

HIT - Hepariniin Indusoima Trombosytopenia

HIT on kliinisesti merkityksellinen, immunologisella mekanismilla välittyvä trombosytopenia, johon liittyy vasta-aineiden laukaisema trombosyyttien ja endoteelin aktivaatio ja merkittävä tukosvaara sekä valtimoissa että laskimoissa.

HIT-diagnoosi on ensisijaisesti kliininen. HIT:aa on epäiltävä, jos hepariinia saavalla potilaalla trombosyyttien määrä laskee yli 50%:a lähtöarvosta ilman muuta selvää trombosytopenian syytä. Trombosyyttitaso voi pysyä myös normaalialueella tai olla vain lievästi alentunut. HIT:lle on tyypillistä, että trombosyyttitason lasku ilmenee aikaisintaan 5.–7. vrk:na hepariinihoidon alusta ja trombosyyttien määrä on välillä ollut normaali. Insidenssi lisääntyy suurten toimenpiteiden ja kontaktiaktivaation (perfuusio, dialyysi) myötä, ja on 1-3% UFH:lla (fraktioimaton hepariini) ja 0,1-0,3% LMWH:lla (pienimolekyylinen hepariini).

HIT-riski potilasryhmittäin

Pieni (<0,1%):	<ul style="list-style-type: none">- obstetriset ja sisätautipotilaat, joilla LMWH- pienehkö leikkaus/trauma ja LMWH- fondaparinuuksi
Kohtalainen (0,1-1%):	<ul style="list-style-type: none">- obstetriset ja sisätautipotilaat, joilla UFH- potilaat, joilla suuri leikkaus/trauma ja LMWH
Merkittävä (>1%):	<ul style="list-style-type: none">- suuri leikkaus/trauma ja UFH

HIT:N DIAGNOOSI

HIT-diagnoosi on aina kliininen, ja se varmistetaan laboratoriotutkimuksin. Erotusdiagnostisesti tulee arvioida muut trombosytopenian syyt (kuten sepsis, tromboottiset mikroangiopatit ym.).

HIT:aa epäiltäessä, laske ensin 4T-pisteytys ja ota yhteyttä hyytymishäiriöyksikön lääkäriin (24/7, puh. 09-47173841) Tarvittavat HIT-tutkimukset suositellaan tilattavaksi vasta konsultaation perusteella. Hyytymishäiriöyksikön lääkäri ottaa samalla kantaa myös vaihtoehtoisen antikoagulanttihoidon aloitukseen.

HIT:n riskipisteitys (4T):

HUSLABin HIT-laskuri: <https://huslab.fi/laskurit/HIT/index.html>

Pisteet	2	1	0
Trombosytopenia	Tromb lasku >50%, JA alin lukema tromb >20 x 10E9/l	Tromb lasku 30-50% TAI alin lukema tromb 10-19 x 10 E9/l	Tromb lasku <30% TAI alin lukema <10 x10E9/l
Timing (trombosytopenian ajoittuminen)	5-10 vrk kuluessa tai <1 vrk (jos altistus hepariinille viim. 30 vrk aikana)	>10 vrk tai ajoitus epäselvä tai <1 vrk (jos altistus hepariinille viim. 31- 100 vrk aikana)	< 4 vrk hoidon aloittamisesta (ei äskettäistä hepariinille altistumista)
Tromboosi tai muu komplikaatio	Uusi tromboosi Ihonekroosi Hepariiniboluksen jälkeinen akuutti systeeminen reaktio	Etenevä tai uusiutunut tromboosi Punoittavat iholeesiot Tromboosiepäily – ei vahvistettu	Ei
Trombosytopenian muut syyt	Ei muuta ilmeistä syytä trombosytopenialle	Muu syy mahdollinen	Muu syy olemassa
HIT-riski: 0-3 pistettä = pieni riski; 4-5 pistettä = kohtalainen riski ; 6-8 pistettä = suuri riski			

Laboratoriotutkimukset:

