Heparínom indukovaná trombocytopenia a aktuálne možnosti liečby – prehľad literatúry

Juraj Sokol¹, František Nehaj², Juraj Chudej¹, Michal Mokáň², Marianna Kubašková³,
Martin Jozef Péč⁴, Jana Žolková¹, Ľubica Vadelová¹, Peter Galajda², Ján Staško¹

¹Klinika hematológie a transfúziológie, Národné centrum hemostázy a trombózy, JLF UK a UN Martin, Slovenská republika

²1. interná klinika JLF UK a UN Martin, Slovenská republika

³Rádiologická klinika JLF UK a UN Martin, Slovenská republika

⁴JLF UK Martin, Slovenská republika

Heparínom indukovaná trombocytopenia (HIT) je nebezpečná, potenciálne smrteľná, imunologicky sprostredkovaná nežiaduca reakcia na nefrakcionovaný heparín, resp. menej často, na heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou. U časti pacientov s HIT pozorujeme rozvoj závažných trombotických komplikácií, ako je ischémia končatín a gangréna, zatiaľ čo u iných sa takéto komplikácie nerozvinú. Súčasné laboratórne diagnostické nástroje majú značné časové oneskorenie; teda pri klinickom podozrení na HIT by sa malo s liečbou začať okamžite. V tomto článku sa autori zameriavajú na rizikové faktory rozvoja HIT, klinickú prezentáciu, patofyziológiu, diagnostické princípy a liečbu.

Kľúčové slová: trombocytopenia, autoimunita, liečba, priame perorálne antikoagulanty.

Heparin induced thrombocytopenia and up to date options of treatment – review of literature

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a profoundly dangerous, potentially lethal, immunologically mediated adverse drug reaction to unfractionated heparin or, less commonly, to low-molecular weight heparin. Some patients with HIT develop serious thrombotic complications like limb ischemia and gangrene, while others may not develop such complications. Current laboratory diagnostic tools incur significant time delays before confirming HIT, therefore upon clinical suspicion, treatment of HIT should start immediately. In this review, the authors highlight heparin-induced thrombocytopenia's risk factors, clinical presentation, pathophysiology, diagnostic principles, and treatment.

Key words: thrombocytopenia, autoimmunity, treatment, direct oral anticoagulants.

Úvod

Heparín je dlhoročným osvedčeným antikoagulačným liekom. Napriek tomu, že znižuje mortalitu a morbiditu pri trombotických stavoch, jeho použitie je spojené aj so značnými problémami. Heparínom indukovaná trombocytopenia (HIT) je jedným z najbežnejších smrteľných nežiaducich účinkov liečby heparínmi (1). HIT je teda závažným protrombotickým stavom, ktorý sa vyskytuje pri nefrakcionovaných heparínoch (UFH), ale aj pri terapii heparínmi s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH). Spojený je s 50% rizikom

rozvoja trombózy. Miera úmrtnosti je približne 20 % a približne 10 % pacientov má závažné pridružené následky, ako je napr. amputácia (1–3).

Klasifikácia

Existujú 2 typy HIT. Typ 1 je neimunologického pôvodu. Je spôsobený priamym vplyvom heparínu na trombocyty, ktoré aktivuje. Prvé klinické príznaky je možné pozorovať do 2 dní od prvej expozície heparínom. Počet trombocytov sa normalizuje bez potreby

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Juraj Sokol, PhD., juraj.sokol@me.com

Klinika hematológia a transfúziológie JLF UK a UN, Kollárova 2, 036 59 Martin, Slovenská republika

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(8): e39–e46

Článek přijat redakcí: 16. 10. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 22. 3. 2020

ukončenia liečby heparínom. Typ 2 je imunitného pôvodu. Typicky sa vyskytuje do 4–10 dní od aplikácie heparínu. Pozoruje sa rozvoj protilátok. Zároveň sa významne zvyšuje riziko rozvoja trombotickej udalosti (1, 4, 5).

Incidencia, epidemiológia a rizikové faktory

Štúdie ukázali, že prevalencia HIT sa pohybuje v rozmedzí od 0,1 % do 5 % u pacientov, ktorí dostávajú heparín (6–9). Z týchto pacientov približne 25–50 % prekoná trombózu (10, 11). K parametrom, ktoré sú asociované z rozvojom HIT patrí:

- trvanie liečby heparínom,
- typ a podávaná dávka heparínu,
- indikácia terapie,
- pohlavie.

Trvanie liečby heparínom

Predĺžená expozícia heparínom (> 5 dní) je častým rizikovým faktorom rozvoja trombocytopenie, ako aj neskoršieho rozvoja HIT (12–14).

Typ a podávaná dávka heparínu

Podávanie UFH je spojené z 10-násobne vyšším rizikom rozvoja HIT v porovnaní s LMWH (15–19). Na druhej strane je fondaparinu, ktorého podávanie je spojené len zriedkavo s rozvojom HIT (20). Navyše aj pôvod heparínu je asociovaný s rizikom rozvoja HIT. UFH hovädzieho pôvodu je spojený s vyšším rizikom rozvoja HIT v porovnaní s UHF pôvodom z ošípaných (12, 21). Terapeutická antikoagulačná dávka je spájaná

s väčším rizikom rozvoja trombocytopenie a HIT. Avšak aj nízka dávka heparínu môže viesť k tvorbe protilátok spájaných s HIT.

