

Pregledni prispevek/Review article

S HEPARINOM POVZROČENA TROMBOCITOPENIJA – HIT

HEPARIN INDUCED THROMBOCYTOPENIA

Matija Kozak,¹ Tadeja Dovč-Drnovšek,² Tanja Gmeiner-Stopar³

¹ Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

² Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino, Šlajmerjeva 6, 1000 Ljubljana

³ Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Izvleček

Izhodišča *Nefrakcionirani heparin in različni nizkomolekularni heparini so zdravila, ki se zelo pogosto uporabljajo tako pri zdravljenju kot tudi pri preprečevanju trombotičnih zapletov. S heparinom so lahko prevlečeni tudi različni katetri za intravensko uporabo. Pogosto se uporablja tudi za vzdrževanje prehodnosti sistemov, po katerih se pretaka kri. V redkih primerih pride do nastanka s heparinom pogojene trombocitopenije (HIT) in sočasne aktivacije koagulacijskega procesa, kar lahko privede do tromboz v arterijskem in venskem delu žilja.*

Zaključki *Neprepoznani HIT je lahko usoden. Pri odkrivanju se opiramo predvsem na redno kontroliranje števila trombocitov, kadar uporabljamo heparin ali podobne učinkovine. S pomočjo časovnega poteka nastanka trombocitopenije in kliničnih parametrov nato ocenimo verjetnost, da gre pri bolniku z znižanim številom trombocitov za možnost HIT-a, ki ga nato dokažemo s specifičnimi testi. Bolnike zdravimo z antikoagulacijskimi zdravili ne glede na klinično sliko. Pri začetnem zdravljenju ne smemo uporabljati oralnih anti-koagulacijskih zdravil, ki pa jih uporabimo kasneje pri bolnikih, ki so v akutnem obdobju HIT utrpeli trombotični dogodek.*

Ključne besede *trombocitopenija; antikoagulacijska zdravila; zdravljenje; diagnostika; hirudin*

Abstract

Background *Unfractionated heparin and low-molecular-weight-heparins are commonly prescribed drugs in everyday clinical practice for treatment or prevention of thrombotic diseases. Heparin is used also for providing patency of various catheters. Heparin seldom causes heparin induced thrombocytopenia (HIT) and concomitant activation of coagulation cascade. Activated coagulation could result in arterial or venous thrombosis.*

Conclusions *Unrecognized HIT could be fatal. In HIT diagnostics regular follow-up of platelet values is important. When platelet number is decreasing, possibility of HIT should be taken into account. After assessment of the clinical scoring system in HIT probable cases specific tests should be done. When HIT is confirmed, patients should be treated with anticoagulants. Cumarins should not be used at the beginning, but later in patients with confirmed thrombotic event.*

Key words *thrombocytopenia; anticoagulants; treatment; diagnostics; hirudin*

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Matija Kozak, Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, 1525 Ljubljana, Zaloška 7, e-mail: matija.kozak@klj.si

Uvod

S heparinom povzročena trombocitopenija (HIT - *heparin-induced thrombocytopenia*) je sorazmerno pogost zaplet zdravljenja s heparinom. Prvič so jo opisali že leta 1973.¹ HIT nastane običajno po petih ali več dneh zdravljenja s heparinom ali podobnimi polisaharidi.² Razlikujemo dve vrsti. HIT 1 je neimunsko pogojena trombocitopenija, ki včasih spremlja zdravljenje s heparinom. Znižanje trombocitov nastopi skoraj takoj po dajanju zdravila - običajno nefrakcionirane heparina. HIT 1 poteka asimptomatsko. Trombocitopenija izzveni po 3-4 dneh, tudi če nadaljujemo zdravljenje s heparinom. To je potrebno, saj se že prej prisotno tveganje za nastanek venske tromboze verjetno poveča.³ HIT 2, ki ga opisujemo v prispevku (krajše HIT), pa je imunsko pogojena trombocitopenija, ki predstavlja za bolnika resno stanje predvsem zaradi trombotičnih zapletov.

