

Warnzeichen Thrombose mit Thrombozytopenie: Erkrankungen durch Antikörper gegen Plättchenfaktor 4

Linda Schönborn, Andreas Greinacher und Thomas Thiele

aus dem Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsmedizin Greifswald

Wortanzahl: 1933

Tabellen: 1

Abbildungen: 2

Referenzen: 31

Korrespondierende Autorin:

Dr. Linda Schönborn

Institut für Transfusionsmedizin

Universitätsmedizin Greifswald

Sauerbruchstraße

D-17489 Greifswald

Germany

e-mail: linda.schoenborn@med.uni-greifswald.de

Phone: +49 / 3834 / 865479

Fax: +49 / 3834 / 865489

Einleitung

Das Gerinnungs- und Immunsystem sind eng verzahnt. So interagieren Lymphozyten und deren Mediatoren, Antikörper, Thrombozyten sowie Gerinnungsfaktoren miteinander. Gerät dieses Zusammenspiel außer Kontrolle, kann dies zu einer Thromboseneigung führen¹. In den letzten Jahren hat sich hierfür der Begriff der Immunthrombose etabliert. Antikörper, die an das aus Thrombozyten stammende Chemokin Plättchenfaktor 4 (PF4) binden, spielen bei Immunthrombosen eine besondere Rolle. Bekannt sind die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) und die Vakzin-induzierte Immunthrombozytopenie und Thrombose (VITT)²⁻⁴. Es existieren aber weitere Anti-PF4-Erkrankungen, die unabhängig von der Heparin-gabe oder einer Impfung auftreten. In diesem Artikel wird die Systematik der Anti-PF4-assoziierten Erkrankungen erläutert, sowie Klinik, Diagnostik und Therapie beschrieben.

Wer ist betroffen?

Patienten aller Altersgruppen (einschließlich Neugeborener) können von Anti-PF4-Thrombosen betroffen sein. Die HIT tritt nach der Gabe von Heparin, vor allem von unfractioniertem Heparin auf. Die VITT nach Impfung wurde bei zuvor Gesunden aller Altersgruppen beobachtet. Von einer VITT nach viralen Infekten, vor allem ausgelöst durch Adenoviren, sind insbesondere auch Kinder betroffen. Von chronischen Anti-PF4-Thrombosen scheinen vor allem Erwachsene zwischen 25 und 60 Jahren betroffen zu sein.

Warum lösen Anti-PF4-Antikörper Thrombosen aus?

Der Plättchenfaktor 4 ist ein stark positiv geladenes Molekül, welches mit negativ geladenen Partikeln wie Bakterien, Viren, vektorbasierten Impfstoffen oder Heparin eine Verbindung eingeht. Dies stimuliert bei wenigen Menschen die Produktion von Antikörpern gegen PF4. Anti-PF4-Antikörper vernetzen mehrere PF4-Moleküle z.T. unter Beteiligung weiterer Moleküle wie Heparin. Diese Immunkomplexe aktivieren Thrombozyten stark über den thrombozytären Fcγ-Rezeptor. Dies induziert Thrombin, führt zur Gerinnselbildung und zum Thrombozytenverbrauch, was sich in den klinischen Leitsymptomen der Thrombose mit begleitender Thrombozytopenie manifestiert.

Welche Formen von Anti-PF4-Thrombosen sind bekannt?

Einen Überblick der typischen Charakteristika von Anti-PF4-Thrombosen sowie die bis heute bekannten Auslöser sind in Abbildung 1 dargestellt.

