....	57
Tabelle 12: Patienten mit positivem CLIA	58

6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathogenese der HIT	10
Abbildung 2: Eisbergmodell der HIT	11
Abbildung 3: HIT-Diagnostik Algorithmus	17
Abbildung 4: Altersverteilung der Patienten mit HIT-Diagnostik.....	26
Abbildung 5: Anzahl der Patienten mit HIT-Diagnostik im Auswertungszeitraum 2013/2014	27
Abbildung 6: Häufigste Antworten bei „andere Gründe für Thrombozytenabfall“ im Laborinformationssystem 2013/2014.....	28
Abbildung 7: Übersicht über die HIT-Tests 2013/2014.....	29
Abbildung 8: Übersicht der HIT-Diagnostik 2013.	29
Abbildung 9: Vorgehensweise nach positivem PaGIA.....	31
Abbildung 10: Alternative Antikoagulation der Patienten mit pos. HIT-ELISA	33
Abbildung 11: Antikoagulation der Patienten mit positivem ELISA bei angeordnetem bzw. fehlendem HIPA.....	33
Abbildung 12: Dokumentation der positiven ELISA bei entsprechendem HIPA Ergebnis	34
Abbildung 13: Übersicht HIT-Diagnostik 2014.....	34
Abbildung 14: Antikoagulation der Patienten mit pos. CLIA	35
Abbildung 15: Antikoagulation der Patienten mit positivem CLIA bei angeordnetem bzw. fehlendem HIPA.....	36

Abbildung 16: Dokumentation der positive CLIA bei negativem HIPA bzw. fehlendem HIPA	36
Abbildung 17: HIT-Tests 2013 und 2014	37
Abbildung 18: Maximal-/Minimal-und Mittelwerte der positiven ELISA 2013	38
Abbildung 19: Maximal-/Minimal-und Mittelwerte bei positiven CLIA 2014	38
Abbildung 20: Übersicht über die Stationen mit positiven HIPA Patienten 2013/2014.....	40
Abbildung 21: Anzahl der thromboembolischen Ereignisse der Patienten mit gesicherter HIT	41
Abbildung 22: Antikoagulation bei mittels HIPA bestätigter HIT	42
Abbildung 23: Dokumentation der Diagnose HIT im Arztbrief.....	43
Abbildung 24: Altersverteilung der Patienten.....	50
Abbildung 25: Art der Heparin-Exposition.....	51
Abbildung 26: Übersicht der Stationen der HIT-Testanforderungen.....	51
Abbildung 27: Anzahl der Patienten mit hoher/mittlerer/geringer Vortestwahrscheinlichkeit	52
Abbildung 28: Durchschnittswerte der Thrombozytenzahlen	53
Abbildung 29: Angaben in HIT-Laboranforderung	54
Abbildung 30: HIT-Diagnostik	55
Abbildung 31: Anzahl der angeforderten und nicht angeforderten HIPA bei negativem bzw. positivem CLIA.....	55
Abbildung 32: Umstellung auf alternative Antikoagulanzen.....	56
Abbildung 33: Anzahl der Patienten mit thromboembolischen Ereignissen (TE) und positivem bzw. negativem CLIA Ergebnis	56