Patofiziologija

HIT je imunsko pogojen sindrom. Razvije se v več stopnjah. Verigo dogodkov sproži heparin (ali podobna molekula), ki se veže na trombocitni faktor 4 (*platelet factor 4* - PF4). Tako najprej nastane kompleks heparin/PF4, na katerega se nato veže specifično avtoprotiteleso razreda IgG. Protitelesa proti kompleksu PF4/heparin so sicer prisotna pri številnih bolnikih, ki se zdravijo s heparinom, a le pri redkih se razvije trombocitopenija.⁴ Zato, da se razvije HIT, je potrebna še vezava novega kompleksa (PF4/heparin/IgG) na trombocite, ki se zato aktivirajo.⁵ Ob aktiviranju se iz trombocitov sprostijo različne snovi, ki kasneje sodelujejo pri razvoju HIT. Za nadaljevanje reakcije je pomembno sproščanje PF4, ki vstopa v novo reakcijo in jo pospeši. Sicer pa sprostite še mikropartikelke - fosfolipide in trombin. Nastali kompleksi (heparin/PF4) se vežejo tudi na heparinska vezavna mesta na endotelu, na katere se potem vežejo še protitelesa. Tako se aktivirajo še monociti in endotel, sprosti se tkivni faktor VII, kar močno poveča tvorbo trombina. HIT se začne kot imunsko pogojeni proces, ki okvari predvsem trombocite, kasneje pa sproži predvsem koagulacijski proces, ki je posledica tvorbe trombina.³ Značilno za HIT je, da je časovno omejen. Število trombocitov se po prenehanju dajanja heparina poveča že v nekaj dneh ali tednih. Avtoprotitelesa, ki so udeležena pri razvoju bolezni, pa so v krvi prisotna le 50-85 dni po prvem dogodku. Kasneje jih potrdijo le v zelo majhnih, verjetno neškodljivih koncentracijah. Če bolnik z visokim titrom protiteles ponovno prejme heparin, nastopi takojšnja trombocitopenija oziroma HIT, kar pa je zelo malo verjetno, če je od zadnje izpostavljenosti heparinu poteklo več kot 100 dni.⁶ Pri tem je treba poudariti, da HIT lahko sproži tudi zelo majhna količina heparina, ki ga bolnik dobi intravensko, subkutano, ali če uporabimo le s heparinom prevlečene katetre ali pa uporabimo heparin le za prebrizgavanje katetra.

Pri okoli 3-5 % bolnikov lahko HIT nastopi tudi nekaj dni po ukinitvi heparina (zakasneni HIT). Pri teh bolnikih so odkrili avtoprotitelesa proti kompleksu

PF4/heparin, ki lahko aktivirajo trombocite tudi brez sočasne prisotnosti heparina.⁷

Število trombocitov se pri HIT redko zelo zmanjša pod 10.000/mm³. Običajno se zniža za okoli 50 % prvotnega števila trombocitov. Sorazmerno znižanje je pomembnejše kot znižanje do določene vrednosti.⁸ Po ukinitvi heparina se število ponovno poveča po 3-14 dneh.⁹

Epidemiologija

Vsak heparin lahko povzroči nastanek HIT-a, vendar se ta najpogosteje pojavi pri uporabi nefrakcioniranega heparina, pridobljenega iz govedi. Redkeje se HIT pojavi pri svinjskem heparinu in še redkeje pri nizkomolekularnih heparinih ali heparinu podobnih zdravilih. Ker ni dovolj ustreznih raziskav, lahko govorimo le o ocenah pogostosti pojavljanja HIT. Najpogostejši je HIT pri operiranih ortopedskih bolnikih, ki jih preventivno zdravimo z nefrakcioniranim heparinom (okoli 3 %).¹⁰ Po srčnih operacijah ob uporabi nefrakcioniranega heparina potrdimo HIT pri do 2,5 %, ¹¹ v intenzivnih enotah pa pri okoli 0,5 % bolnikov.¹² Pri drugih bolnikih je HIT verjetno redkejši.¹⁰ Pri uporabi nizkomolekularnih heparinov je pogostost HIT manjša in nastane pri okoli 0,5 % zdravljenih bolnikov.^{10,12,13} Zelo redko so opazili HIT pri uporabi drugih, heparinu podobnih zdravil (npr. fondaparinux).¹⁴

Klinična slika

Čeprav je glavna laboratorijska značilnost trombocitopenija, so krvavitve pri tej bolezni zelo redke. Glavna težava so tromboze arterij, ven ali drobnih žilic (mikrokrobtok). Klinična slika je odvisna od tega, kje, in če sploh, nastane tromboza. Opisujejo tako venske tromboze, pljučne embolije, venske gangrene, kožne nekroze kot akutne arterijske zapore s prizadetostjo udov, ki lahko privedejo tudi do izgube uda. Tveganje za nastanek tromboze pri bolnikih s HIT je kar 20-40-krat večje kot pri drugih bolnikih (absolutno tveganje znaša 30-75 %).¹⁵

HIT se redko pojavi kot akutna sistemska reakcija, ki nastane okoli 30 minut po intravenskem dajanju nefrakcioniranega heparina. Opisujejo povišanje telesne temperature z mrzlico, kardio-respiratorne znake (npr. povečan tlak, tahikardija, prsna bolečina in celo zastoj srca) in nevrološke znake. Ker je včasih slika podobna pljučni emboliji, omenjajo, da gre za psevdopljučno embolijo. Takrat je za postavitev diagnoze zelo pomembno takojšnje določanje števila trombocitov (vrednosti so lahko le prehodno kratkotrajno znižane).¹⁵