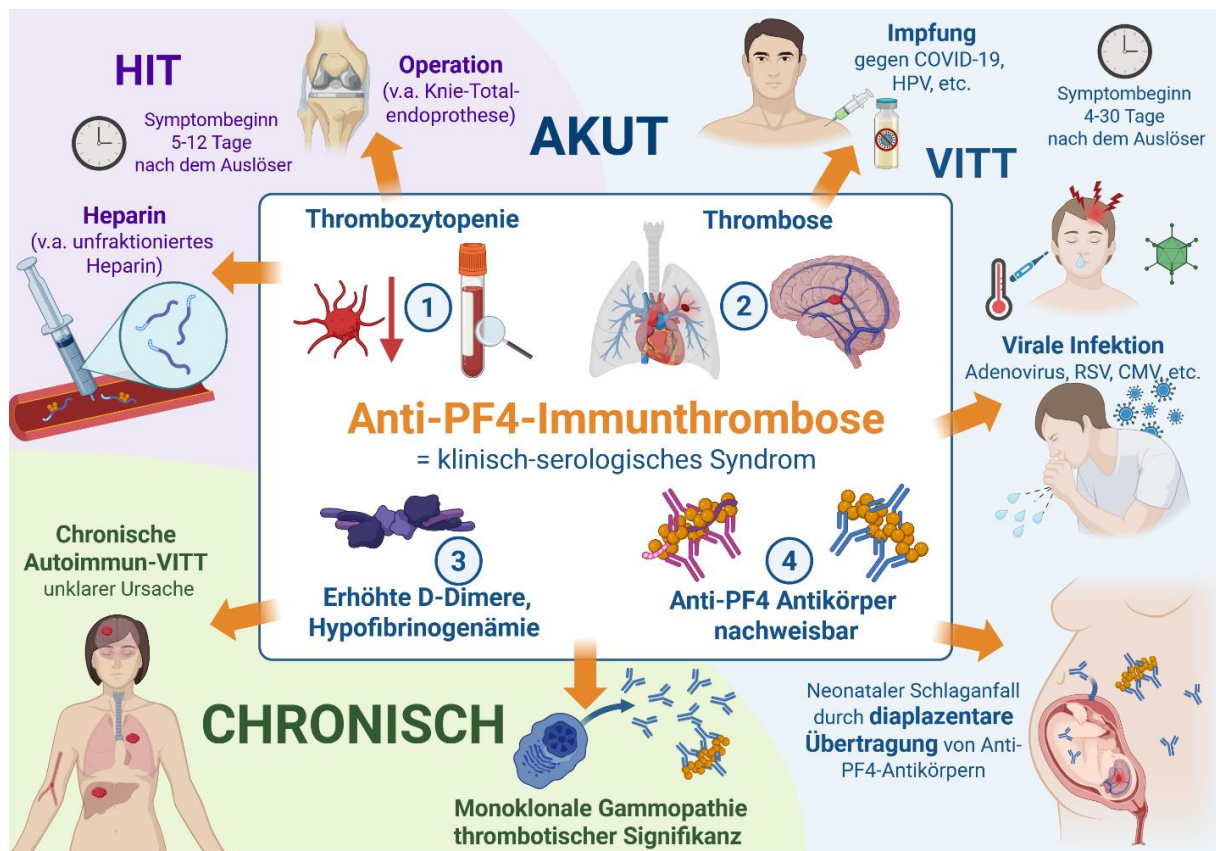


Abbildung 1. Überblick über die typischen Charakteristika sowie verschiedener Auslöser der Anti-PF4-Thrombose (entnommen aus Schönborn et al. „Anti-PF4 Erkrankungen - Von der Arzneimittelnebenwirkung zur Thromboseneigung“. *Die Innere Medizin*, 2025; doi:10.1007/s00108-025-01935-z)⁵

Akute Formen

Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)

Die HIT wurde das erste Mal bereits vor ca. 70 Jahren beschrieben⁶. Sie wird durch die Gabe von unfractioniertem Heparin, seltener auch von niedermolekularem Heparin ausgelöst.⁷ Bei der HIT bilden sich Antikörper, die sich gegen PF4/Heparin-Komplexe richten.

Autoimmun-HIT

Die Autoimmun-HIT wird ebenfalls durch eine Heparin-Gabe ausgelöst. Hier entwickeln sich in der Folge aber Anti-PF4-Antikörper, die kein Heparin mehr benötigen, um Immunkomplexe

mit PF4 zu bilden. Eine Autoimmun-HIT sollte vermutet werden, wenn sich die Thrombozytopenie unter der HIT-Behandlung (s.u.) nicht bessert, oder es nach initialer Symptombesserung zu einem erneuten Thrombozytenabfall kommt.⁸

Vakzin- und Virus-induzierte Immunthrombozytopenie und Thrombose (VITT)

Die VITT wurde 2021 erstmals als thrombotische Komplikation nach Adenovirus-Vektor-basierten COVID-19-Impfungen beschrieben²⁻⁴. Nach der Impfung traten Thrombosen, insbesondere an ungewöhnlichen Stellen wie in den Sinusvenen oder im Splanchnikusgebiet auf^{9,10}. Die Mortalität war zu Beginn sehr hoch, konnte jedoch durch eine rasche Erkennung mit geeigneten Labortesten sowie dem Einsatz geeigneter Therapiemethoden im Verlauf deutlich reduziert werden. Da die auslösenden Impfstoffe in Europa heute nicht mehr verabreicht werden, tritt die VITT nach Impfung fast nicht mehr auf.

In den Fokus rücken jetzt Patienten, bei denen eine VITT unabhängig von einer Impfung auftritt. Ursächlich sind meist Infekte, die durch Adenoviren ausgelöst werden. Auch Kinder können davon betroffen sein¹¹⁻¹³. Die klinische Präsentation ist identisch mit der Vakzin-induzierten Form der VITT. Manchmal imponieren Sinusvenenthrombosen auch initial als Hirnblutung und es zeigt sich erst im Nachhinein eine Thrombose als Ursache für die stauungsbedingte Blutung¹⁴.