Indikácia terapie

Chirurgickí pacienti (obzvlášť ortopedickí a kardiochirurgickí), ako aj pacienti po traume majú vyššie riziko rozvoja HIT (1–5 %) ako pacienti hospitalizovaní na interných oddeleniach (< 1 %) (22, 23).

Pohlavie

Ženy majú asi 2x vyššie riziko rozvoja HIT v porovnaní s mužmi (24, 25).

Patofyziológia: antigén, protilátky a mechanizmus trombózy

HIT je spôsobená protilátkami, ktoré rozpoznávajú komplex doštičkového faktora 4 (PF4) a heparínu (26).

Komplex PF4/heparín

PF4 je pozitívne nabitý proteín, ktorý je uskladnený v α -granulách trombocytov. Tento proteín je uvoľňovaný vo veľkých množstvách v mieste aktivácie trombocytov. Uvoľnení PF4 sa viaže na negatívne nabitú glykosaminoglykány (GAGs), ktoré sú súčasťou najbližšej endotelovej bunky. PF4 tak vytvára viazaný antitrombín a spôsobuje vznik lokálneho protrombotického prostredia. PF4 má voči heparínu vyššiu afinitu v porovnaní s inými GAGs (heparín > heparan sulfát > dermatán sulfát > chondroitín 6-sulfát > chondroitín 4-sulfát) (26).

Obr. 1. Zjednodušený patofyziologický model heparínom indukovanej trombocytopenie

Heparín je schopný aktivovať trombocyty priamo prostredníctvom väzby na integríny. V tomto prípade integríny slúžia ako receptory pre heparín. Najmä integrín β III. Táto interakcia zvyší adhézne vlastnosti trombocytov a zároveň dochádza ku uvoľneniu PF4. PF4 sa viaže na cirkulujúci heparín, ale aj na heparan sulfát, ktorý sa nachádza na endotelových bunkách. Vzniká teda komplex, ktorý spúšťa tvorbu protilátok prevažne typu IgG (9–11).

Protilátky

Dôležité si je hlavne uvedomiť, že ku tvorbe protilátok voči komplexu PF4/heparín dochádza oveľa častejšie ako ku klinickej manifestácii trombocytopenie alebo trombózy. Incidencia tvorby protilátok je pri podávaní UFH 8–17 % (27) a pri LMWH 2–8 % (28).

Voľné IgG protilátky sa špecificky viažu na doštičkový receptor Fc ($Fc\gamma$ IIA). To vedie ku doštičkovej aktivácii.

Mechanizmus trombózy

Hlavným bunkovým cieľom protilátok sú trombocyty, ktoré exprimujú vyššie spomenutý receptor $Fc\gamma$ IIA. Väzba protilátok na $Fc\gamma$ IIA receptor vyvolá aktiváciu trombocytov prostredníctvom intracelulárnej signalizácie cez tyrozínkinázu Syk a uvoľnenie prokoagulačných mikročastíc. Čím viac väzieb protilátok na $Fc\gamma$ IIA receptor existuje, tým je intenzívnejšia aktivácia trombocytov (26).

Protilátky naviazané na endotel sú rovnako schopné interagovať s $Fc\gamma$ IIA receptorom na trombocytoch. Dochádza tak ku agregácii trombocytov priamo na endotelových bunkách (26).

Zjednodušený model HIT je na Obr. 1 (6).

Klinická prezentácia

Hlavným klinickým prejavom HIT je trombocytopenia. Po expozícii heparínom počet trombocytov rýchlo klesá, niekedy o 50 a viac percent oproti východiskovej hodnote. Počet trombocytov teda klesne pod $150 \times 10^9/l$; medián počtu trombocytov u pacientov s HIT je $55 \times 10^9/l$ (29). Z hľadiska rýchlosti nástupu trombocytopenie rozlišujeme 3 vzory HIT, a to rýchly, typický a oneskorený. Skoro 60 % pacientov má typický nástup; počet trombocytov klesne do 5–10 dní od expozície heparínom. V 30 % je nástup rýchly, teda okamžite po expozícii heparínom (29, 30). Táto rýchla reakcia je výsledkom už predchádzajúcej expozície heparínom (< 100 dní od posledného podania). Prítomné sú teda už pre-existujúce protilátky (29). Ostatní pacienti vykazujú oneskorený nástup. V priemere sa HIT rozvinie do 9,2 dní. Avšak príznaky HIT sa môžu objaviť aj po 3 týždňoch od prvej expozície heparínom (6, 29).

Osobitnú pozornosť si vyžadujú pacienti, ktorí absolvovali chirurgický zákrok. Títo vykazujú bimodálny profil poklesu trombocytov. Prvý pokles trombocytov sa zvyčajne objaví do 5–6 dní od operácie (6, 29). Druhé zníženie počtu trombocytov je obvyčajne spojené s rozvojom HIT (31–36). Dôležité je si však uvedomiť, že ošetrojúci lekár musí vychádzať z pooperačného počtu trombocytov.

Pre HIT je teda typická trombocytopenia. Je preto paradoxné, že toto ochorenie je zároveň spojené s protrombotickou poruchou (6). Môže to viesť k devastujúcim arteriovým a venóznym trombó-

zam, vrátane pľúcnej embólie, mezenterálnej ischémie, ischémii končatín, akútneho infarktu a náhlej cievnej mozgovej príhody (6, 8, 37). Venózne príhody sú častejšie ako arteriové u pacientov s HIT. Výnimku tvoria pacienti s HIT po cievnych a kardiochirurgických zákrokoch. U týchto pacientov sa arteriové a venózne trombózy vyskytujú s rovnakou frekvenciou (38).