Diagnostika

Diagnozo HIT postavimo s kombinacijo kliničnih in laboratorijskih značilnosti. Za HIT lahko gre takrat, ko izmerimo znižanje trombocitov v primernem časovnem presledku, pri čemer je pomembna izhodiščna vrednost. Ob tem pa moramo dokazati še prisot-

nost »specifičnih« protiteles (glej laboratorijske preiskave). Upoštevamo pa tudi klinične znake – pojav kožnih nekroz na mestu injekcije pri subkutanem dajanju ali pojav sistemskih znakov pri intravenskem dajanju nefrakcioniranega heparina.¹⁵

Poleg laboratorijske diagnostike je treba upoštevati tudi predtestno verjetnost za nastanek HIT-a, ki jo določimo s pomočjo točkovalnika 4 t (Razpr. 1).¹⁶

Pri bolnikih, pri katerih s točkovalnikom 4 t ocenimo, da je predtestna verjetnost za HIT majhna, nadaljnje laboratorijske preiskave niso potrebne, saj HIT pri teh bolnikih dokažemo le pri okoli 2 %. Pri drugih bolnikih pa je treba opraviti laboratorijske preiskave.¹⁷

Laboratorijske preiskave

Laboratorijske teste delimo na dva tipa: encimsko-immunske teste in funkcionalne teste. Pri encimsko-immunskih testih odkrivamo prisotnost specifičnih protiteles proti heparinu, pri funkcionalnih pa merimo trombocitno aktiviranje in agregacijo zaradi heparinsko specifičnih protiteles. Najpogostejša testa, ki se uporabljata, sta test za trombocitni faktor 4 ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) in test sproščanja serotonina iz aktiviranih trombocitov SRA (*serotonin release assay*).^{5,18}

Test PF4/polivinil sulfonat (PVS) ELISA

S testom odkrivamo prisotnost protiteles proti heparinu v serumu bolnika, pri katerem je klinična slika pokazala sum na HIT. V mikrotiterski vdolbinici je ve-

zan kompleks PF4/polivinil sulfonat (PVS). PVS je linearni polianion, ki v kompleksu nadomešča heparin, prednost pa je daljša stabilnost kompleksa. Ob dodatku seruma se morebiti prisotna heparinska protitelesa vežejo na kompleksu PF4/PVS. V naslednjem koraku testa dodamo konjugat kozjih protiteles proti humanim globulinom razredov IgG/IgM/IgA ali pa le konjugat s protitelesi proti klinično pomembnim imunoglobulinom razreda IgG. V nadaljevanju sledi dodatek substrata, ki ob vezavi na konjugirano molekulo na protitelesih antihumanemu IgG spremeni barvo, ki jo izmerimo s pomočjo spektrofotometra. Za potrditev prisotnosti heparinsko specifičnih protiteles vedno hkrati izvedemo t. i. potrditveni test, pri katerem testiranim vzorcem dodamo prebitek heparina, s čimer inhibiramo vezavo heparinskih protiteles na kompleks PF4/PVS.

V primeru, da je odstotek inhibiranja pozitivne reakcije pri vzorcu s prebitkom heparina 50 % ali več v primerjavi s pozitivno reakcijo pri vzorcu brez dodanega heparina, je prisotnost heparinsko specifičnih protiteles, ki so vzrok za HIT 2, dejansko potrjena (navodila proizvajalca GTI, test PF4 ENHANCED, WI, ZDA).

Študije so potrdile, da je imunski test v primerjavi s funkcionalnim tehnično lažje izvedljiv, njegova občutljivost se giblje med 93–97 %, specifičnost pa med 65–86 %.^{19,20}

Za izvedbo testa potrebujemo svežo polno kri bolnika, odvzeto v epruveto brez antikoagulansa. Če vzorca ne moremo testirati takoj, odločimo serum, ki ga lahko za 48 ur shranimo pri 2–8 °C, drugače pa ga zamrzemo pri –20 °C. Testiranje mikrobiološko kontaminiranega, hemoliziranega, lipemičnega, ikterične-

Razpr. 1. Ocenjevanje predtestne verjetnosti za nastanek HIT-a – 4 t (*thrombocytopenia, timing, thrombosis, absence of other explanations*) (prirejeno po¹⁶).

Table 1. Pretest scoring system for HIT – 4 t (*thrombocytopenia, timing, thrombosis, absence of other explanations*) (adapted from¹⁶).