7 Literaturverzeichnis

1. Pötzsch B, Madlener K, editors. Hämostaseologie. 2., vollständig aktualisierte und erweiterte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010.
2. Cuker A. Heparin-induced thrombocytopenia: present and future. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31(3):353–66.
3. Warkentin TE, Greinacher A. Management of heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol* 2016; 23(5):462–70.
4. Warkentin TE. History of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A, editors. Heparin-induced thrombocytopenia. 5th ed. New York, NY: Informa Healthcare; 2013. p. 1–23.
5. 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 Thromb Haemost* 2006; 4(4):759–65.
6. Amiral J, Vissac AM. Role of heparin-dependent antigens in immune heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A, editors. Heparin-induced thrombocytopenia. 5th ed. New York, NY: Informa Healthcare; 2013. p. 164–80.
7. Thiele T, Althaus K, Greinacher A. Heparininduzierte Thrombozytopenie. *Internist (Berl)* 2010; 51(9):1127-32, 1134-5.
8. Brandt S, Krauel K, Gottschalk KE, Renne T, Helm CA, Greinacher A et al. Characterisation of the conformational changes in platelet factor 4 induced by polyanions: towards in vitro prediction of antigenicity. *Thromb Haemost* 2014; 112(1):53–64.
9. Prechel MM, Walenga JM. Emphasis on the Role of PF4 in the Incidence, Pathophysiology and Treatment of Heparin Induced Thrombocytopenia. *Thromb J* 2013; 11(1):7.
10. Greinacher A, Juhl D, Strobel U, Wessel A, Lubenow N, Selleng K et al. Heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study on the incidence, platelet-activating capacity and clinical significance of antiplatelet factor 4/heparin antibodies of the IgG, IgM, and IgA classes. *J Thromb Haemost* 2007; 5(8):1666–73.
11. Kelton JG, Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a historical perspective. *Blood* 2008; 112(7):2607–16.
12. Kelton JG, Sheridan D, Santos A, Smith J, Steeves K, Smith C et al. Heparin-induced thrombocytopenia: laboratory studies. *Blood* 1988; 72(3):925–30.

13. Visentin GP, Ford SE, Scott JP, Aster RH. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells. *J Clin Invest* 1994; 93(1):81–8.
14. Selleng K, Greinacher A. Heparininduzierte Thrombozytopenie in der Intensivmedizin. *Intensivmed.up2date* 2005; 1(04):329–41.
15. Greinacher A. CLINICAL PRACTICE. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2015; 373(3):252–61.
16. Hayes V, Johnston I, Arepally GM, McKenzie SE, Cines DB, Rauova L et al. Endothelial antigen assembly leads to thrombotic complications in heparin-induced thrombocytopenia. *J Clin Invest* 2017; 127(3):1090–8.
17. Linkins L, Lee DH. Frequency of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A, editors. *Heparin-induced thrombocytopenia*. 5th ed. New York, NY: Informa Healthcare; 2013. p. 110–50.
18. Warkentin TE, Sheppard JI, Sigouin CS, Kohlmann T, Eichler P, Greinacher A. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2006; 108(9):2937–41.
19. 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(8):2710–5.
20. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Crit Care* 2015; 21(6):576–85.
21. Theodore E Warkentin MD. New Approaches to the Diagnosis of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Chest* 2005; (127):35–45.
22. Warkentin TE. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A, editors. *Heparin-induced thrombocytopenia*. 5th ed. New York, NY: Informa Healthcare; 2013. p. 24–76.
23. Warkentin TE. Clinical presentation of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Hematol* 1998; 35(4 Suppl 5):9-16; discussion 35-6.
24. Warkentin Theodore E., Kelton John G. Temporal Aspects of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001; (344(17)):1286–92.

25. Singla A, Amini MR, Alpert MA, Gornik HL. Fatal anaphylactoid reaction associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Vasc Med* 2013; 18(3):136–8.
26. Foreman JS, Daniels LM, Stettner EA. Heparin-induced anaphylactoid reaction associated with heparin-induced thrombocytopenia in the ED. *Am J Emerg Med* 2014; 32(12):1559.e5-6.
27. Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1996; 101(5):502–7.
28. Warkentin TE. Platelet count monitoring and laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126(11):1415–23.
29. Selleng K, Selleng S, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34(5):425–38.
30. Lillo-Le Louet A, Boutouyrie P, Alhenc-Gelas M, Le Beller C, Gautier I, Aiach M et al. Diagnostic score for heparin-induced thrombocytopenia after cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemost* 2004; 2(11):1882–8.
31. Cuker A, Arepally G, Crowther MA, Rice L, Datko F, Hook K et al. The HIT Expert Probability (HEP) Score: a novel pre-test probability model for heparin-induced thrombocytopenia based on broad expert opinion. *J Thromb Haemost* 2010; 8(12):2642–50.
32. Messmore HL, Fabbrini N, Bird ML, Choudhury AM, Cerejo M, Prechel M et al. Simple scoring system for early management of heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011; 17(2):197–201.
33. Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, Warkentin TE. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2012; 120(20):4160–7.
34. Greinacher A, Althaus K, Krauel K, Selleng S. Heparin-induced thrombocytopenia. *Hamostaseologie* 2010; 30(1):17-8, 20-8.
35. Cuker A, Rux AH, Hinds JL, Dela Cruz M, Yarovoi SV, Brown IAM et al. Novel diagnostic assays for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2013; 121(18):3727–32.
36. Nagler M, Bakchoul T. Clinical and laboratory tests for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2016; 116(5):823–34.
37. Eichler P, Raschke R, Lubenow N, Meyer O, Schwind P, Greinacher A. The new ID-heparin/PF4 antibody test for rapid detection of heparin-induced antibodies in comparison with functional and antigenic assays. *Br J Haematol* 2002; 116(4):887–91.

