

# Heparinem indukovaná trombocytopenie

## Heparin induced thrombocytopenia

Novotný J., Penka M.

Oddělení klinické hematologie, FN Brno

**SOUHRN:** Heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT) představuje velmi závažnou komplikaci léčby hepariny se zvýšenou morbiditou a/nebo mortalitou. HIT je způsobena tvorbou protilátek proti makromolekulárním komplexům heparin/destičkový faktor 4 s rezultující aktivací trombocytů, monocytů, endotelu i neutrofilů, vedoucí ke zvýšené generaci trombinu s následným hyperkoagulačním stavem. Je zde nutno vysadit terapii hepariny a většinou zavést léčbu alternativními neheparinovými antitrombotiky. Diagnóza spočívá v klinické rozvaze za pomoci tzv. 4T skóre a v aplikaci imunologických a funkčních testů. Imunologické testy v případě negativity s velkou jistotou vylučují HIT (výrazná negativní výpovědní hodnota), v případě positivity je nutno diagnózu potvrdit funkčními testy. Novinkou v terapii HIT je možnost zavést léčbu přímými perorálními antikoagulanty.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** heparinem indukovaná trombocytopenie – trombóza – neheparinová antitrombotika – přímá perorální antikoagulancia – DOACs

**SUMMARY:** Heparin induced thrombocytopenia (HIT) represents a very serious complication of heparin therapy associated with high morbidity and/or mortality. HIT is caused by generation of antibodies against macromolecular complexes of heparin/platelet factor 4 resulting in activation of platelets, monocytes, endothelium and neutrophils with subsequent high thrombin generation and induction of a hypercoagulable state. Therapy with heparins must be interrupted and alternative non-heparin antithrombotics must be introduced. The diagnosis of HIT is based on clinical findings namely the so called 4T score and laboratory tests. Immunological tests have a high negative predictive value in excluding HIT. In positive cases, the diagnosis must be confirmed by functional tests. Novel developments in the therapy of HIT include the introduction of the new direct oral anticoagulants.

**KEY WORDS:** heparin induced thrombocytopenia – thrombosis – non-heparin anticoagulants – direct oral anticoagulants – DOACs

### ÚVOD

Heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT) přichází v klinice ve dvou formách označovaných jako HIT I a HIT II.

U HIT I jde o přímý proagregační efekt heparinů, nejvýrazněji patrný u vysokomolekulárních frakcí. Trombocytopenie u HIT I je mírná, destičky neklesají pod  $100 \times 10^9/l$ , je patrná od prvního dne podávání heparinů (zvláště nefrakcionovaných – dále UFH), spontánně se upravuje přes pokračující aplikaci heparinů a není spojena s hyperkoagulací. Syndrom HIT I lze detekovat až u 30 % pacientů léčených UFH [1].

HIT II. typu (dále HIT) se vyskytuje u cca 0,5–5 % pacientů léčených hepariny a vzniká jako imunologická reakce proti makromolekulárním komplexům heparin/destičkový faktor 4 (H/PF4),

u nesenzibilizovaných nemocných lze HIT detekovat zpravidla od 5. dne nasazení léčby hepariny [2]. Destičky klesají většinou pod  $100 \times 10^9/l$  a/nebo o 30–50 % výchozí hodnoty. U senzibilizovaných nemocných s přítomností protilátek proti H/PF4 se HIT manifestuje od 1. dne aplikace heparinu, stačí i proplachy kanyly heparinem, dokonce i heparinem potažené kanyly [3]. Klinická a laboratorní charakteristika HIT I a HIT II je uvedena v tab. 1.

U řady nemocných detekujeme HIT protilátky bez další klinické konsekvence nebo je přítomna pouze trombocytopenie, avšak u 30–60 % pacientů je přítomen hyperkoagulační stav s možností vzniku trombózy kdekoli v arteriálním či venózním řečišti – hovoříme o HIT asociované s trombózou (HITT) [3]. Nej-

častější je venózní tromboembolie následovaná periferními arteriálními ischemiemi, které mohou vyústit ve ztráty končetin. Méně často lze u nemocných s HIT pozorovat venózní cerebrovaskulární trombózu, venózní nekrózu akrálních částí končetin (často v kombinaci s léčbou kumariny), apoplexii nadledvin či syndrom diseminované intravaskulární koagulopatie (DIC; až u 5–10 % nemocných). Vzácně vidíme heparinové nekrózy v místě aplikace heparinu, někdy i na místech vzdálených od lokalizace vpichu heparinu [3].