Točke / Points	2	1	0
Trombocitopenija – znižanje trombocitov	> 50 % ali za ≥ 20 % glede na najvišjo vrednost	30–50 % ali 10–19 % glede na najvišjo vrednost, ali > 50 % po kirurškem posegu	< 30 % ali < 10 % glede na najvišjo vrednost
Thrombocytopenia – lowering of platelets	> 50 % or for ≥ 20 % according to the highest value	30–50 % or 10–19 % according to the highest value, or after surgery	> 50 % or for < 20 % according to the highest value
Pojav trombocitopenije ali drugih posledic HIT-a (čas – dnevi)*	5–10 ali ≤ 1 ob predhodni izpostavljenosti heparinu (30 dni)	> 10 ali nejasno ali < 1 ob nedavni izpostavljenosti heparinu (31–100 dni)	< 4 (brez predhodne izpostavljenosti heparinu)
Thrombocytopenia or other sequelae of HIT (time-days)*	5–10 or ≤ 1 with recent heparin (past 30 days)	> 10 or timing unclear, or < 1 with recent heparin (31–100)	< 4 (no recent heparin)
Tromboza ali druge posledice HIT-a	dokazana nova tromboza ali kožne nekroze ali akutna sistemska reakcija po intravenskem dajanju nefrakcioniranega heparina	napredovanje ali ponovitev tromboze ali eritemske spremembe na koži ali sum na trombozo (nedokazan)	nič
Thrombosis or other sequelae of HIT	proven new thrombosis, skin necrosis, or acute systemic reaction after intravenous bolus of heparin	progressive or recurrent thrombosis, erythematous skin lesions, suspected thrombosis (not proven)	none
Drugi razlogi za znižanje trombocitov	ni očitnih	možni	jasni – prisotni
Other causes of platelets fall	none	possible	definite

Predtestna verjetnost (točke): 6–8 velika, 4–5 srednja, 0–3 majhna.

Pretest probability score (points): 6–8 high, 4–5 intermediate, 0–3 low.

* Prvi dan, ko bolnik prejme heparin, je dan 0.

* First day of heparin is day 0.

ga ali s toploto inaktiviranega seruma nam lahko da napačne rezultate (navodila proizvajalca GTI, test PF4 ENHANCED, WI, ZDA).

Test sproščanja serotonina

Test sproščanja serotonina iz aktiviranih trombocitov (SRA – *Serotonin Release Assay*) je funkcijski potrditveni test, ki služi za laboratorijsko potrditev s heparinom izzvane trombocitopenije. Pri testu z radioaktivnim ^{14}C -serotoninom označimo sveže neaktivirane trombocite zdravega darovalca in jim nato dodajamo bolnikovo plazmo in heparin v dveh različnih koncentracijah. Če so v bolnikovi plazmi prisotna protitelesa proti heparinu, ta aktivirajo dajalčeve trombocite, kar v testu zaznavamo kot sproščanje ^{14}C -serotonina pri vzorcih, ki smo jim dodali nizko koncentracijo heparina. Potrditveni test je pozitiven, če je razmerje v odzivu pri vzorcih z nižjo in višjo dodano koncentracijo heparina $\geq 20\%$. SRA v laboratorijski diagnostiki velja za »zlato standard«, saj so študije pokazale zelo visoko ujemanje rezultatov testa SRA s klinično verjetnostjo za HIT. Specifičnost testa, ocenjena na podlagi klinične slike, je 99,8%.²¹

Za izvedbo testa potrebujemo svežo polno kri bolnika, odvzeto v epruveto z dodatkom natrijevega citrata ali ACD (epruveta vacutainer s svetlo modrim ali rumenim pokrovčkom). Pri tem je pomembno, da v vzorcu ni dodanega heparina in da se ob odvzemu epruveta dobro premeša.

Če za diagnostiko HIT-a opravimo testa ELISA in SRA, dosežemo ob obeh pozitivnih rezultatih 100% specifičnosti in pozitivno napovedno vrednost, ob obeh negativnih rezultatih pa 100% negativne napovedne vrednosti.¹⁹

Zdravljenje

Ker HIT lahko povzroča hude posledice, moramo biti previdni že pri sumu (točkovačnik 4 t!) na to bolezen. Priporočajo, da v takih primerih upoštevamo naslednja navodila:¹⁶

1. Prekiniti zdravljenje s kakršnim koli heparinom.
2. Uporabiti neheparinsko antikoagulacijsko zdravilo.
3. Odložiti zdravljenje z oralnimi antikoagulansi (varfarin), dokler se vrednosti trombocitov ne povečajo. Če je bolnik zdravljenje z varfarinom že začel, je treba dodati vitamin K.
4. Opraviti laboratorijsko diagnostiko za potrditev HIT.
5. Opraviti ultrazvočni pregled nog zaradi morebitne venske tromboze.
6. Izogibati se profilaktičnemu zdravljenju s transfuzijami trombocitov.