38. Legnani C, Cini M, Pili C, Boggian O, Frascaro M, Palareti G. Evaluation of a new automated panel of assays for the detection of anti-PF4/heparin antibodies in patients suspected of having heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2010; 104(2):402–9.
39. Warkentin TE. How I diagnose and manage HIT. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011:143–9.
40. Sheridan D, Carter C, Kelton JG. A diagnostic test for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 1986; 67(1):27–30.
41. Greinacher A, Michels I, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C. A rapid and sensitive test for diagnosing heparin-associated thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1991; 66(6):734–6.
42. Pouplard C, Gueret P, Fouassier M, Ternisien C, Trossaert M, Regina S et al. Prospective evaluation of the '4Ts' score and particle gel immunoassay specific to heparin/PF4 for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2007; 5(7):1373–9.
43. Farner B, Eichler P, Kroll H, Greinacher A. A comparison of danaparoid and lepirudin in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2001; 85(6):950–7.
44. Linkins L, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S et al. 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-530S.
45. Kelton JG, Arnold DM, Bates SM. Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2013; 368(8):737–44.
46. Schindewolf M, Steindl J, Beyer-Westendorf J, Schellong S, Dohmen PM, Brachmann J et al. Use of Fondaparinux Off-Label or Approved Anticoagulants for Management of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(21):2636–48.
47. Thachil J, Warkentin TE. How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients? *Br J Haematol* 2017; 177(1):27–38.
48. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41(1):49–60.
49. Black A, Heimerl S, Oertli L, Wilczek W, Greinacher A, Spannagl M et al. Implementation of a rapid HIT immunoassay at a university hospital - Retrospective analysis of HIT laboratory orders in patients with thrombocytopenia. *Thromb Res* 2017; 158:65–70.

50. 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(5):766–73.
51. Samhouri Y, Telfah M, Kouides R, Woodlock T. Utilization of 4T score to determine the pretest probability of heparin-induced thrombocytopenia in a community hospital in upstate New York. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2016; 6(4):32522.
52. Farley S, Cummings C, Heuser W, Wang S, Calixte R, Hanna A et al. Prevalence and Overtesting of True Heparin-Induced Thrombocytopenia in a 591-Bed Tertiary Care, Teaching Hospital. *J Intensive Care Med* 2017:885066617722707.
53. Pazner R, Greinacher A, Selleng K, Althaus K, Shenkman B, Seligsohn U. False-positive tests for heparin-induced thrombocytopenia in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Thromb Haemost* 2009; 7(7):1070–4.
54. Markovic I, Debeljak Z, Bosnjak B, Marijanovic M. False positive immunoassay for heparin-induced thrombocytopenia in the presence of monoclonal gammopathy: a case report. *Biochem Med (Zagreb)* 2017; 27(3):30801.
55. Berry C, Tcherniantchouk O, Ley EJ, Salim A, Mirocha J, Martin-Stone S et al. Overdiagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in surgical ICU patients. *J Am Coll Surg* 2011; 213(1):10-7; discussion 17-8.
56. Levine RL, Hergenroeder GW, Francis JL, Miller CC, Hursting MJ. Heparin-platelet factor 4 antibodies in intensive care patients: an observational seroprevalence study. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 30(2):142–8.
57. Krauel K, Weber C, Brandt S, Zahringer U, Mamat U, Greinacher A et al. Platelet factor 4 binding to lipid A of Gram-negative bacteria exposes PF4/heparin-like epitopes. *Blood* 2012; 120(16):3345–52.
58. Warkentin TE, Sheppard JI, Moore JC, Sigouin CS, Kelton JG. Quantitative interpretation of optical density measurements using PF4-dependent enzyme-immunoassays. *J Thromb Haemost* 2008; 6(8):1304–12.
59. Marler J, Unzaga J, Stelts S, Oliphant CS. Consequences of treating false positive heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis* 2015; 40(4):512–4.