Kliininen HIT-diagnoosi varmistetaan laboratoriotutkimuksin

- Hepariniivasta-aineiden pikatesti (P-HeparAB, tilausno 4865) ja vasta-aineiden osoitus ELISA-menetelmällä (B-HeparTP, tilausno 4399): tilataan samalla kerralla
 - P-HeparAB on HIT:n poissulkeva pikatesti (24/7)
 - jos HeparAB-tulos on negatiivinen, HeparTP-tutkimusta ei tehdä
 - jos HeparAB-tulos on positiivinen, laboratorio tekee P-HeparTP-tutkimuksen (arkipäivänä)
- Funktionaalinen testi (S-HepVaVa, Fimlab, Hemostaasi- ja trombosyyttilaboratorio, til.no 20796)
 - tilataan vain konsultaation perusteella, jos HeparTP on positiivinen
- Epäselvissä tilanteissa voidaan tutkimukset tarvittaessa toistaa.

HIT:N HOITOPERIAATTEET

1. Hepariniin lopettaminen (UFH, LMWH), vahvassa HIT-epäilyssä jo ennen laboratoriotutkimuksia.
2. Oireettomien tukosten aktiivinen etsiminen (alaraajojen UÄ!). Jos yläraajan alueella keskuslaskimokatetri, myös tämän raajan UÄ. HIT:ssa trombooseja on 20–50%:lla.
3. Aloitetaan vaihtoehtoinen antikoagulaatiohoito joko hoito- tai profylaksiannoksella HIT:aan liittyvän vahvan tukosalttiuden vuoksi. Mahdollinen varfariinivaikutus kumotaan (Konakion, 2 mg iv).
4. Trombosyyttejä EI TULE SIIRTÄÄ potilaalle pelkän matalan trombosyyttiarvon perusteella, ellei potilas vuoda!
5. Vena cava filttteriä ei suositella.
6. Potilaalla ei tule käyttää mahdollisten verisuonikatetrien lukkoaineina hepariinia missään vaiheessa myöhemminkään.
7. HIT:stä tulee tehdä sairauskertomusmerkintä sekä lisätä potilaalle HIT pitkäaikaisdiagnoosiksi (D69.5) ja riskitieto, jotta potilas ei epähuomiossa saa hepariinia seuraavilla hoitjaksoilla.

Vaihtoehtoiset antikoagulantit tromboosiprofylaksiaan akuuttitilanteissa (HIT – kun ei todettua tromboosia):

- danaparoidi (Orgaran®) 750 IU s.c. joka 8. tai 12. tunti
- toissijaisesti fondaparinuuksi (Arixtra®) 2,5 mg s.c. joka 24. tunti (ei vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa, GFR <20 ml/min!). GFR 20-50: redusoitu annos 1,5mg s.c. joka 24. tunti)
- jatketaan vähintään 4 vko ja kunnes trombosyyttitaso > 150/normalisoituu

Vaihtoehtoiset antikoagulantit tromboosin hoitoon (HITS = hepariinin indusoima tromboottinen syndrooma):

Argatrobaani (Novastan®) i.v.

- Suora reversiibeli trombiini-inhibiittori
- Ei dialysoidu
- Metaboloituu maksan kautta, ei maksan vajaatoimintapotilaille
- Ampullassa 100 mg/ml, 2,5 ml (250 mg)
- Antikoagulaation seuranta: APTT (tavoite 1,5–3 x lähtötaso). Infuusion lopettamisen jälkeen APTT palaa lähtöarvoon 2–4 h:ssa
- Annos: ei alkubolusta, infuusio 0,5–2 µg/kg/min hoidon aikana, tehopotilaille aina pienemmällä annoksella 0,5–1,2 µg/kg/min.
- Ohje ja kaavake Novastan® -infuusioon: <https://www.hematology.fi/fi/hoito-ohjeet/hyytymishairiot/husn-suosituksia/hit-hepariinin-indusoima-trombosytopenia>

Danaparoidi (Orgaran®) s.c. tai i.v.