**Etiopatogeneze hyperkoagulačního stavu** syndromu HIT je komplexní a není do všech podrobností známa [4]. Klinický význam mají hlavně IgG protilátky proti komplexům H/PF4. Vzácně lze prokázat protilátky proti komplexům

Tab. 1. Klinická a laboratorní charakteristika HIT.

	HIT I	HIT II
Pokles destiček při terapii heparinem	od 1. dne léčby, spontánně se upravuje i při dále zavedené léčbě heparinem	zpravidla mezi 5. a 12. dnem terapie, progreduje při pokračování terapie heparinem u senzibilizovaných od 1. dne pozdní – do 14 dní po vysazení léčby heparinem
Trombotické komplikace	nejsou přítomny	asi u 30–50 % nemocných patrné trombotické komplikace ve venózní, arteriální nebo mikrocirkulační oblasti (HITT) – zhoršení stávajících trombóz, vývoj nových trombóz, obraz rezistence na heparin, mortalita 20–30 %
Hloubka poklesu počtu destiček	jen mírný pokles (trombocyty nad $100 \times 10^9/l$ , pokles o méně jak 30 %)	výrazný pokles (trombocyty pod $100 \times 10^9/l$ a/nebo pokles o více jak 30–50 %)
Serologické a funkční testy na HIT	negativní	pozitivní (nemusí být pozitivita ve všech provedených testech) negativní testy HIT s absolutní jistotou nevylučují, nejlépe vyšetřovat 2 a více testy
Terapii heparinem nutno okamžitě přerušit	ne	ano
Alternativní antitrombotická léčba nutná	ne	ano (i u pacientů bez patrných trombotických komplikací – non HITT, jelikož HIT II je akutní hyperkoagulační stav s vysokou frekvencí trombóz i po stanovení diagnózy a vysazení heparinů)
Krvácivé projevy	ne (při správně nadávkované léčbě)	vzácně – u predisponovaných nemocných s výrazným poklesem počtu destiček
Transfuze trombocytů	ne	jsou kontraindikovány, pouze z vitální indikace možno podat

HIT – heparinem indukovaná trombocytopenie, HITT – HIT asociovaná s trombózou

heparinu s jinými makromolekulami – uvádí se např. IL8, beta-trombomodulin, neutrophil-activating peptide 2 (NAP2). Patofyziologický význam protilátek proti komplexům heparinu s jinými makromolekulami je nejasný [5].

Trombocyty jsou aktivovány vazbou komplexů IgG/H/PF4 na jejich Fcγ<sub>2a</sub> receptory, navíc jsou aktivovány i endotelie, monocytů a neutrofilů. Důsledkem aktivace těchto buněčných populací je zvýšená generace trombinu s rezultujícím hyperkoagulačním stavem. Velký význam v etiopatogenezi hyperkoagulace HIT spočívá i v generaci neutrofilní extracelulární pasti, tzv. NETózy (neutrophil extracellular traps) [6]. Monocyty i endotelie exprimují na svém povrchu tkáňový faktor (TF) [7].

Generace HIT protilátek vykazuje jisté zvláštnosti – chybí zde anamnestická reakce u nemocných, u nichž došlo k sérokonverzi přítomnosti HIT protilátek, k níž dochází po cca 40–100 dnech od prezentace HIT (negativní serologické i funkční testy) [8]. K sérokonverzi může dokonce paradoxně dojít i u pacientů, u nichž ne-

byly hepariny vysazeny, souběžně u nich dochází k restituci počtu destiček [9].

**Krvácivé komplikace HIT** jsou vzácné, avšak mohou být závažné. Nejčastěji je vidáme u nemocných s preexistujícími poruchami hemostázy, s těžšími defekty funkce jater nebo ledvin, u pacientů po kardiochirurgických výkonech nebo u nemocných se syndromem DIC.