Obr. 2. Diagnostický algoritmus HIT

HIT – heparínom indukovaná trombocytopenia

(1) ak má pacient strednú pravdepodobnosť rozvoja HIT podľa 4T skórovacieho systému, nemá inú indikáciu na antikoagulačnú liečbu a podľa úsudku ošetrojúceho lekára má vysokú pravdepodobnosť krvácaných komplikácií – odporúča sa terapia skôr v profylaktických dávkach ako v terapeutických; ak má pacient strednú pravdepodobnosť rozvoja HIT podľa 4T skórovacieho systému a podľa úsudku ošetrojúceho lekára nemá vysoké riziko krvácaných komplikácií – odporúča sa podávanie terapeutických dávok neheparínu; v prípade vysokej pravdepodobnosti rozvoja HIT podľa 4T skórovacieho systému – odporúča sa podávanie terapeutických dávok neheparínu.

(2) u všetkých pacientov so strednou/vysokou pravdepodobnosťou rozvoja HIT podľa 4T skórovacieho systému a pozitívnym imunologickým testom, vrátane tých, ktorí dostávajú profylaktickú dávku neheparínu – odporúča sa zahájiť/pokračovať v terapeutickom dávkovaní neheparínu.

(3) v prípade nedostupnosti funkčného testu musí byť rozhodnuté len na základe 4T skórovacieho systému a výsledkov imunologického testu. Funkčný test nie je nevyhnutný u pacientov, u ktorých je vysoká pravdepodobnosť rozvoja HIT podľa 4T skórovacieho systému a tiež pri vysokej pozitívite imunologického testu.

(4) veľká časť pacientov s negatívnym výsledkom funkčného testu nemá HIT. Výsledok je však závislý od typu použitého funkčného testu a od skúseností laboratória; falošne negatívne výsledky sú teda možné. Preto sa u niektorých pacientov s negatívnym funkčným testom môže zvážiť diagnóza HIT, najmä ak má pacient vysokú pravdepodobnosť HIT podľa 4T skórovacieho systému alebo pri silne pozitívnom imunologickom teste.

Tab. 1. Post-CPB skórovací systém

Premenná	Klinický scenár	Body
počet trombocytov	Prípado A (počet trombocytov sa obnovuje po CPB a až následne začne klesať > 4 dni po CPB)	2
	Prípado B (trombocytopenia sa objaví ihneď po CPB a perzistuje viac ako 4 dni bez známk regenerácie)	1
čas od CPB po podozrenie na HIT	≥ 5 dní	2
	< 5 dní	0
čas trvania CPB	≤ 118 min	1
	> 118 min	0
Celkové skóre: ≥ 2 body = vysoká pravdepodobnosť HIT; < 2 body = nízka pravdepodobnosť HIT		
HIT – heparínom indukovaná trombocytopenia, CPB – kardiopulmonálny bypass		

Klinické skórovacie systémy

Nakoľko diagnostika HIT je časovo veľmi náročná boli vypracované skórovacie systémy na predpovedanie pravdepodobnosti prítomnosti HIT. K týmto skórovacím systémom patrí:

- HIT Expert Probability Score (HEP), ktorý bol vypracovaný Cukerom (31),
- post-CPB skórovací systém vypracovaný Lillo-Le Louëtom (34),
- 4 T skórovací systém vypracovaný Warkentinom (39, 40).

HEP systém bol vypracovaný na základe odporúčania 26 expertov. Má vysokú senzitivitu (100 %) a špecifitu (60 %). Problémom je, že premenné požadované týmto systémom nemusia byť vždy ľahko dostupné. Druhý skórovací systém bol vypracovaný pre pacientov po kardiopulmonálnom bypasse (CPB), pozri Tab. 1.

Široko používaným skórovacím systémom je, tzv. 4 T klinický systém, pozri Tab. 2. 4 T skórovací systém má vysokú negatívnu prediktívnu schopnosť. Je preto preferovanou metódou vylúčenia diagnózy HIT. Pozitívna prediktívna schopnosť je veľmi variabilná (10–20 % pre strednú pravdepodobnosť rozvoja HIT a 40–60 % pre vysokú pravdepodobnosť rozvoja HIT). Preto v prípade strednej a vysokej pravdepodobnosti by mali pacienti absolvovať laboratorné vyšetrenia (6).

Zároveň si treba pamätať, že pri podozrení na HIT je pravdepodobnosť tejto diagnózy po použití UFH väčšia ako LMWH (až 10x), viac po intravenóznom ako subkutánnom podaní, pri dlhšom trvaní heparinoterapie, viac u chirurgických ako ostatných pacientov (najmä kardiochirurgia a ortopédia), skôr u žien ako u mužov (41).

Laboratórna diagnostika

Laboratorné testy je potrebné vykonať v prípade podozrenia na HIT. V súčasnosti máme k dispozícii 2 triedy testov, a to imunologické (antigénne) a funkčné (doštičková aktivácia). Vo všeobecnosti sa dá povedať, že tieto testy identifikujú rôzne kroky v patofyziologickom rozvoji HIT. Imunologické testy detegujú iniciálnu imunitnú odpoveď. Funkčné testy sa zameriavajú na detekciu aktivácie trombocytov (6).