Prä-VITT Syndrom

Schwere Kopf- oder Bauchschmerzen, welche erst 5 Tage oder später nach Virusinfekt oder Impfung auftreten, können ein Frühsymptom für eine Anti-PF4-Thrombose sein. Diese Symptome sind ein akuter Notfall und sollten umgehend abgeklärt werden (Thrombozytenzahl und/oder D-Dimere bestimmen, siehe unten).

Neonataler Schlaganfall durch diaplazentar übertragene Anti-PF4 Antikörper

Diese Form ist vermutlich extrem selten. Bisher wurde ein Fall beschrieben, bei der eine Schwangere mit Anti-PF4-Antikörpern diese über die Plazenta an das Ungeborene übertragen hat¹⁵. Im Fetus haben diese Antikörper dann arterielle Schlaganfälle und eine Sinusvenenthrombose ausgelöst, welche sekundär eine Blutung verursacht hat. Anti-PF4-Thrombosen können damit eine Ursache neonataler Schlaganfälle sein. Diaplazentar übertragene Anti-PF4-Antikörper wurden auch als Ursache für rezidivierende Fehlgeburten beschrieben¹⁶.

Chronische Formen

Chronische Anti-PF4-Thrombosen persistieren über Jahre. Der Auslöser ist bei einigen Patienten unklar, in anderen Patientengruppen wiederum ist der zugrunde liegende Mechanismus inzwischen verstanden.

Chronische Autoimmun-VITT

Ein außergewöhnlicher Fall einer Patientin mit chronischer Autoimmun-VITT mit unbekanntem Auslöser ist der einer 38-jährigen Patientin ohne kardiovaskuläres Risikoprofil¹⁷. Sie erlitt über einen Zeitraum von 15 Jahren insgesamt zehn thrombotische Ereignisse. Dies waren tiefe Beinvenenthrombosen, Lungenembolien, ein arterieller Gefäßverschluss sowie mehrere Schlaganfälle. Jede dieser thrombotischen Komplikationen war mit einer Thrombozytopenie assoziiert. Auch hier konnten als Auslöser Anti-PF4-Antikörper identifiziert werden. Die zugrunde liegende Ursache für diese chronische Autoimmun-VITT sind bislang unklar.

Monoklonale Gammopathie thrombotischer Signifikanz (MGTS)

Bei einer anderen Patientengruppe mit chronischen Anti-PF4-Thrombosen wurde die Ursache identifiziert: Chronische Anti-PF4-Thrombosen treten bei einigen Patienten aufgrund einer monoklonalen Gammopathie auf.^{18,19} Die monoklonalen Antikörper (= Paraprotein) verhalten sich in diesem Fall wie Anti-PF4-Antikörper, aktivieren Thrombozyten und lösen wiederkehrende thrombotische Komplikationen aus (darunter Schlaganfälle, Lungenembolien, tiefe Beinvenenthrombosen, aber auch Thrombosen in den Sinus-, Milz, Leber- oder Nierenvenen). Dieses erst kürzlich beschriebene Krankheitsbild wird als monoklonale Gammopathie thrombotischer Signifikanz (MGTS) bezeichnet und erfordert neben der Antikoagulation weitere spezifische Therapien (siehe 5. Therapie von Anti-PF4-Thrombosen).

Wie können Anti-PF4-Erkrankungen klinisch erkannt werden?

Auslöser und Zeitlicher Zusammenhang

Da der Körper die Anti-PF4-Antikörper nach Erstkontakt mit dem auslösenden Faktor erst bilden muss, entsteht ein für die akuten Anti-PF4-Thrombosen charakteristischer Zeitraum, in dem Thrombozytopenie bzw. Symptome einer Thrombose beobachtet werden. Der Beginn des Thrombozytenabfalls wird bei der HIT typischerweise 5-10 Tage nach Heparinexposition beobachtet. Nach Impfungen oder Virusinfektionen fallen VITT-Patienten meist 4-30 Tage nach der Impfung oder der Infektion auf, wenn sie Thrombosen gebildet und entsprechende Symptome haben. Die Thrombozytopenie sollte den Verdacht auf eine Anti-PF4-Thrombose lenken. Bei den chronischen Formen ist ein Auslöser meist nicht zu eruieren.