Pri načrtovanju zdravljenja je treba poudariti, da sama ukinitve heparina ali zdravljenje s kumarini pri bolnikih, pri katerih odkrijemo zgolj znižanje trombocitov zaradi HIT, ni dovolj. Pri njih je namreč tveganje za nastanek trombotičnih zapletov močno povečano. Do tromboze z očitnimi simptomi lahko pride v 20–50% primerov. Tromboza je lahko usodna pri do 5% teh bolnikov.¹⁵

HIT zdravimo z neposrednimi ali posrednimi zaviralci trombina. Zaenkrat je v klinični uporabi pet tovrstnih zdravil. V prvo skupino uvrščamo lepirudin, argatroban in bivalirudin, ki so neposredni zaviralci trombina. Druga skupina so zaviralci faktorja Xa. Mednje sodita danaparoid in fondaparinux. Vsaj za slednjega še ni dovolj kliničnih podatkov, ki bi priporočali širšo uporabo.¹⁵ Medsebojnih primerjav ni oz. niso opravljene na dovolj obsežnih vzorcih. Dostopnost posameznih zdravil je po različnih državah različna, zato se priporočila za njihovo uporabo, ko nastane HIT, ponekod odvisna tudi od tega. V Sloveniji registriranih zdravil za zdravljenje HIT-a ni. Potrebna zdravila zagotavlja interventni uvoz. Na voljo imamo le lepirudin (analog hirudina). Ker opis prednosti in pomanjkljivosti različnih zdravil pri zdravljenju HIT-a presega namen prispevka, se bomo osredotočili le na zdravljenje z lepirudinom, bivalirudinom in danaparoidom.

Lepirudin

Lepirudin (Refludan®, Pharmion, VB) je rekombinantni analog hirudina, ki neposredno (ne potrebuje antitrombina) zavira delovanje prostega in v strdku vezanega trombina. Pri intravenskem dajanju je razpolovni čas zdravila okoli dve uri. Razpoložljivost (*bioavailability*) je tudi pri podkožnem dajanju skoraj 100%, vendar pa terapevtski učinek nastopi nekoliko kasneje. Lepirudin se skoraj v celoti izloča skozi ledvice in se tam tudi delno razgrajuje, kar pomeni, da se ob ledvični okvari učinek poveča in podaljša.²² Pri bolnikih po obojestranski nefrektomiji so ugotavljali učinek lepirudina še 200 ur po zadnjem dajanju.²³

Začetni odmerki lepirudina so navedeni v Razpredelnici 2. Kasneje pa zdravilo odmerjamo glede na vrednosti aktiviranega delnega tromboplastinskega časa (aPTČ), ki naj bo 1,5–2,5-krat daljši glede na izhodno ali na srednjo vrednost normalnega območja. Če gre zgolj za HIT, zadošča 1,5- do 2-kratno podaljšanje aPTČ, kar bo verjetno v prihodnosti veljalo tudi za drugi dve indikaciji. Laboratorijske kontrole izvajamo na štiri ure. Pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo

Razpr. 2. Odmerjanje lepirudina pri bolnikih s HIT (prirejeno po^{3, 13}).

Table 2. *Lepirudin administration in HIT (adapted from^{3, 13}).*

Indikacija Indication	Način aplikacije Application
HIT s trombozo HIT with thrombosis	bolus 0,4 mg/kg tm, nato 0,1 mg/kg tm/h bolus 0.4 mg/kg tm, after 0,1 mg/kg tm/h
HIT s trombozo ob trombolizi HIT with thrombosis and thrombolysis	bolus 0,2 mg/kg tm, nato 0,1 mg/kg tm/h bolus 0.2 mg/kg tm, after 0,1 mg/kg tm/h
Izoliran HIT Isolated HIT	0,1 mg/kg tm/h 0.1 mg/kg tm/h
Profilaksa tromboze pri bolnikih, ki so že imeli HIT Prophylactic treatment in patients with previous HIT	15 mg s. c./dan 15 mg s.c./day

tm – telesna masa; tm – body mass

lahko potem, ko je bil aPTČ vsaj dvakrat stabilno v zaželenem območju, kontroliramo aPTČ le enkrat dnevno.^{3,15}

Glavni zaplet zdravljenja so krvavitve, do katerih pride pri okoli 15 % bolnikov.²² Pogostost krvavitev je odvisna od sočasnega zdravljenja in se pomembno poveča, če je bil bolnik že zdravljeno s trombolizo. Drugi zapleti so redki. Predvsem pri bolnikih, ki so tri mesece prej prejeli zdravilo, so po intravenskem bolusu možne anafilaktične reakcije.²⁴ V takšnih primerih bolus odsvetujejo.¹³ Lepirudin nima poznane antido-ta. Pri nosečnicah ali doječih materah je uporaba prepovedana.

Danaparoid

Danaparoid (Orgaran®, Nemčija) je heparinu podobna spojina, ki zavira predvsem učinek faktorja Xa. Ima skoraj 100-odstotno biološko razpoložljivost tako pri intravenskem kot tudi pri podkožnem dajanju. Razpolovni čas je okoli 24 ur. Za terapevtski učinek potrebuje še antitrombin. Zdravilo odmerjamo glede na vrednosti zaviranja faktorja Xa. Začetni odmerki so navedeni v Razpredelnici 3. Nato odmerek prilagajamo vrednostim testa, s katerim merimo aktivnost heparina proti faktorju Xa (anti-Xa test). Zaželeno območje je 0,5–0,8 U/ml.