Imunologické testy

Sú založené na princípe ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) alebo na aglutinácii gélových častíc PaGIA (particle gel assay). Používané sú tiež testy s bočným tokom LFIA (lateral flow immunoassays), chemiluminiscenčné testy a testy latexovej aglutinácie LAA (latex agglutination assays) (41, 42). Potenciálnou nevýhodou týchto testov môže byť detekcia prítomnosti klinicky nevýznamných protilátok (neaktivujú krvné doštičky). Preto ďalším krokom v diagnostike HIT je realizácia funkčných testov (1).

Funkčné testy

K štandardným funkčným testom patrí:

- agregácia trombocytov indukovaná heparínom (heparin induced platelet activation assays – HIPA),
- test uvoľňovania sérotonínu z trombocytov (serotonin release assays – SRA),
- test za použitia prietokovej cytometrie, HIT Alert®.

Test HIPA je rýchly (2–3 hod), jednoduchý a lacný, ale je menej senzitívny ako SRA (len 30–50 %). SRA predstavuje zlatý štandard pre laboratorné potvrdenie diagnózy, je však dostupný len v centrách zaoberajúcich sa výskumom HIT. Princíp testu je veľmi jednoduchý. Sérum pacienta sa inkubuje s darcovskými trombocytmi, ktoré obsahujú radioaktívny ¹⁴C. Inkubácia prebieha pri rôznych koncentráciách heparínu. Protilátky prítomné v sére pacienta sa viažu a aktivujú darcovské trombocyty. Následne dochádza k uvoľneniu rádioaktívne značeného serotonínu z granúl trombocytov. Očakáva sa, že pozitívny SRA test uvoľní > 20 % ¹⁴C-serotonínu, v prípade zmiešania patientskeho séra a nízkej dávky heparínu. Navyše testom sa musí preukázať závislosť uvoľňovania ¹⁴C-serotonínu od dávky heparínu. Jeho senzitivita je 90–98 %, špecifita 95 % (3). Na Slovensku je z funkčných testov dostupný test s použitím prietokovej cytometrie, tzv. „HIT Alert“ (Klinika hematológie a transfuziológie v Martine) (1,41,43).

Diagnostický algoritmus HIT je znázornený na Obr. 2 (44).

Liečba

V prípade, že 4 T skórovací systém preukáže strednú alebo vysokú pravdepodobnosť HIT, musíme okamžite ukončiť liečbu heparínom a odstrániť katétre preplachnuté heparínom. Zároveň je potrebné zahájiť neheparínovú antikoagulačnú terapiu v rámci prevencie rozvoja trombózy.

Všetky liečebné možnosti sú zhrnuté v Tab. 3 (44).

Existujú dve skupiny neheparínových antikoagulantov: priame inhibítory trombínu a nepriame inhibítory F Xa. K priamym inhibítorm trombínu patrí argatroban a bivalirudín. Podávajú sa intravenóznou infúziou, vyžadujú monitorovanie APTT, nie sú registrované v Slovenskej republike. K nepriamym inhibítorm F Xa patrí danaparoid a fondaparinux. Danaparoid nie je registrovaný v SR. V našich podmienkach je teda dostupný len fondaparinux. Podáva sa subkutánne raz denne, dávka sa upravuje podľa hmotnosti (< 50 kg = 5 mg; 50–100 kg = 7,5 mg; > 100 kg = 10 mg). Hoci nie je schválený na liečbu HIT, je široko používaný, nevyžaduje monitorovanie. Štúdie potvrdzujú, že je rovnako účinný ako lieky schválené na liečbu HIT (41, 45–47). Je kontraindikovaný pri

Tab. 2. 4T skórovací systém

Klinický príznak	Skóre		
	2 body	1 bod	0 bodov
trombocytopenia	maximálny pokles o 20–100 × 10 ⁹ /l alebo > 50% pokles z pôvodnej hodnoty	maximálny pokles o 10–19 × 10 ⁹ /l alebo 30–50% pokles z pôvodnej hodnoty	maximálny pokles < 10 × 10 ⁹ /l alebo < 30 % pokles z pôvodnej hodnoty
čas rozvoja trombocytopenie (timing)	5.–10. deň alebo ≤ 1 deň v prípade nedávnej expozície heparínom	> 10. deň alebo nejasné načasovanie	≤ 1. deň (neexistuje dôkaz o nedávnej expozícii heparínom)
trombóza/iné	dokázaná trombóza, kožná nekróza alebo akútna systémová reakcia po intravenózne aplikácii bolusu heparínu	progredujúca, rekurentná alebo klinicky nemá trombóza, erytematózne kožné lézie	neprítomná
iná príčina (other)	Bez zjavnej inej príčiny	možná	istá
Celkové skóre: 6–8 bodov = vysoko pravdepodobná HIT; 4–5 bodov = stredná pravdepodobnosť HIT; 0–3 body = nízka pravdepodobnosť HIT			
HIT – heparínom indukovaná trombocytopenia			