60. Zwicker JI, Uhl L, Huang W, Shaz BH, Bauer KA. Thrombosis and ELISA optical density values in hospitalized patients with heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2004; 2(12):2133–7.
61. Sun L, Gimotty PA, Lakshmanan S, Cuker A. Diagnostic accuracy of rapid immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2016; 115(5):1044–55.
62. Scully M, Gates C, Neave L. How we manage patients with heparin induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2016; 174(1):9–15.
63. Ritchie BM, Sylvester KW, Reardon DP, Churchill WW, Berliner N, Connors JM. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia before and after the implementation of a hemostatic and antithrombotic stewardship program. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 42(4):616–22.
64. Aljabri A, Huckleberry Y, Karnes JH, Gharaibeh M, Kutbi HI, Raz Y et al. Cost-effectiveness of anticoagulants for suspected heparin-induced thrombocytopenia in the United States. *Blood* 2016; 128(26):3043–51.
65. Schindewolf M, Steindl J, Beyer-Westendorf J, Schellong S, Dohmen PM, Brachmann J et al. Frequent off-label use of fondaparinux in patients with suspected acute heparin-induced thrombocytopenia (HIT)--findings from the GerHIT multi-centre registry study. *Thromb Res* 2014; 134(1):29–35.
66. McGowan KE, Makari J, Diamantouros A, Bucci C, Rempel P, Selby R et al. Reducing the hospital burden of heparin-induced thrombocytopenia: impact of an avoid-heparin program. *Blood* 2016; 127(16):1954–9.
67. Stasi R. How to approach thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012:191–7.
68. Oliveira GBF, Crespo EM, Becker RC, Honeycutt EF, Abrams CS, Anstrom KJ et al. Incidence and prognostic significance of thrombocytopenia in patients treated with prolonged heparin therapy. *Arch Intern Med* 2008; 168(1):94–102.
69. Sandset PM. CXCL4-platelet factor 4, heparin-induced thrombocytopenia and cancer. *Thromb Res* 2012; 129 Suppl 1:S97-100.

70. Wong M, Oo TH, Qiao W, Garg N, Rojas-Hernandez CM. Performance of 4T score and heparin-platelet factor 4 antibody in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in cancer. *J Thromb Thrombolysis* 2017; 44(2):261–6.
71. Selleng S, Selleng K. Heparin-induced thrombocytopenia in cardiac surgery and critically ill patients. *Thromb Haemost* 2016; 116(5):843–51.
72. Lim MY, Foster J, Rourk A, Greenberg CS. Initial and long term impact of a multi-disciplinary task force in the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis* 2018; 45(1):130–4.
73. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *Crit Care Clin* 2011; 27(4):805-23, v.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen herzlich bedanken, die durch Unterstützung und Motivation zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Zunächst bedanke ich mich bei Prof. Dr. Wolfgang Herr für die Möglichkeit der Promotion am Lehrstuhl für Innere Medizin III.

Mein größter Dank gilt meiner Doktormutter PD Dr. med. Christina Hart für die Bereitstellung des spannenden Dissertationsthemas und die exzellente und gewissenhafte Betreuung dieser Arbeit. Weiterhin bedanke ich mich herzlich bei PD Dr. med. Susanne Heimerl für die optimale Unterstützung und Beratung sowie für die anregenden Diskussionen über die vorliegende Arbeit.

Darüber hinaus danke ich Dr. med. Anne Black für die hilfreichen Vorschläge zur Strukturierung und Auswertung der Studie, für die Ausarbeitung im Rahmen der Publikation sowie die Hilfe bei der Erstellung des Posters.

Dank gilt auch Dr. Wolf Wilczek für die Bereitstellung der Daten der Klinikapotheke und der hilfreichen Beratung.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie für die liebevolle Begleitung der gesamten Studienzeit und die tatkräftige Unterstützung, die diese Arbeit ermöglicht hat.