V etiopatogenezi HIT je důležitý i typ základního souboru nemocných – např. po kardiochirurgických výkonech generuje HIT protilátky až 50 % pacientů, přičemž HITT se rozvine pouze u cca 1 % těchto nemocných. U pacientů po ortopedických operacích detekujeme HIT protilátky u cca 14 %, avšak klinický HITT lze prokázat až u 30 % těchto pacientů [10]. Byl však popsán soubor 3 515 nemocných po ortopedických výkonech, kdy HITT byl detekován pouze u 0,03 % pacientů [11].

**HIT v těhotenství** je naštěstí vzácná (pod 0,1 %), jako alternativní antikoagulant se zde doporučuje fondaparinux [12]

**HIT u dialyzovaných nemocných** je vzácná a je zde nutno podávat alterna-

tivní neheparinová antitrombotika v podobě argatrobanu nebo bivalirudinu či provést citrátovou nebo peritoneální dialýzu [13,14].

## DIAGNOSTIKA

**Diagnóza syndromu HIT** může být velmi obtížná, neboť hepariny často podáváme u nemocných s jinými příčinami trombocytopenie (např. sepse, velké operační výkony, kardiochirurgické zákroky). Opíráme se zde o klinický obraz a laboratorní testy.

Klinicky se v rámci předtestové pravděpodobnosti HIT používá ponejvíce tzv. „4T skóre“, méně často novější „HEP skóre“, u pacientů po kardiochirurgických výkonech se uvádí tzv. „Lillo-Le Louët skóre“, avšak je nutno vyhodnotit jeho spolehlivost v prospektivních studiích [15,16]. Prediktivní hodnota 4T skóre byla vyhodnocena jako velmi dobrá [17]. 4T skóre je uvedeno v tab. 2.

Laboratorně jsou k dispozici serologické (imunologické) testy a testy funkční.

Tab. 2. „4T“ skóre.

Kategorie	2 body	1 bod	0 bodů
<b>1. Trombocytopenie</b>	pokles destiček o více jak 50 %, nadir > 20×10 <sup>9</sup> /l	pokles o 30–50 %, nebo nadir 10–19×10 <sup>9</sup> /l	pokles o méně jak 30 % nebo nadir pod 10×10 <sup>9</sup> /l
<b>2. Timing (načasování)</b>	počátek poklesu mezi dnem 5–10, nebo pokles < 1 den (po předchozí aplikaci heparinu před ≤ 30 dny)	nejasný počátek poklesu, nebo < 1 den u expozice heparinem mezi 30–100 dny	pokles trombocytů po méně jak 4 dnech bez recentní expozice heparinem
<b>3. Trombóza</b>	potvrzená nová trombóza nebo nekrózy v místě injekce heparinem, nebo akutní systémová reakce po bolusu heparinu	progresivní nebo rekurentní trombóza, erytematozní reakce nebo suspektní trombóza (neprokázaná)	není
<b>4. Other cause (jiná příčina trombocytopenie)</b>	není	možná	jistá

> 6 bodů – vysoká pravděpodobnost HIT, 4–5 bodů – střední pravděpodobnost HIT, ≤ 3 body – nízká pravděpodobnost HIT

### Sérologické testy

Serologické testy mají většinou vysokou senzitivitu, ale nízkou specifitu – detekují i nepatogenní IgA a IgM protilátky. Specifita těchto testů se zvýší při zaměření pouze na IgG protilátky.

Nejužívanějším serologickým testem je stanovení pomocí **ELISA detekce** (HIT ELISA). Důležité je zde stanovení optické denzity (OD). Většina autorů vyjadřuje jako pozitivní OD nad 0,3–0,4 v závislosti na užitých reagentech. OD nad 1,4 je spojena s cca 50% pozitivitou serotonin release assay (SRA), při zvýšení specifity OD však klesá senzitivita [18].

Rychlou orientační metodou je stanovení pomocí **Diamed testu** – aglutinace kuliček potažených komplexem H/PF4 sloupcovou aglutinací (PaGIA test – particle gel immunoassay). Význam tohoto testu zhruba odpovídá ELISA vyšetření [19].