Tab. 3. Liečebné možnosti pri HIT

Liečivo	Dávkovanie	Laboratórny monitoring
Argatrobán	Bolus: nie je potrebný Kontinuálna infúzia: normálne orgánové funkcie → 2 µg/kg/min pečeňové poškodenie → 0,5-1,2 µg/kg/min srdcové zlyhávanie, anasarka, stav po kardiokirurgickom zákroku → 0,5-1,2 µg/kg/min	hodnota APTT = 1,5-3-násobok normálnej hodnoty
Bivalirudín	Bolus: nie je potrebný Kontinuálna infúzia: Normálne orgánové funkcie → 0,15 mg/kg/hod Renálne alebo pečeneňové poškodenie → potrebná je redukcia dávky	hodnota APTT = 1,5-2,5-násobok normálnej hodnoty
Danaparoid	Bolus: < 60 kg → 1 500 jednotiek 60–75 kg → 2 250 jednotiek 75–90 kg → 3 000 jednotiek > 90 kg → 3 750 jednotiek Následne intravenózna infúzia: 400 jednotiek/hod počas 2 hod, ďalej 300 jednotiek/hod počas 2 hod Udržiavacia infúzia: normálne renálne funkcie → 200 jednotiek/hod renálna dysfunkcia → 150 jednotiek/hod	anti-Xa aktivita korigovaná pre danaparoid 0,5–0,8 jednotiek/ml
Fondaparinux¹	< 50 kg → 5 mg denne 50–100 kg → 7,5 mg denne > 100 kg → 10 mg denne	nie je potrebný
Apixaban¹	HIT s trombózou: 10 mg 2-krát denne počas 1. týždňa, následne 5 mg 2-krát denne HIT bez trombózy: 5 mg 2-krát denne do normalizácie počtu trombocytov	nie je potrebný
Dabigatran¹	HIT s trombózou: 150 mg 2-krát denne po → 5 dňovej liečbe parenterálnym neheparínom HIT bez trombózy: 150 mg 2-krát denne po normalizácii počtu trombocytov	nie je potrebný
Rivaroxaban¹	HIT s trombózou: 15 mg 2-krát denne počas troch týždňov, následne 20 mg denne HIT bez trombózy: 15 mg 2-krát denne po normalizáciu počtu trombocytov	nie je potrebný

HIT – heparínom indukovaná trombocytopenia

¹ neexistuje dostatok údajov pre terapiu HIT; dávkovanie vychádza zo štúdií liečby tromboembolizmu; potrebné sú klinické štúdie zamerané na HIT

závažnom renálnom poškodení. Možno ho použiť aj u tehotných, neprechádza placentou (41).

Liečba priamymi perorálnymi antikoagulanciami (DOAK) je atraktívnou liečebnou možnosťou liečby HIT z viacerých príčin (48, 49). Po prvé, neexistuje tu potenciálna imunologická interakcia medzi DOAK-mi a protilátkami, ktoré sú produkované pri HIT (50, 51). Po druhé, DOAK majú rýchly nástup účinku a nespôsobujú redukciiu aktivity proteínu C. Znamená to, že liečba DOAK-mi je veľmi užitočná hlavne v akútnej fáze HIT (52). Po tretie, liečba DOAK-mi

by mala byť po obnove počtu trombocytou účinnou terapiou aj pri potrebe dlhodobej antikoagulačnej liečby. Z toho vyplýva, že odpadá nutnosť prechodu na vitamín K dependentného antagonistu (VKA) (53). V súčasnosti existuje len jedna prospektívna štúdia, do ktorej boli zaradení pacienti so sérologicky verifikovanou HIT. Ako antikoagulačný liek bol podávaný rivaroxaban (54). Táto štúdia bola však predčasne ukončená pre pomalý nábor pacientov. Avšak v roku 2017 boli publikované postštúdiové výsledky, do ktorých bolo zaradených väčšie množstvo pacientov. Pacienti s HIT boli

Tab. 4. Prehľad publikovaných kazuistík o HIT liečenej DOAK-mi (54, 56–65)

Prvý autor	Kunk P.	Ng H.J.	Linkis L.A.	Mirdama-di A.	Hantson P.	Sarto-ri M.	Larsen P.B.	Sharifi M.	Abou-chakra L.	Kopolo-vic I.
Počet pacientov	11	3	12	1	1	1	1	22	1	1
Priemerný vek	N/A	58	N/A	67	36	68	72	72	53	67
Počet mužov	N/A	2	N/A	0	1	1	0	15	1	1
Použitý DOAK										
rivaroxaban	2	3	12	0	1	1	0	11	1	1
edoxaban	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
dabigatran	0	0	0	1	0	0	0	6	0	0
apixaban	9	0	0	0	0	0	1	5	0	0
DOAK podavaný až po non-heparínovej liečbe	11	0	6	0	1	1	0	22	0	1
DOAK ako primárna liečba	0	3	6	1	0	0	1	0	1	0
Mortalita										
Mortalita súvisiaca s HIT alebo krvácaním	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Iná príčina úmrtia	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0
Charakteristika liečby										
Trvanie antikoagulačie	1–18 mesiacov	2,5–15 mesiacov	30 dní	10 dní	> 21 dní	3 mesiace	3,5 mesiaca	3–6 mesiacov	neuveďené	neuveďené
Obnova počtu trombocytov	neuveďené	5–18 dní	priemerne 9 dní	„niekoľko“ dní	12 dní	6 dní	10 dní	neuveďené	neuveďené	neuveďené

DOAK – priame perorálne antikoagulanty, HIT – heparínom indukovaná trombocytopénia, N/A – nedá sa aplikovať