Thrombosen

Bei den Anti-PF4-Erkrankungen treten vor allem venöse Thrombosen auf. Arterielle Thrombosen kommen vor, sind jedoch deutlich seltener.^{9,10} Bei HIT-Patienten finden sich vor allem tiefe Beinvenenthrombosen, Lungenembolien und Katheter-assoziierte Thrombosen. Im Gegensatz dazu sind bei der VITT vor allem Thrombosen an ungewöhnlichen Lokalisationen, wie z.B. Sinusvenenthrombosen und Thrombosen im Splanchnikusgebiet typisch.^{9,10} Als absolutes Warnsignal gelten schwere Kopf- oder auch Bauchschmerzen, die 5 Tage oder später nach einer Impfung oder (zunächst banalen) Virusinfektion zusammen mit erniedrigten Thrombozytenzahlen auftreten.²⁰

Auch bei den Patienten mit chronischen Anti-PF4-Thrombosen treten rezidivierende, venöse und arterielle Thrombosen auf, oft sogar trotz bestehender therapeutischer Antikoagulation.¹⁸ Allerdings ist die Thrombozytenzahl mit 100-150.000/ μ L oft nur grenzwertig erniedrigt.

Thrombozytopenie

Typischerweise fällt die Thrombozytopenie bei akuter HIT oder VITT moderat aus (Nadir typischerweise ca. 30-70.000/ μ L)^{9,10,21}. Schwere Thrombozytopenien $<10.000/\mu$ L werden bei der VITT häufiger beobachtet als bei der HIT (ca. 10%). Bei chronischen Anti-PF4-Thrombosen schwanken die Thrombozytenzahlen; im symptomfreien Intervall sind durchaus normale Thrombozytenzahlen zu beobachten.¹⁸ In seltenen Fällen kann eine Anti-PF4-Thrombose auch bei normalen Thrombozytenzahlen vorliegen, nämlich dann, wenn der Ausgangswert der Thrombozyten entsprechend hoch war und trotz eines Abfalls der Werte um $>50\%$ immer noch mehr als 150.000 Thrombozyten/ μ L zirkulieren.

D-Dimere

Da die Anti-PF4-Thrombosen mit einer massiven Gerinnungsaktivierung einhergehen, sind neben der Thrombozytopenie die D-Dimere deutlich erhöht.^{10,11,13} Typisch sind D-Dimere, deren Wert mehr als das 8-Fache des oberen Normalwerts des jeweiligen Testlabors beträgt (entspricht mehr als 4000 ng/ml [FEU] D-Dimer). Sind die D-Dimere hingegen im Normbereich oder nur leicht erhöht, ist in der Regel eine andere Diagnose wahrscheinlicher.

Wie weist man Antikörper gegen Plättchenfaktor 4 nach?

Zunächst sollte die klinische Wahrscheinlichkeit für eine Anti-PF4-Thrombose bestimmt werden. Hierbei helfen bei akuten Formen der „4T-Score“ für die HIT²² (https://www2.medi-zin.uni-greifswald.de/transfus/fileadmin/user_upload/Thrombozytenlabor/Dokumente/Thrombozytenlabor/Anleitung_HIT_Score_01.pdf) oder die „Case Definition Criteria“ für die VITT¹⁰.

Zudem kann der Verdacht einer Anti-PF4 Erkrankung bei unklarer Thrombose und Thrombozytopenie gestellt werden, insbesondere wenn gleichzeitig die D-Dimere stark erhöht sind. Als nächster Schritt sollte sich ein Screening-Test für Anti-PF4-Antikörper anschließen. Gängige Screening-Teste eignen sich gut für die Detektion von Anti-PF4/Heparin-Antikörpern, wie sie bei der HIT vorkommen. Allerdings erkennen nicht alle dieser Screening-Teste auch VITT-Antikörper, die sich ausschließlich gegen PF4 richten. Dies gilt vor allem für automatisierte Schnellteste. Bei Verdacht auf VITT sollte direkt mit dem Labor Rücksprache genommen werden, um falsch negative Testergebnisse zu vermeiden. Zur Diagnosesicherung sollte dann ein Funktionstest durchgeführt werden, welcher nachweist, ob die Anti-PF4-Antikörper Thrombozyten aktivieren können (zum Beispiel: HIPA-Test bei der HIT oder PIPA-Test bei der VITT²³). Das Greifswalder Thrombozytenlabor bietet alle Spezialtests und eine Beratung für die Diagnostik und Therapie von Anti-PF4-Erkrankungen an (Telefonnummer: 03834/86 5475, weitere Infos siehe Website des Instituts für Transfusionsmedizin unter „Thrombozytenlabor“, Universitätsmedizin Greifswald).

Nachweis des Paraproteins bei MGTS

Beim Verdacht auf eine chronische Anti-PF4-Thrombose auf dem Boden eines MGTS ist der Nachweis des Paraproteins wichtig. Hierzu sollten eine Immunfixation sowie eine Eiweißelektrophorese durchgeführt werden. Zu beachten ist, dass bereits sehr geringe Mengen von Paraprotein (<1g/L) klinische Symptome auslösen können.¹⁸

Wie werden Anti-PF4-Thrombosen therapiert?