Nové serologické testy jsou chemoluminiscenční testy **Hemosil Acustar HIT Ab** a specifitější **Hemosil Acustar HIT IgG**, prováděné i na koagulometru ACL [20]. Výhodou je možnost automatického stanovení i v sériích.

**Lateral flow immunoassays (LFIA)** jsou založené na principu kapilárního proudění.

### Funkční testy

U funkčních testů je nutno si uvědomit, že reaktivita dárcovských trombocytů je

různá, testy je třeba provádět s trombocytami se známou citlivostí a/nebo s trombocytami získanými od několika dárců. Zlatým standardem funkčních testů je **SRA s radioaktivně značeným serotoninem** [21]. Pozitivní výsledek je uvolnění serotoninu nad 20 %. Nevýhodou je nutnost pracovat s radioaktivním materiálem. Byly proto vyvinuty metody **neradioaktivního stanovení SRA pomocí HPLC** (high performance liquid chromatography) [22], nevýhodou je možnost tohoto stanovení pouze v několika málo laboratořích. Vysoká koncentrace heparinu inhibuje reakci SRA.

Agregační testy mají vysokou specifitu, ale nízkou senzitivitu (cca 50 %). Senzitivita agregací se zvýší při vyšetření na **multikanálovém agregometru – HIMEA** (heparin induced multiple electrode aggregometry). Výhodou je zde stanovení agregace z plné krve [23].

HIPA test dle Greinachera (heparin induced platelet agglutination/aggregation/activation) s promytými destičkami hodnotí zákal odečítaný proti tmavému pozadí v reakčních jamkách. Autoři udávají vysokou senzitivitu i specifitu, nevýhodou je subjektivní hodnocení (odečet hodnocen vizuálně).

Novou možností detekce funkční reaktivity destiček je **průtoková cytometrie**. Stanovujeme zde jednak uvolnění mikroparticulí, vazbu anexinu V a/nebo

vazbu P selektinu na povrch trombocytů (CD62P), eventuálně aktivaci GP IIb/IIIa (PAC-1) [24]. Komerční test „HIT Alert kit“ vyhodnocuje diagnostiku HIT do 2 h a jeho spolehlivost se blíží SRA.

Výzkumnou metodou je vyšetření na **lumiagregometru** v podobě měření uvolnění ATP [25]. Byly popsány funkční testy zcitlivělé podáním exogenního PF4 [26–28]. Laboratorní testy v přehledu podává tab. 3.

Problémem dneška je „overdiagnosis“ HIT, jelikož ELISA testy zachycují i nepatogenní protilátky IgA a IgM. Následkem falešně pozitivní diagnózy HIT je zvýšené riziko závažných krvácení a v neposlední řadě i vyšší ekonomická náročnost léčby [29].

Mnoho pacientů s antifosfolipidovým syndromem (APS) vykazuje falešně pozitivní testy na HIT protilátky, tyto protilátky však reagují se samotným PF4 bez heparinu. Tato reakce není na rozdíl od pravých HIT protilátek inhibována vysokou koncentrací heparinu. Pacienti s APS však mohou generovat i pravé HIT protilátky [30].

Typický průběh HIT – pokles trombocytů od 5. dne podávání heparinu o 50 % s nadírem nad 20×10<sup>9</sup>/l vidáme u většiny pacientů. Cca 5 % nemocných vykazuje pokles destiček až 14 dní po vysazení heparinu s velmi pomalou restitucí. Jsou zaznamenáni i nemocní s HIT bez před-

Tab. 3. Laboratorní diagnostika HIT.