- Heparinaani-, kondroitiini- ja dermataanisulfaatin sekoitus, aktivoi antitrombiinia

- Ampullassa 1250 IU/ml, 0,6ml (750 IU)
- Antikoagulaation seuranta: antiFXa kuvaa lääkepitoisuutta suoraan
- Kumuloituu munuaisten vajaatoiminnassa
- Käytännön toteuttaminen:
 - o s.c. ihonalaisesti:
 - 750-1500 IU 8.-12. tunnin välein
 - Seuranta antiFXa-määrityksin, minimipitoisuuden tavoite ennen seuraavaa annosta noin 0,3-0,5 U/ml
 - o i.v. infuusio:
 - esim. 3000 IU (4 pulloa) sekoitetaan 150 ml G5% -> 20 IU/ml
 - bolus 2500 IU (1250 IU jos paino < 55kg, 3750 IU jos paino > 90kg) ja infuusio 400 IU/t x 4 tuntia, sitten 300 IU/t x 4 tuntia, jatko ylläpitona 150-200 IU/t.
 - Seuranta antiFXa-määrityksin 12t välein; ylläpitoannoksella tavoite noin 0,5-0,8 U/ml

Antikoagulaatiohoito akuuttitilanteen jälkeen

- kun trombosyyttitaso korjaantumassa (>100-150):
 - o fondaparinuuksi (Arixtra®) 5-10mg painokilojen mukaan s.c. joka 24. tunti
 - o danaparoidi (Orgaran®) 750-1500 IU s.c. joka 8. tai 12. tunti antiFXa-tason mukaan, tavoite noin 0,3–0,5 ennen seuraavaa annosta
- kun trombosyyttitaso normaalistunut (>150) ja peroraalisen antikoagulaation edellytykset olemassa:
 - o siirtyminen varfariini-hoitoon (INR tavoite 2-3) parenteraalisen antikoagulantin suojassa
 - o suorista oraalisista antikoagulanteista (DOAC) toistaiseksi vähän kokemusta (ei suositella, jos massiivi tromboosi, gangreena, vaikea inflammaatio)
 - o rivaroksabaanista (Xarelto®) jonkin verran julkaistua kokemusta
 - annos 15 mg x 2 kunnes trombosyyttitaso >150 ja vähintään 3 vko, jatko 20mg x1
- antikoagulaation kesto tromboosin hoitoperiaatteiden mukaan vähintään 3-6 kk ajan

Antikoagulaation vaihtoehdot jatkossa

- jos potilaalla on aiemmin todettu HIT ja hän on tulossa uudelle hoitokaudelle, yhteys hyytymishäiriöyksikköön (p. 73841) hyvissä ajoin AK-hoidon suunnittelemiseksi.
- kun >3kk akuutista HIT:sta, on mahdollista harkita hepariinin lyhytaikaista käyttöä, jos B-HeparTP on negatiivinen
- sydän- ja verisuonikirurgiaa tulisi siirtää kunnes HIT on väistynyt (40-100 vrk), mikäli akuutin kirurgian tarve, hyytymishäiriökonsultaatio (p. 73841);
 - o intraoperatiivisesti käytetään vaihtoehtoista antikoagulanttia (bivalirudin, argatroban)
 - o lyhyt intra-operatiivinen hepariinin käyttö voi tulla kyseeseen plasmanvaihdon jälkeen tai vahvan trombosyyttiastian kanssa

Vaihtoehtoiset antikoagulantit jatkuvaan munuaisten korvaushoitoon

1. Sitraatti-kalsium (jatkuva munuaisten korvaushoito ilman todettuja trombooseja)
 - Ensijainen
 - ks. ohjeet HUS Teho-osastojen ohjekokoelmasta: Akuutti munuaisvaurio (AKI).
 - CiCa-dialyysin yhteydessä on HIT-potilailla huolehdittava tromboosiprofylaksiasta danaparoidilla (ks. edellä)

2. Danaparoidi (Orgaran®) (tromboosin hoito ja/tai jatkuva munuaisten korvaushoito)
 - Heparaani-, kondroitiini- ja dermataanisulfaatin sekoitus, aktivoi antitrombiinia
 - Ampullassa 1250 IU/ml, 0,6 ml (750 IU)
 - Antikoagulaation seuranta: antiFXa kuvaa lääkepitoisuutta suoraan, tavoite noin 0,3–0,5 U/ml
 - Kumuloituu munuaisten vajaatoiminnassa
 - Käytännön toteuttaminen:
 - o Annos: 500–1500 IU bolus, infuusio 50–100 (ad 200) IU/h (laimennos: 750 IU danaparoidia/ 0,9 % NaCl 250 ml = 3 IU/ml)