Die Therapie der Anti-PF4-Thrombosen basiert im Wesentlichen auf 2 Säulen: der Antikoagulation sowie der Unterbindung der Fcγ-Rezeptor-abhängigen Thrombozytenaktivierung.

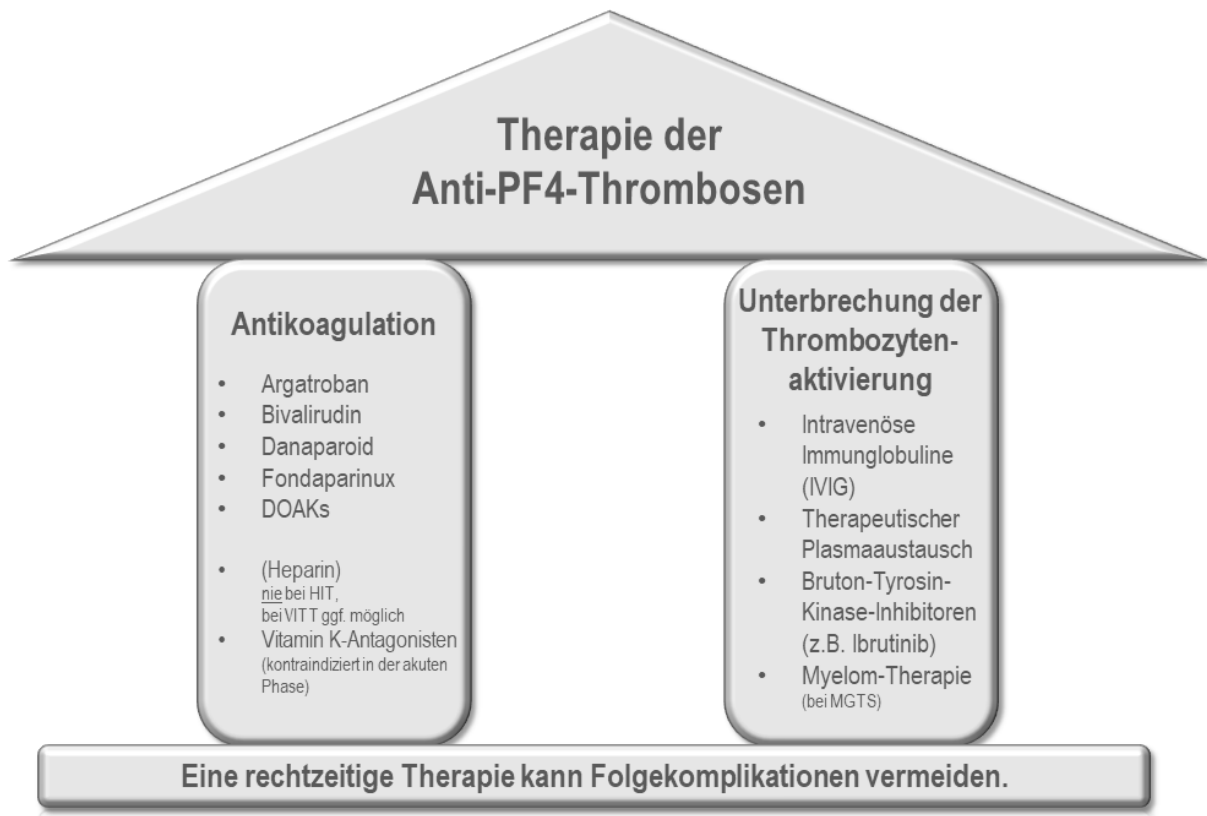


Abbildung 2. Die zwei Säulen der Therapie von Anti-PF4-Thrombosen

Antikoagulation

Die Behandlung der HIT besteht im Absetzen von Heparin und dem Beginn einer alternativen Antikoagulation in therapeutischer Dosierung.^{24,25} Es können hierzu Argatroban und Bivalirudin (intravenöse direkte Thrombinhemmer) sowie das Heparinoid Danaparoid subkutan oder intravenös verabreicht werden. Bei kritischen, instabilen Patienten, insbesondere auf der Intensivstation wird i.d.R. Argatroban bevorzugt, welches aufgrund der kurzen Halbwertszeit gut steuerbar ist. Ein weiterer Vorteil liegt in der nierenunabhängigen Elimination. Da Argatroban aber hauptsächlich hepatisch eliminiert wird, ist bei Leberfunktionsstörungen eine Akkumulation möglich. Danaparoid hat eine längere Halbwertszeit, ist aber bei Patienten mit HIT, die keine weiteren Eingriffe benötigen, eine effektive Antikoagulation. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz muss die Dosis um ca. 30% reduziert werden. Fondaparinux, ein aFXa-Inhibitor, welcher subkutan verabreicht wird, kann bei ambulanten bzw. klinisch stabilen stationären HIT- und VITT-Patienten eingesetzt werden. Außerdem haben sich die direkten oralen Antikoagulanzen in therapeutischer Dosis (DOAKs; wie z.B. Rivaroxaban oder Apixaban)

als wirksame Therapie bei HIT und VITT erwiesen²⁰. Vitamin K-Antagonisten wie Phenprocoumon sind bei akuter HIT oder VITT kontraindiziert, da hiermit auch die körpereigene Produktion von antikoagulatorischen Faktoren wie Protein C oder S gehemmt wird^{24,26}.