Tab. 5. Rozdelenie trombocytopénie z hľadiska etiopatogenézy

Neimunologicky podmienené	Imunologicky podmienené	Hereditárne
Pseudotrombocytopénia Aplastická anémia Hemolyticko-uremický syndróm Tromboticko-trombocytopénická purpura Cyklické trombocytopénie Trombocytopénie sprevádzajúce: ■ abúzus alkoholu ■ aplikáciu niektorých liekov ■ extrakorporálnu cirkuláciu ■ hemolýzu ■ hemorágiu ■ hypotermiu ■ infekciu ■ infiltráciu kostnej drene nádorovými bunkami ■ myelosupresiu ■ paroxysmálnu nočnú hemoglobinúriu ■ ťažký nedostatok sérového železa ■ splenomegáliu ■ konzumpčné koagulopatie ■ karenciu vitamínov	ITP Evansov syndróm Izoimúnná neonatálna trombocytopénia Potransfúzna purpura Medikamentózne indukovaná trombocytopénia Heparínom indukovaná trombocytopénia Imúnná trombocytopénia pri ■ autoimúnných ■ lymfoproliferatívnych ochoreniach ■ infekciách ■ „graft versus host disease“	Fanconiho syndróm Amegakaryocytová trombocytopénia Wiskottov-Aldrichov syndróm Mayova-Hegglinova anomália Bernard-Soulierov syndróm Von Willebrandov syndróm

ITP – imúnná trombocytopénia

zaradení do 2 skupín. Skupinu A tvorili pacienti ($n = 25$) s HIT, ktorí dostávali rivaroxaban v čase stanovenia diagnózy (primárna liečba). Skupinu B tvorili pacienti ($n = 21$) s HIT, ktorí dostávali rivaroxaban až po predchádzajúcej terapii non-DOAK/non-heparínovým antikoagulačným liekom. Trombóza sa vyskytla u 1 zo 46 pacientov (2,2 %; 95% CI 0,4–11,3 %). Išlo o pacienta zo skupiny A. Veľké krvácanie nebolo počas štúdie pozorované (55). V Tab. 4 je zoznam publikovaných kazuistík pacientov s HIT, ktorí boli liečení DOAK-mi (54, 56–65). Celkovo ide o 54 pacientov (priemerný vek 68,4 rokov; 68 % muži), pričom 94 % z nich malo laboratórne potvrdenú HIT.

Najčastejšie používaný DOAK-om bol rivaroxaban (59 %), ďalej nasleduje apixaban (28 %) a dabigatran (13 %). Celkovo 78 % pacientov dostávalo v čase stanovenia diagnózy HIT non-heparínový liek, a to argatroban, bivalrudín alebo fondaparinux. 22 % pacientov dostávalo v čase stanovenia diagnózy hneď DOAK. Z celkového počtu pacientov ($n = 54$) sa pozorovala progresia trombózy v čase podávania DOAK len u jedného pacienta (trombóza asociovaná s centrálnym venóznym katétrom). Klinicky významné krvácanie bolo hlásené u 3 pacientov. Nebolo hlásené žiadne úmrtie v dôsledku krvácajúcich komplikácií.

Diferenciálna diagnostika trombocytopenie

Nepravá trombocytopenia

Pseudotrombocytopenia – agregácia trombocytov in vitro vo vzorke krvi odobratej do EDTA. Je spôsobená väzbou prirodzenej protilátky (aglutinínu) na epitop integrínu GPIIb/IIIa, exponovaného v prítomnosti EDTA, ktorá z integrínu odstraňuje ióny vápnika. Protilátka sa na druhej strane nešpecificky viaže na FcγRIII receptor trombocytov. V tomto prípade je potrebné zopakovať odber krvi do iného antikoagulačného roztoku, napr. citrátu (66).

Hemodilúcia – zvýšenie objemu plazmy pri normálnom objeme cirkulujúcich trombocytov (napr. pri hyperhydratácii, hyperproteinémii, retencii tekutín a pod.). Vzniká aj po veľkom krvácaní s masívnou náhradou objemu krvnými derivátmi neobsahujúcimi trombocyty (trauma, operácia). Naopak, hemokoncentrácia pri dehydratácii, hypoproteinémii a pri forsírovanej diuréze môže prítomnú trombocytopeniu maskovať (66).

Výrazná splenomegália – niektoré trombocytopenie pri splenomegálii sú vlastne tiež nepravými (zvýšený lienálny pool trombocytov a hemodilúcia) (66).

Mikroangiopatické hemolytické anémie

Inou skupinou ochorení, kde sa môže vyskytovať trombocytopenia pri súčasne fyziologických hodnotách ostatných parametrov hemogramu, sú mikroangiopatické hemolytické anémie (TTP a HUS). Typickým nálezom je prítomnosť schistocytov v nátere periférnej krvi (66).

Vrodená trombocytopenia

V prípade izolovanej trombocytopenie pri normálnych ostatných parametroch hemogramu je nutné vylúčiť aj vrodenú trombocytopeniu (66).