Ob sočasni okvari ledvic je treba odmerke prilagoditi.

Razpr. 3. *Odmerjanje danaparoida pri bolnikih s HIT (prirejeno po^{3,15}).*

Table 3. *Danaparoid administration in HIT (adapted from^{3,15}).*

Indikacija Indication	Odmerek zdravila Drug administration
HIT s trombozo	bolus 1500 U anti-Xa – pri < 60 kg tm bolus 2250 U anti-Xa – pri 60–75 kg tm bolus 3000 U anti-Xa – pri 75–90 kg tm bolus 3750 U anti-Xa – pri > 90 kg tm i. v. infuzija 400 U/h za 4 ure, 300 U/h za 4 ure, nato 200 U/h glede na laboratorij
HIT with thrombosis	bolus 1500 U anti-Xa – at < 60 kg tm bolus 2250 U anti-Xa – at 60–75 kg tm bolus 3000 U anti-Xa – at 75–90 kg tm bolus 3750 U anti-Xa – at > 90 kg tm i. v. infusion 400 U/h for 4 hours, 300 U/h for 4 hours, after 200 U/h according to laboratory
Izolirani HIT	750 U s. c. 2(3)-krat/dan (< 90 kg tm) 1250 U s. c. 2(3)-krat/dan (> 90 kg tm)
Isolated HIT	750 U s. c. 2(3)-times/day (< 90 kg tm) 1250 U s. c. 2(3)-times/day (> 90 kg tm)
Profilaksa tromboze pri bolnikih, ki so že imeli HIT	750 U s. c. 2(3)-krat/dan
Prophylactic treatment in previous HIT	750 U s. c. 2(3)-times/day

tm – telesna masa; tm – body mass

Antidot ni poznan. Zdravilo je pomembno predvsem zato, ker ga lahko uporabljamo tudi pri nosečnicah.²⁵ Tudi pri danaparoidu so krvavitve najpomembnejši zaplet, ki nastopi pri okrog 3 % bolnikov.²⁶ Pri danaparoidu opisujejo navzkrižno reaktivnost s protitelesi proti heparinu, vendar to klinično ni pomembno.¹⁵

Bivalirudin

Bivalirudin (Angiomax®, Medicines Co., ZDA) je polsintetični analog hirudina, ki neposredno zavira učinek trombina. Njegova prednost je kratek razpolovni čas (25 minut). Poln terapevtski učinek doseže v petih minutah po intravenskem bolusu. Ker se ne izloča skozi ledvice, je primeren tudi za zdravljenje bolnikov z ledvično okvaro. Zdravilo odmerjamo glede na aktivirani čas koagulacije (*activated clotting time* – ACT) ali glede na ekarinski čas koagulacije (*ecarin clotting time* – ECT) (15). Verjetno je danes smiselna uporaba bivalirudina predvsem pri operacijah na srcu ali perkutanih posegih na srcu pri bolnikih, ki imajo HIT (Razpr. 4). Zaželeno območje ACT je > 300 sekund. V literaturi ni podatkov o pomembnejših zapletih pri uporabi bivalirudina pri srčnih operacijah.²⁷ Antidot ni poznan.

Razpr. 4. *Odmerjanje bivalirudina pri bolnikih s HIT med operativnim posegom na srcu (prirejeno po¹⁵).*

Table 4. *Bivalirudin administration in HIT during operative procedure on the heart (adapted from¹⁵).*

Indikacija Indication	Odmerek zdravila Drug administration
HIT	bolus 0,75 mg/kg, nato 1,75 mg/kg/h
HIT	bolus 0.75 mg/kg, after 1.75 mg/kg/h

Oralna antikoagulacijska zdravila (kumarini – varfarin)

Oralna antikoagulacijska zdravila lahko zaradi vpliva na protein C izrazito poslabšajo klinični izid bolnikov s HIT-om, zato jih v začetku ne uporabljamo.¹⁵ Če jih bolnik že prejema, svetujejo dajanje vitamina K.²⁹

Oralna antikoagulacijska zdravila so pomembna za nadaljevanje zdravljenja bolnikov s HIT-om, ki imajo sočasno trombozo. Zdravilo uvedemo, ko se vrednosti trombocitov skoraj normalizirajo (ali dosežejo vrednosti vsaj $100 \times 10^9/L$) ob sočasnem vsaj 5-dnevem, že urejenem zdravljenju z drugim antikoagulacijskim zdravilom.¹⁵ Trajanje zdravljenja ni povsem določeno. Običajno se držimo navodil, ki veljajo pri zdravljenju venske tromboze. Pri tem pa je treba poudariti, da lahko tako lepirudin kot tudi danaparoid podaljšata trombinski čas, izražen v INR (*international normalized ratio*). Zato je nevarno, da oralna antikoagulacijska zdravila odmerimo prenizko. Temu se izognemo s počasno uvedbo oralnih antikoagulacijskih zdravil in z daljšim prekrivanjem sočasne uporabe obeh zdravil.