Während Heparin bei der HIT absolut kontraindiziert ist²⁴, kann es bei der Behandlung der VITT durchaus eine Option sein. Heparin blockiert die Bindung von VITT-Antikörpern an PF4 und hat damit theoretisch den Vorteil, dass es den Pathomechanismus unterbricht^{27,28}. Allerdings gibt es Patienten, die gleichzeitig VITT- und HIT- Antikörper haben. Für diese Patienten ist eine Behandlung mit Heparin evtl. trotzdem problematisch.

Unterbrechung der Thrombozytenaktivierung

Die Gabe von intravenösen Immunglobulinen (IVIG, 2g/kg KG) blockiert über die Sättigung des Fcγ-Rezeptors und damit gleichzeitiger Verdrängung der Anti-PF4-Antikörper die Thrombozytenaktivierung²⁹. In der Regel ist nach IVIG-Gabe mit einem Thrombozytenwiederanstieg innerhalb weniger Tage zu rechnen.

Bei sehr schweren oder refraktären Anti-PF4-Thrombosen kann ein therapeutischer Plasmaaustausch sowohl die Menge der zirkulierenden Anti-PF4-Antikörper als auch der an der Inflammation beteiligten Zytokine reduzieren³⁰.

In Patienten mit chronischen Anti-PF4-Thrombosen ausgelöst durch das Paraprotein eines MGTS ist eine Antikoagulation allein in den meisten Fällen nicht ausreichend, um die Patienten vor weiteren Thrombosen zu bewahren. IVIG und therapeutische Plasmaaustausche haben nur kurzfristige Effekte. In einigen Fällen hat eine Myelom-Therapie (Chemotherapie) zur Eradikation des Paraproteins geführt, woraufhin auch die Anti-PF4-Antikörper und damit die Thrombozytenaktivierung verschwunden sind.¹⁸ Bei anderen Patienten persistieren die Antikörper trotz Myelom-Therapie.

Neu und effektiv ist die Behandlung von Patienten mit chronischen, therapierefraktären Anti-PF4-Thrombosen mit Bruton-Tyrosin-Kinase (BTK)-Inhibitoren.^{17,18} BTK-Inhibitoren hemmen die Thrombozytenaktivierung über die Blockade des Fcγ-Rezeptor-abhängigen Signalweges³¹.

Fazit

Ein Überblick über die wesentlichen Merkmale der verschiedenen Anti-PF4-Thrombosen ist in Tabelle 1 zusammengefasst. Eine akute Thrombose mit gleichzeitiger Thrombozytopenie ist immer abklärungsbedürftig. Auch eine grenzwertige Thrombozytenzahl bei Thrombose

kann pathologisch sein (relativer Abfall!). Treten Thrombosen insbesondere an ungewöhnlichen Lokalisationen zeitgleich mit einer Thrombozytopenie und hohen D-Dimeren auf, sollte immer eine Abklärung auf Anti-PF4-Antikörper erfolgen. Betroffen sind alle Altersgruppen: Neugeborene, Kinder und Erwachsene.

Anti-PF4-assoziierte Thrombosen bedürfen einer schnellen und spezifischen Therapie. Wird diese rasch eingeleitet, trägt dies zur deutlichen Besserung der Prognose bei. Ohne Behandlung ist die Letalität der Patienten mit >50% hoch.

Anmerkungen der Autoren:

Der vorliegende Artikel fasst zentrale Aspekte der Anti-PF4-Thrombosen zusammen, zu dem die Autorin und die Autoren bereits in anderen Fachjournalen publiziert haben. Insofern enthält der Artikel teilweise überlappende Inhalte, die hier jedoch kontextuell angepasst und für die Leserschaft des *Ärztblatt Mecklenburg-Vorpommern* in überarbeiteter und aktualisierter Form aufbereitet wurden.