Metodika	Princip	Výhody	Nevýhody
<b>Serologické testy</b>			
HIT-ELISA	průkaz protilátek proti komplexům PF4/H, navázaným na reakční jamku	vysoká senzitivita (75–90 %)	nízká specifita – většina testů zachycuje i málo patogenní až nepatogenní IgA a IgM protilátky. pozitivní až u 50 % nemocných v kardiouchirurgii, u většiny se HIT(T) nevyvine.
Hemosil Acustar HIT Ab	chemoluminiscence ACL	senzitivita odpovídá ELISA testům	zachycuje i nepatogenní IgA a IgM protilátky
Hemosil Acustar HIT IgG	chemoluminiscence ACL	specifický pro HIT IgG protilátky	nemá
Diamed (PaGIA test – particle gel immunoassay)	polystyrénové kuličky, potažené komplexy PF4/H sloupcová aglutinace	senzitivita se blíží ELISA testům rychlý test (20 min)	zachycuje i nepatogenní IgA a IgM protilátky, navíc poměrně málo zkušeností
PIFA test	průkaz HIT-protilátek v krvi pacienta (proti komplexům PF4/H) speciálním jednorázovým testem	Bedside test	drahý, málo zkušeností, udává se i možnost nezachycení HIT protilátek
LFIA (lateral flow immunoassay)	kapilární metodika	senzitivita odpovídá ELISA testům	málo zkušeností
<b>Funkční testy</b>			
SRA (serotonin release assay)	uvolnění radioaktivně značeného serotoninu z dárcovských destiček po přidání heparinu a séra pacienta	vysoká specifita i senzitivita (> 90 %) – koreluje s klinikou HIT(T) „Golden standard“	nutno užít trombocyty, reagující dobře na HIT protilátky málo dostupné
SRA – modifikace	průkaz serotoninu neradioaktivní metodikou (high performance liquid chromatography – HPLC)	možno použít v každé laboratoři, vybavené potřebnou technikou	viz výše, navíc málo zkušeností
Agregace destiček	agregace více jak 20 % v přítomnosti HIT protilátek a heparinu	vysoká specifita (80–90 %) dobrá korelace s HIT klinikou dostupné téměř v každé laboratoři	nutno užít trombocyty, reagující s HIT protilátkami, nebo vyšetřovat s destičkami nejméně 4 dárců, pracné senzitivita cca 50–80 %
HIMEA (heparin induced multiple electrode aggregometry)	agregace destiček	vyšší senzitivita	možnost stanovení jen v některých laboratořích
HIPA test (Greinacher et al.)	heparinem indukovaná aglutinace/aktivace/agregace promytých dárcovských destiček	autoři udávají vysokou senzitivitu i specifitu testu (> 90 %)	subjektivní – odečet v mikrotitračních destičkách okem proti černému pozadí (zákal)
Průtoková cytometrie (HIT Alert kit)	průkaz aktivace destiček v přítomnosti HIT protilátek a heparinu pomocí průtokové cytometrie	vysoká specifita i senzitivita	málo dostupné, málo zkušeností
Lumiagregometrie	průkaz uvolnění ATP v přítomnosti HIT protilátek a heparinu		málo zkušeností, malá dostupnost, experimentální metoda

HIT – heparinem indukovaná trombocytopenie

chozí aplikace heparinu [31,32]. Typickým nálezem u pozdní manifestace HIT a u HIT bez heparinu jsou hyperimunní protilátky reagující i bez přidaného heparinu – autoimunní HIT. Generace hyperimunních protilátek zodpovědných za HIT bez předchozí aplikace heparinu

byla popsána u pacientů po ortopedických výkonech a/nebo u sepse. Svou roli zde asi hrají glykosaminoglykany, uvolněné operačním zákrokem, a/nebo glykosaminoglykany bakterií [33,34]. Hyperimunní HIT protilátky reagují pravděpodobně s komplexy PF4 s chondroi-

tin sulfátem na povrchu destiček [35]. Vzácně byla zaznamenána generace HIT protilátek s reaktivní trombocytózou u pacientů s heparinovou alergickou reakcí [36].

U pacientů s kardiopulmonálním bypassesem byly popsány protilátky proti

Tab 4. Fáze HIT [51].

	Suspektní HIT	Akutní HIT	Subakutní HIT A	Subakutní HIT B	Vzdálený HIT
Počet trombocytů	snížen	snížen	normální	normální	normální
Trombotické riziko	?	+	+?	+?	normální
Funkční testy	?	+	+	negativní	negativní
Imunologické testy	?	+	+	+	negativní

HIT – heparinem indukovaná trombocytopenie

komplexům protamin/heparin indukující aktivaci destiček, zvláště u diabetických nemocných léčených protaminem inzulinem [37].