3. Argatrobaani (Novastan®) (tromboosin hoito ja/tai jatkuva munuaisten korvaushoito)
 - Suora reversiibeli trombiini-inhibiittori
 - Ei dialysoitu
 - Metaboloituu maksan kautta, ei maksan vajaatoimintapotilaille
 - Ampullassa 100 mg/ml, 2,5 ml (250 mg)
 - Antikoagulaation seuranta: APTT (tavoite 1,5–3 x lähtötaso). Infuusion lopettamisen jälkeen APTT palaa lähtöarvoon 2–4 h:ssa
 - Annos: ei alkubolusta, infuusio 0,5–2 µg/kg/min hoidon aikana, tehopotilailla aina pienemmällä annoksella 0,5–1,2 µg/kg/min
 - Ohje Novastan® -infuusioon: <https://www.hematology.fi/fi/hoito-ohjeet/hyytymishairiot/husn-suosituksia/hit-hepariinin-indusoima-trombosytopenia>

Vaihtoehtoiset antikoagulantit intermittoiviin dialyysihin

1. Sitraattipitoinen ulkoneste SmartBag®
 - Riittää ainoana dialyysin aikaisena antikoagulanttina useimmille potilaille
 - Jos ilmenee hyytymistä pelkällä sitraattiulkonesteellä, sen lisäksi annetaan danaparoidia (esim. 1500 IU bolus iv dialyysikoneeseen alussa)

2. Danaparoidi (Orgaran®)
 - Ensimmäinen iHD iv-bolus 1500-2500 (ad 3750) IU, erittäin harvoin tarvitaan lisäboluksia 750 IU. Seuraavaan iHD:iin annokset edellisen dialyysin perusteella.
 - Seuranta: antiFXa, tavoite 0,3–0,5 U/ml (ns. 0-pitoisuus 10-12 h lääkkeen annosta).

2. Argatrobaani (Novastan®)
 - Annos: bolus 100–250 µg/kg (max 20 mg), infuusio 0,5–2 µg/kg/min hoidon aikana, tehopotilailla aloitetaan aina pienimmällä annoksella
 - Infuusio lopetetaan 20–30 min ennen dialyysin loppua
 - Antikoagulaation seuranta: APTT (tavoite 1,5–3 x lähtöarvo). Infuusion lopettamisen jälkeen APTT palaa lähtöarvoon 2–4 h:ssa

Dialyysissä huomioitava:

Dialyysikatettrin lukkoina käytetään DuraLock-C® tai IntraLock® (4 % sitraatti).

Hepariinipäälysteinen dialyysikela (Evodial®) ehdottoman kontraindisoitu!

VIITTEET

Arepally GM: Heparin-induced thrombocytopenia. Blood 2017;129(21):2864-72

Cuker A et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. Blood Adv 2018;2:3360-3392.

Davenport A. What are the options for anticoagulation needs in dialysis for patients with heparin-induced thrombocytopenia? Semin Dialysis 2011;24:382.

Davenport A. What are the anticoagulation options for intermittent hemodialysis? Nat Rev Nephrol 2011;7:499.

Lee GM, Arepally GM: Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. Hematol Oncol Clin North Am 2013;27:541-563.

Linkins L-A, ym: 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(Suppl):e495S.

Warkentin TE, Anderson JAM: How I treat patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia. Blood 2016;128(3):348-359.

Watson H, Davidson and Keeling D: Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition. BJH 2012;159:528-540.

Hoito-ohje | HUS Hyytymishäiriöt, ATeK, Nefrologia | Laatijat: Anna-Elina Lehtinen, Mirka Sivula, Tímea Szanto, Mikko Haapio | Hyväksyjä: Riita Lassila, Ville Pettilä | 3.10.2019