Referenzen

1. Engelman B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2013;13(1):34-45. (In eng). DOI: 10.1038/nri3345.
2. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021;384(22):2092-2101. DOI: 10.1056/NEJMoA2104840.
3. Scully M, Singh D, Lown R, et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021;384(23):2202-2211. DOI: 10.1056/NEJMoA2105385.
4. Schultz NH, Sorvoll IH, Michelsen AE, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021;384(22):2124-2130. DOI: 10.1056/NEJMoA2104882.
5. Schönborn L, Greinacher A, Thiele T. Anti-PF4 Erkrankungen - Von der Arzneimittelnebenwirkung zur Thromboseneigung. *Die Innere Medizin* 2025;in press. DOI: 10.1007/s00108-025-01935-z.
6. WEISMANN RE, TOBIN RW. Arterial embolism occurring during systemic heparin therapy. *AMA archives of surgery* 1958;76(2):219-227.
7. Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2015;373(19):1883-4. DOI: 10.1056/NEJMc1510993.
8. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2017;15(11):2099-2114. DOI: 10.1111/jth.13813.
9. Schönborn L, Seck SE, Thiele T, et al. Long-term outcome in Vaccine-induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis. *J Thromb Haemost* 2023;20(11):2579-2586. DOI: 10.1016/j.jtha.2023.06.027.
10. Pavord S, Scully M, Hunt BJ, et al. Clinical Features of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis. *N Engl J Med* 2021;385(18):1680-1689. DOI: 10.1056/NEJMoA2109908.
11. Warkentin TE, Baskin-Miller J, Raybould AL, et al. Adenovirus-associated thrombocytopenia, thrombosis, and VITT-like antibodies. *N Engl J Med* 2023;389(6):574-577. DOI: 10.1056/NEJMc2307721.
12. Campello E, Biolo M, Simioni P. More on adenovirus-associated thrombocytopenia, thrombosis, and VITT-like antibodies. *N Engl J Med* 2023;389(18):1729. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmc2310644>.
13. Schönborn L, Esteban O, Wesche J, et al. Anti-PF4 immunothrombosis without proximate heparin or adenovirus vector vaccine exposure. *Blood* 2023;142(26):2305-2314. DOI: 10.1182/blood.2023022136.
14. Wittstock M, Cantré D, Won SY, et al. An anti-PF4 antibody-related disorder with cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia initially presenting as intracranial hemorrhage. *J Neurol* 2024;271(7):4651-4654. (In eng). DOI: 10.1007/s00415-024-12373-6.
15. Häusler S, Schönborn L, Gradl J, et al. Maternal Anti-PF4 Antibodies as Cause of Neonatal Stroke. *N Engl J Med* 2025;392(7):719-721. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMc2413301.
16. Bavli NR, Kanack AJ, Nishimura Y, et al. Monoclonal Anti-Platelet Factor 4 Antibodies in Recurrent Pregnancy Loss. *New England Journal of Medicine* 2025;393(3):306-309. DOI: doi:10.1056/NEJMc2506014.

17. Lindhoff-Last E, Schönborn L, Zaninetti C, Warkentin TE, Greinacher A. Rescue therapy in chronic prothrombotic autoimmune anti-PF4 disorder. *N Engl J Med* 2023;389(14):1339-1341.
18. Wang JJ, Warkentin T, Schönborn L, et al. VITT-like Monoclonal Gammopathy of Thrombotic Significance. *N Engl J Med* 2025;392:995-1005.
19. Kanack AJ, Schaefer JK, Sridharan M, et al. Monoclonal gammopathy of thrombotic/thrombocytopenic significance. *Blood* 2023;141(14):1772-1776. DOI: 10.1182/blood.2022018797.
20. Salih F, Schönborn L, Kohler S, et al. Vaccine-Induced Thrombocytopenia with Severe Headache. *N Engl J Med* 2021;385(22):2103-2105. DOI: 10.1056/NEJMc2112974.
21. Thiele T, Weisser K, Schönborn L, et al. Laboratory confirmed vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: Retrospective analysis of reported cases after vaccination with ChAdOx-1 nCoV-19 in Germany. *Lancet Reg Health Eur* 2022;12:100270. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100270>.
22. Lo G, Juhl D, Warkentin T, Sigouin C, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006;4(4):759-765.
23. Warkentin TE, Greinacher A. Laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia and vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia antibodies: a narrative review. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*: Thieme Medical Publishers, Inc.; 2023:621-633.
24. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv* 2018;2(22):3360-3392. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024489.
25. Linnemann B, Blank W, Doenst T, et al. Diagnostik und Therapie der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie – AWMF-S2k-Leitlinie. . 11.01.2023 (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/065-002>).
26. Gabarin N, Arnold DM, Nazy I, Warkentin TE. Treatment of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). *Semin Hematol* 2022;59(2):89-96. (In eng). DOI: 10.1053/j.seminhematol.2022.03.002.
27. Huynh A, Kelton JG, Arnold DM, Daka M, Nazy I. Antibody epitopes in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Nature* 2021;596(7873):565-569. DOI: 10.1038/s41586-021-03744-4.
28. Singh A, Toma F, Uzun G, et al. The interaction between anti-PF4 antibodies and anticoagulants in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. *Blood* 2022;139(23):3430-3438. DOI: 10.1182/blood.2021013839.
29. Greinacher A, Liebenhoff U, Kiefel V, Presek P, Mueller-Eckhardt C. Heparin-Associated Thrombocytopenia: The Effects of Various Intravenous IgG Preparations on Antibody Mediated Platelet Activation - A Possible New Indication for High Dose i.v. IgG. *Thromb Haemost* 1994;71(05):641-645. (In En).
30. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, et al. Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. *Hamostaseologie* 2021;41(3):184-189. (In eng). DOI: 10.1055/a-1469-7481.
31. von Hundelshausen P, Lorenz R, Siess W, Weber C. Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT): Targeting Pathomechanisms with Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors. *Thromb Haemost* 2021;121(11):1395-1399. DOI: 10.1055/a-1481-3039.