## LÉČBA

V terapii syndromu HIT se uplatňují neheparinové medikamenty – přímé inhibitory trombinu **bivaldurin a argatroban**, dále **danaparoid (Orgaran)**, fondaparinux a nyní se diskutují indikace přímých inhibitorů trombinu a faktoru Xa – **direct oral anticoagulants (DOACs)**. I po vysazení heparinu perzistuje hyperkoagulační stav se zvýšenou generací trombinu.

Nevýhodou aplikace přímých inhibitorů trombinu v podobě podání **bivalirudinu** nebo **argatrobanu** je nutnost jejich aplikace kontinuální intravenózní infuzí s nutností **monitorování testem APTT**, který je málo spolehlivý a zvláště u nemocných s DIC a/nebo se závažnou hepatopatií vede k poddávkování těchto léčiv. Spolehlivějším testem k monitoraci je zde **ekarinový čas (ECT)**, který se však ve většině laboratoří neprovádí. Další nevýhodou je neexistence specifického antidota [38].

V německy mluvících zemích se k terapii HIT užívá **danaparoid** (směs heparinoidů dermatan sulfátu, heparan sulfátu a chondroitin sulfátu), popisuje se zde inhibice tvorby komplexů H/PF4. Danaparoid vykazuje asi 10% zkříženou reaktivitu s heparin *in vitro*, *in vivo* je však zkřížená reaktivita velmi vzácná [38].

Byly publikovány malé soubory nemocných léčených **fondaparinuxem (Arixtra)** s dobrými výsledky, avšak vzácně byly popsány **HIT asociované**

**s fondaparinuxem** [39–41]. Frekvence HIT indukované fondaparinuxem se odhaduje na cca 0,1 %. Jsou popsány i kauzistiky selhání alternativní léčby fondaparinuxem [42], někteří autoři proto pochybují o potenci fondaparinuxu léčit závažný hyperkoagulační stav vygenerovaný HIT protilátkami. Výhodou fondaparinuxu je chybějící interference se stanovením INR, což usnadní přechod léčby HIT na kumariny. **Kumariny** nasazujeme po vzestupu počtu destiček nad  $150 \times 10^9/l$ .

Diskutovanou problematikou léčby HIT v poslední době je možnost podání **DOACs** (direct oral anticoagulants). Linkins et al. publikovali multicentrickou, prospektivní studii u pacientů se suspektní nebo potvrzenou HIT. Zařazení byli pacienti s 4T skóre nad 4 body, potvrzení HIT v podobě SRA vykazovalo 12 nemocných. 22 nemocných dostalo rivaroxaban 15 mg 2x denně do restituce počtu destiček s následující dávkou 20 mg denně po dobu jednoho měsíce. U jednoho pacienta došlo k amputaci DK přes normalizaci počtu destiček. Žádný z pacientů nevykazoval novou trombotickou příhodu a/nebo větší krvácení. Autoři uzavírají, že rivaroxaban je bezpečnou a efektivní léčebnou modalitou u nemocných s potvrzenou HIT [43]. Další publikace užití DOACs u HIT ve směs udávají úspěšnou terapeutickou efektivnost této terapie, doba trvání této léčby však není jasná [44–47].

**U refrakterních závažných forem HIT** byl popsán promptní efekt léčby vysokodávkovanými intravenózními imunoglobuliny (IVIg). IVIg inhibují aktivaci trombocytů HIT protilátkami [48].

Podání trombocytárních koncentrátů preventivně při poklesu destiček pod  $20 \times 10^9/l$  je kontraindikováno pro reálnou možnost potenciace trombotických projevů. Trombocyty je možné podat pouze z vitální indikace při závažném krvácení a/nebo před invazivními výkony.

Před urgentními výkony v kardiopulmonálním bypassu byla k redukcí koncentrace HIT protilátek užitá plazmaferéza s dobrým efektem, dovolující intraoperační aplikaci UFH. V pooperačním období byla však podána alternativní neheparinová antitrombotika [49,50].