LITERATÚRA

- Fathi M. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Identification and treatment pathways. *Glob Cardiol Sci Pract* 2018; 2: 1–13.
- Arnold DM, Kelton JG. Heparin induced thrombocytopenia: an iceberg rising. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 988–990.
- Warkentin TE, Sheppard J-AI, Heels-Ansell D, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in medical surgical critical illness. *Chest* 2013; 144: 848–858.
- Kanaan AO, Al-Homsi AS. Heparin-induced thrombocytopenia: Pathophysiology, diagnosis, and review of pharmacotherapy. *J Pharm Pract* 2009; 22: 149–157.
- Greinacher A, Levy JH. HIT happens: diagnosing and evaluating the patient with heparin-induced thrombocytopenia. *Anesth Analg* 2008; 107: 356–358.
- Salter BS, Weiner MM, Trinh MA, et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Comprehensive Clinical Review. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2519–2532.
- Battistelli S, Genovese A, Gori T. Heparin-induced thrombocytopenia in surgical patients. *Am J Surg* 2010; 199: 43–51.
- Lovecchio F. Heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Toxicol (Phila)* 2014; 52: 579–583.
- Sachais BS, Rux AH, Cines DB, et al. Rational design and characterization of platelet factor 4 antagonists for the study of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2012; 119: 5955–5962.
- Szokol JW. Heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 14: 73–74.
- Walenga JM, Jeske WP, Messmore HL. Mechanisms of venous and arterial thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis* 2000; 10: (Suppl. 1):13–20.
- Cuker A, Cines DB. How I treat heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2012; 119: 2209–2218.
- Crespo EM, Oliveira GBF, Honeycutt EF, et al. for the CATCH Registry Investigators. Evaluation and management of thrombocytopenia and suspected heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized patients: the Complications After Thrombocytopenia Caused by Heparin (CATCH) registry. *Am Heart J* 2009; 157: 651–657.
- Kato S, Takahashi K, Ayabe K, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: analysis of risk factors in medical inpatients. *Br J Haematol* 2011; 154: 373–377.

Sekundárna trombocytopenia

Ochorenia krvotvorného systému – aplastická anémia, deficitné anémie (vitamín B12, kyselina listová, železo), dyserytropoetické anémie, myelodysplastický syndróm (MDS), hemolytické anémie, leukémie, myeloproliferatívne ochorenia, lymfómy a myelómy, infiltrácia kostnej drene nádorovým procesom (66).

Poškodenie fyzikálne, chemické, radiačné (66).

Ochorenia sleziny – kongestívne, infekčné, neoplázie (66).

Rôzne príčiny

Diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIK), urémie, aloimunitárna, alergická a iné.

V tab. 5 sa nachádza prehľadné rozdelenie trombocytopenií z hľadiska etiopatogenézy (66).

Záver

HIT je zriedkavou, ale závažnou komplikáciou liečby heparínom. Z dôvodu vysokej morbidita a mortality je dôležité na túto komplikáciu myslieť. Trombocytopenia môže teda predstavovať včasné varovanie, ktoré si vyžaduje ďalšie sledovanie od lekára. Zvýšená obozretnosť môže diagnózu potvrdiť už v skorej fáze. Následne začatá alternatívna antikoagulačná terapia vedie k zníženiu morbidita a mortality na toto ochorenie (67–69).

*Táto práca bola podporená grantami VEGA 1/0187/17
a APVV-17-0054.*

- 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: 2710–2715.
- Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. *Annu Rev Med* 2010; 61: 77–90.
- Visentin GP, Malik M, Cyganiak KA, et al. Patients treated with unfractionated heparin during open heart surgery are at high risk to form antibodies reactive with heparin: platelet factor 4 complexes. *J Lab Clin Med* 1996; 128: 376–383.
- Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, et al. for the BELZONI Investigators Group. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2005; 106: 3049–3054.
- Warkentin TE. Fondaparinux: does it cause HIT? Can it treat HIT? *Expert Rev Hematol* 2010; 3: 567–581.
- Francis JL, Palmer GJ III, Moroosse R, et al. Comparison of bovine and porcine heparin in heparin antibody formation after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 17–22.
- Selleng K, Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Crit Care Med* 2007; 35: 1165–1176.
- Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *Crit Care Clin* 2011; 27: 805–823.
- Warkentin TE, Sheppard JA, Horwood P, et al. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2000; 96: 1703–1708.
- Warkentin TE, Sheppard JAI, Sigouin CS, et al. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2006; 108: 2937–2941.
- Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2017; 129: 2864–2872.
- Amiral J, Peynaud-Debayle E, Wolf M, et al. Generation of antibodies to heparin-PF4 complexes without thrombocytopenia in patients treated with unfractionated or low-molecular-weight heparin. *Am J Hematol* 1996; 52: 90–95.
- Warkentin TE, Sheppard JA, Horwood P, et al. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2000; 96: 1703–1708.
- Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1286–1292.

30. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 2121–2131.
31. Cuker A, Arepally G, Crowther MA, 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: 2642–2650.
32. Pouplard C, May MA, Regina S, et al. Changes in platelet count after cardiac surgery can effectively predict the development of pathogenic heparin-dependent antibodies. *Br J Haematol* 2005; 128: 837–841.
33. Nuttall GA, Oliver Jr. WC, Santrach PJ, et al. Patients with a history of type II heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis requiring cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective observational case series. *Anesth Analg* 2003; 96: 344–350.
34. Lillo-Le Louët A, Boutouyrie P, Alhenc-Gelas M, et al. Diagnostic score for heparin-induced thrombocytopenia after cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1882–1888.
35. Shantsila E, Lip GYH, Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. A contemporary clinical approach to diagnosis and management. *Chest* 2009; 135: 1651–1664.
36. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330–1335.
37. Ahmed I, Majeed A, Powell R. Heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. *Postgrad Med J* 2007; 83: 575–582.
38. Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2006; 355: 809–817.
39. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, et al. Evaluation of pretest clinical score (4T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 759–765.
40. Warkentin TE, Roberts RS, Hirsh J, et al. An improved definition of immune heparin-induced thrombocytopenia in postoperative orthopedic patients. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2518–2524.
41. Lazúr J. Heparínom indukovaná trombocytopenia. *Interná med* 2019; 19: 51–54.
42. Kubisz P, Hollý P, Staško J. Heparínom indukovaná trombocytopenia. In: Štvrtinová V et al. *Venózný tromboembolizmus*. Bratislava: SAP, 2018, 388 s.
43. Brieger DB, Mak KH, Kottke-Marchant K, et al. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1449–1459.
44. 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: 3360–3392.
45. He Y, He H, Liu D, et al. Fondaparinux in a critically ill patient with heparin-induced thrombocytopenia. *Medicine* 2018; 97: 37.
46. Linkins LA, Hu G, Warkentin TE. Systematic review of fondaparinux for heparin-induced thrombocytopenia: When there are no randomized controlled trials. *Res Pract Thromb Haemost* 2018; 2: 678–683.
47. Al-Eidan FAS, Alrawkan S, Alshammary H, et al. Comparison of argatroban and fondaparinux for the management of patients with isolated heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Hematol* 2018; 47: 12.
48. Skelley JW, Kyle JA, Roberts RA. Novel oral anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 42: 172–178.
49. Sokol J, Nehaj F, Mokán M, et al. Nové perorálne antikoagulantia. *Martin: Osveta*. 2018. s. 266.
50. Walenga JM, Prechel M, Jeske WP, et al. Rivaroxaban – an oral, direct Factor Xa inhibitor – has potential for the management of patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2008; 143: 92–99.
51. Walenga JM, Prechel M, Hoppensteadt D, et al. Apixaban as an alternate oral anticoagulant for the management of patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013; 19: 482–487.
52. Linkins LA, Warkentin TE, Pai M, et al. Design of the rivaroxaban for heparin-induced thrombocytopenia study. *J Thromb Thrombolysis* 2014; 38: 485–492.
53. Aljabri A, Huckleberry Y, Karnes JH, et al. Cost-effectiveness of anticoagulants for suspected heparin-induced thrombocytopenia in the United States. *Blood* 2016; 128: 3043–3051.
54. Linkins LA, Warkentin TE, Pai M, et al. Abstract number 3468 Rivaroxaban for Treatment of Suspected or Confirmed Heparin-Induced Thrombocytopenia Study. American Society of Hematology 57th annual meeting Orlando FL, 2016.
55. Warkentin TE, Pai M, Linkins LA. Direct oral anticoagulants for treatment of HIT: update of Hamilton experience and literature review. *Blood* 2017; 130: 1104–1113.
56. Shatzel JJ, Crapster-Pregont M, Deloughery TG. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. A systematic review of 54 reported cases. *Thromb Haemost* 2016; 116: 397–400.
57. Kunk P, Macik BG, Brown J. Abstract number 3547 Non-Warfarin Oral Anticoagulants in Heparin-Induced Thrombocytopenia. American Society of Hematology 57th annual meeting Orlando FL, 2015.
58. Ng HJ, Than H, Teo EC. First experiences with the use of rivaroxaban in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2015; 135: 205–207.
59. Mirdamadi A. Dabigatran, a direct thrombin inhibitor, can be a life-saving treatment in heparin-induced thrombocytopenia. *ARYA Atheroscler* 2013; 9: 112–114.
60. Hantson P, Lambert C, Hermans C. Rivaroxaban for arterial thrombosis related to heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015; 26: 205–206.
61. Sartori M, Favaretto E, Cini M, et al. Rivaroxaban in the Treatment of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis* 2015; 40: 392–394.
62. Larsen PB, Jørgensen M, Friis-Hansen L, et al. Apixaban used for the management of heparin-induced thrombocytopenia in a 72-year-old woman with lung cancer. *Clin Case Rep* 2015; 3: 987–989.
63. Sharifi M, Bay C, Vajo Z, et al. New oral anticoagulants in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2015; 135: 607–609.
64. Abouchakra L, Khabbaz Z, Abouassi S, et al. Rivaroxaban for treatment of heparin-induced thrombocytopenia after cardiac surgery: A case report. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 150: e19–e20.
65. Kopolovic I, Warkentin TE. Progressive thrombocytopenia after cardiac surgery in a 67-year-old man. *CMAJ* 2014; 186: 929–933.
66. Sninská Z, Chudej J, Guman T, et al. Primárna imúnna trombocytopenia: princípy klasifikácie, diagnostiky a liečby. Bratislava: GlaxoSmithKline Slovensko, 2014, 57 s.
67. Majdák P, Kubík Jr. J, Harmátová L. Prípad vlajúceho infikovaného trombu v jugularis interna, septických pneumónií a heparínom indukovanej trombocytopenie. *Vnitř Lék* 2011; 57: 117–121.
68. Sárník S, Hofírek I. Opakovaná lokálna trombolýza u poranení a trombózy axilárnej a podklíčkové žily. *Vnitř Lék* 2009; 55: 1102–1104.
69. Dulíček P, Chrobák L. Trombocytopenie indukovaná heparínom.