	Auslöser	Thrombosen	Diagnostik			Therapie
			Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit	Screening-Test	Funktionstest (=Bestätigungstest)	
Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)	Heparin (meist UFH, selten NMH)	Meist venöse Thrombosen: TVT, LAE, Katheter-assoziierte Thrombosen; selten arterielle Thrombosen ca. 5-10 Tage nach erstem Heparinkontakt	4T-Score ²²	ELISA Chemilumineszenzteste Partikel-Gel-Teste Lateral-Flow Immunoassays	HIPA (Heparin-induced platelet activation assay)	Heparin absetzen Alternative Antikoagulation - Argatroban / Bivalirudin - Danaparoid - Fondaparinux - DOAKs (z.B. Rivaroxaban o. Apixaban) in schweren, persistierenden Fällen: IVIG
Vakzin- und Virus-induzierte Immunthrombozytopenie mit	Impfungen (z.B. Adenovirus-Vektor-ba-	Häufig an ungewöhnlichen Lokalisationen - Sinusvenenthrombose	z.B. Case Definition Criteria ¹⁰	ELISA CAVE: Schnellteste (wie z.B. Chemilumines-	PIPA (PF4-induced platelet activation assay) VITT-Antikörper werden in den Standard-HIT-Funktionstesten oft	Antikoagulation - Argatroban / Bivalirudin - Danaparoid - Fondaparinux - DOAKs (z.B. Rivaroxaban o.

Thrombose (VITT)	sierte COVID-19-Impfung) Virale Infektionen (meist durch Adenoviren)	- Thrombosen im Splanchnikusgebiet - TVT, LAE - Seltener arterielle Thrombosen Ca. 5-30 Tage nach Impfung / Beginn der Virusinfektion		zenzteste) erkennen VITT-Antikörper oft nicht	nicht erkannt	Apixaban) - Heparin in Einzelfällen möglich (vorher Ausschluss kreuzreagierender Antikörper im Funktionstest) IVIG Plasmaaustausch
Chronische Anti-PF4-Thrombosen	Nicht immer bestimmbar, in einigen Fällen liegt eine monoklonale Gammopathie zu Grunde	Wiederkehrende Thrombosen (häufig trotz Antikoagulation) - TVT, LAE - auch an ungewöhnlichen Lokalisationen (Sinusvenen, Splanchnikusgebiet) - Schlaganfälle, Myokardinfarkte	Klinisch wahrscheinlich, wenn: - rezidivierende Thrombosen gleichzeitig mit Thrombozytopenie und hohen D-Dimeren auftreten - bei Patienten mit rezidivierenden Thrombosen eine monoklonale Gammopathie nachgewiesen wird	ELISA CAVE: Schnellteste (wie z.B. Chemilumineszenzteste) erkennen VITT-Antikörper oft nicht	PIPA (PF4-induced platelet activation assay) Auslösende Antikörper werden in den Standard-HIT-Funktionstesten oft nicht erkannt	Antikoagulation (s.o.); allein oft nicht ausreichend Multiple Myelom-Therapie (sofern ein MGTS als Ursache nachgewiesen wurde) Ibrutinib (hemmt die Thrombozytenaktivierung über den BTK-abhängigen Signalweg; off-label use)

Tabelle 1: Übersicht über die klinische Präsentation, Diagnostik und Therapie der verschiedenen Anti-PF4-Thrombosen

Abkürzungen: BTK = Bruton-Tyrosin-Kinase; DOAKs = direkte orale Antikoagulanzen; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); IVIG = intravenöse Immunglobuline; LAE = Lungenarterienembolie; NMH = Niedermolekulares Heparin; TVT = Tiefe Beinvenenthrombose, UFH = Unfraktioniertes Heparin