Pri bolnikih, ki imajo le zgolj HIT brez tromboze (aktivno jo iščemo), pa zdravljenje z oralnimi antikoagulacijskimi zdravili ni nujno. Zadošča le osnovno antikoagulacijsko zdravljenje, ki pa ga moramo vzdrževati toliko časa, da se vrednosti trombocitov stabilizirajo.¹⁵

Transfuzije trombocitov

Pri HIT običajno ne nadomeščamo trombocitov, ker novi trombociti pospešijo koagulacijski proces¹⁵ in s

tem poslabšajo izhod zdravljenja.²⁸ Če trombocitopenija predstavlja pomemben klinični problem, nekateri dopuščajo transfuzije trombocitov, vendar le vsaj nekaj ur po ukinitvi heparina.¹⁵

Posebna stanja

Bolniki, zdravljeni z dializo

Pri bolnikih na dializi, pri katerih se uporablja heparin, lahko pride do HIT-a, ki se zdravi enako kot pri drugih bolnikih. Najustreznejše zdravilo je argatroban, ki se metabolizira v jetrih, možno pa je tudi zdravljenje z drugimi zdravili. Ključno vprašanje pri bolnikih na dializi je, kdaj se kot antikoagulant lahko ponovno uporabi heparin. Opisanih je le nekaj primerov, ko so po prebolelem HIT-u, ko s testom ELISA niso več dokazali protiteles (po okoli 160 dneh), brez zapletov ponovno uporabili nizkomolekularni heparin.³⁰ Dokončnega stališča zaradi pomanjkanja podatkov še ni.

Bolniki, ki potrebujejo operativno zdravljenje srca

Bolniki, ki so preboleli HIT in pri katerih ne dokažemo več protiteles, naj se pred in po operaciji (kardio-pulmonalni obvod) zdravijo z neheparinskim antikoagulacijskim zdravilom, med operacijo pa naj prejmejo heparin kot najbolj preizkušeno zdravilo.¹⁵

Bolnikom z akutnim ali subakutnim HIT-om s še prisotnimi protitelesi pa, če je le mogoče, priporočajo odložitev operacije. Sicer obstaja več protokolov zdravljenja, ki jih priporočajo majhne raziskave. Možna je uporaba lepirudina, bivalirudina ali tudi heparina ob zaviralcih trombotičnih receptorjev IIb/IIIa (tifofiban). Predvsem pri zadnji kombinaciji je veliko zapletov.¹⁵

Podobno velja tudi za bolnike, ki potrebujejo perkutani poseg na koronarnem žilju.¹⁵

Nosečnice

V nosečnosti je najustreznejše zdravilo danaparoid, sicer veljajo enaka priporočila kot pri drugih bolnikih.²⁵

Otroci

Podatkov o HIT-u pri otrocih različnih starosti ni veliko. Najpogosteje so HIT opazovali v starosti od 0–2 let, naslednji vrh pa je bil pri 11–17 letih. Verjetno je HIT enako pogost pri otrocih kot pri odraslih. Zaenkrat veljajo pri otrocih enaka navodila za zdravljenje in nadzor zdravljenja kot pri odraslih.^{31,32}

Napoved izida

Napoved izida za bolnike s HIT-om je ob ustreznem zdravljenju dobra, saj gre za prehodno motnjo, ki kasneje ne povzroča večjih zapletov. Reakcija, ki je nastala pri ponovnem dajanju heparina (po vsaj 100 dneh od prvega dajanja), praviloma ni bila hujša kot prvotna.¹⁶

Povzetek

HIT je bolezensko stanje, ki ga povzročata avtoimunska reakcija na heparin ali podobne molekule. Glavna težava je močno povečana koagulacija zaradi čezmernega sproščanja trombina. Nezdravljeno HIT lahko povzroči resne posledice. Diagnostika je zapletena, ker lahko glavna značilnost – znižanje trombocitov spremlja tudi druge bolezni ali podobna stanja. Pri diagnostiki upoštevamo merila 4 t, s katerimi opredelimo predestno verjetnost. Pri bolnikih z ne-majhno verjetnostjo opravimo laboratorijske preiskave. Začnemo s testom ELISA, s katerim iščemo prisotnost protiteles proti kompleksu PF4/heparin. Test je zelo občutljiv, a manj specifičen. V primeru pozitivnih vrednosti je treba opraviti še funkcijski test, npr. SRA, ki nam potrdi diagnozo. Bolnike zdravimo z antikoagulacijskimi zdravili, ki delujejo proti trombinu ali faktorju Xa. Za zdravljenje se odločimo takoj, ko obstaja ne-majhna klinična verjetnost, da ima bolnik HIT. Zdravljenje je treba natančno nadzirati z ustreznimi laboratorijskimi preiskavami. Pri bolnikih, pri katerih je že prišlo do tromboze, kasneje uvedemo oralna antikoagulacijska zdravila (varfarin).

Literatura

1. Warkentin TE. Drug-induced immune-mediated thrombocytopenia – from purpura to thrombosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 891–3.
2. Tardy-Poncet B, Tardy B, Grelac F, Reynaud J, Mismetti P, Bertrand JC, Guyotat D. Pentosan polysulfate-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Am J Hematol* 1994; 45: 252–7.
3. Greinacher A. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1999; 82: 457–67.
4. Warkentin TE, Hayward CP, Boshkov LK, Santos AV, Sheppard JA, Bode AP, Kelton JG. Sera from patients with heparin-induced thrombocytopenia generate platelet-derived microparticles with procoagulant activity: an explanation for the thrombotic complications of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 1994; 84: 3691–9.
5. Amiral J, Bridey F, Dreyfus M, Vissoc AM, Fressinaud E, Wolf M, Meyer D. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1992; 68: 95–6.
6. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001; 344:1286–92.
7. Warkentin TE, Kelton JG. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med* 2001; 135: 502–6.
8. Greinacher A. Heparin-associated thrombocytopenia. *Biomed Progr* 1994; 7: 53–6.
9. Wallis DE, Workman DL, Lewis BE, Steen L, Pifarre R, Moran JF. Failure of early heparin cessation as treatment for heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1999; 106: 629–35.
10. 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: 2710–5.
11. Pouplard C, May MA, Regina S, Marchand M, Fusciardi J, Gruel Y. Changes in platelet count after cardiac surgery can effectively predict the development of pathogenic heparin-dependent antibodies. *Br J Haematol* 2005; 128: 837–41.
12. Selleng K, Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Crit Care Med* 2007; 35: 1165–76.
13. Napolitano LM, Warkentin TE, Almahameed A, Nasraway SA. Heparin-induced thrombocytopenia in the critical care setting: diagnosis and management. *Crit Care Med* 2006; 34: 2898–911.

14. Pouplard C, Couvret C, Regina S, Gruel Y. Development of antibodies specific to polyanion-modified platelet factor 4 during treatment with fondaparinux. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2813-5.
15. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 Suppl 3: 311S-37S.
16. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *Circulation* 2004; 110: e454-8.
17. 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: 759-65.
18. 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: 81-8.
19. Pouplard C, Amiral J, Borg JY, Laporte-Simitsidis S, Delahousse B, Gruel Y. Decision analysis for use of platelet aggregation test, carbon 14-serotonin release assay, and heparin-platelet factor 4 enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 700-6.
20. Shaheed G, Malkovska V, Mendoza J, Patel M, Rees J, Wesley R, et al. PF4 ENHANCED assay for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in complex medical and surgical patients. *Crit Care Med* 2007; 35: 1691-5.
21. Sheridan D, Carter C, Kelton JG. A diagnostic test for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 1986; 67: 27-30.
22. Lubenow N, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. Recommendations for optimal use of recombinant hirudin. *BioDrugs* 200; 14: 109-25.
23. Nowak G, Bucha E, Goock T, Thieler H, Markwardt F. Pharmacology of r-hirudin in renal impairment. *Thromb Res* 1992; 66: 707-15.
24. Greinacher A, Lubenow N, Eichler P. Anaphylactic and anaphylactoid reactions associated with lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2003; 108: 2062-5.
25. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 Suppl 3: 627S-44S.
26. Farner B, Eichler P, Kroll H, Greinacher A. A comparison of danaparoid and lepirudin in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2001; 85: 950-7.
27. Koster A, Dyke CM, Aldea G, Smedira NG, McCarthy HL 2nd, Aronson S, et al. Bivalirudin during cardiopulmonary bypass in patients with previous or acute heparin-induced thrombocytopenia and heparin antibodies: results of the CHOOSE-ON trial. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 572-7.
28. Gettings EM, Brush KA, Van Cott EM, Hurford WE. Outcome of postoperative critically ill patients with heparin-induced thrombocytopenia: an observational retrospective case-control study. *Crit Care* 2006; 10: R161.
29. Warkentin TE. Should vitamin K be administered when HIT is diagnosed after administration of coumarin? *J Thromb Haemost* 2006; 4: 894-6.
30. Hartman V, Malbrain M, Daelemans R, Meersman P, Zachée P. Pseudo-pulmonary embolism as a sign of acute heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis patients: Safety of resuming heparin after disappearance of HIT antibodies. *Nephron Clinical Practice* 2006; 104: c143-c8.
31. Monagle P, Chan A, Massicotte P, Chalmers E, Michelson AD. Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 Suppl 3: 645S-87S.
32. Risch L, Huber AR, Schmugge M. Diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia in neonates and children. *Thromb Res* 2006; 118: 123-35.

Prispelo 2007-09-25, sprejeto 2008-02-05