V ČR jsou dostupná neheparinová antitrombotika argatroban, fondaparinux a DOACs.

Cuker uvádí manifestaci HIT v několika fázích (tab. 4). Terapeutický přístup se pak odvíjí dle aktuální fáze HIT [51].

Warkentin a Andersonová publikovali článek zabývající se přístupem k pacientům s anamnézou HIT [52]. Sdělení se týká situací, kdy je indikováno podání UFH a/nebo níže molekulárního heparinu (LMWH) u nemocných s kardiologickými intervencemi (cardiopulmonary bypass – CPB), vaskulárních chirurgií nebo u chronicky dialyzovaných pacientů. V případě negativy funkčních testů lze u CPB jednorázově podat heparin s neutralizací protaminem a pooperačním podáním neheparinových antitrombotik. Jsou-li pozitivní funkční testy, je indikováno podání heparinu s inhibicí trombocytů iloprostem a/nebo s terapeutickou plazmaferézou s následným podáním neheparinových antikoagulantů. **Riziko rekurence HIT** při podání heparinů udávají v cca 5 %. U hemodialyzovaných pacientů doporučují indikaci

neheparinových antitrombotik a heparin v případě sérokonverze testů na HIT [52].

## ZÁVĚR

Závěrem lze konstatovat, že HIT je velmi závažnou komplikací léčby hepariny se zvýšenou morbiditou a/nebo mortalitou. HIT je způsobena tvorbou protilátek proti makromolekulárním komplexům heparin/PF4 s rezultující aktivací destiček, monocytů, endotelu i neutrofilů, vedoucí ke zvýšené generaci trombinu s následným hyperkoagulačním stavem. Je zde nutno vysadit terapii hepariny a většinou zavést léčbu alternativními neheparinovými antitrombotiky. Diagnóza spočívá v klinické rozvaze za pomoci tzv. 4T skóre a v aplikaci imunologických a funkčních testů. Imunologické testy v případě negativity s velkou jistotou vylučují HIT (výrazná negativní výpovědní hodnota), v případě pozitivity je nutno diagnózu konfirmovat funkčními testy. Novinkou v terapii HIT je možnost zavést léčbu pomocí DOACs, zvláště rivaroxabanem.

## Literatura

- Greinacher A. Antigen generation in HIT: the nonimmunologic and the immunologic type are closely linked in their pathogenesis. *Thromb Hemost.* 1995;21:106–116.
- Khandelwal S, Arepally GM. Immune pathogenesis of HIT. *Thromb Haemost.* 2016;116:792–798.
- Warkentin TE. Clinical picture of HIT and its differentiation from non-HIT thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 2016;116:813–822.
- Onwuemene O, Arepally GM. HIT: Research and clinical updates. *Hematology.* 2016:262–268.
- Amiral J. Antigens involved in HIT. *Semin Hematol.* 1999;36:7–11.
- Perdomo J, Leung HH, Ahmadi Z, et al. Neutrophil activation and NETosis are the major drivers of thrombosis in HIT. *Nature Communications.* 2019;10:1322.
- Madeeva D, Cines DB, Poncz M, et al. Role of monocytes and endothelial cells in HIT. *Thromb Haemost.* 2016;116:806–812.
- Staubano P, Arnold DM, Bowdish DM, et al. The unique immunological features of HIT. *Br J Haematol.* 2017;177:198–207.
- Shih A, Sheppard JAI, Warkentin TE. Platelet count recovery and seroconversion in immune HIT despite continuation of heparin. *Thromb Haemost.* 2017;117:1868–1874.
- Warkentin TE, Sheppard JA, Horsewood P, et al. Impact of the patient population on the risk for HIT. *Blood.* 2000;96:1703–1708.
- Cralk JD, Cobb AG. HIT following hip and knee arthroplasty. *Br J Haematol.* 2013;161:255–256.
- Mauermann E, Vökt C, Tsakiris DA, et al. HIT in pregnancy: an interdisciplinary challenge – a case report and literature review. *Int J Obstet Anesth.* 2015;24:79–82.
- Gameiro J, Jorge S, Lopes JA. Hemodialysis related HIT. Case series and literature review. *Nefrologia.* 2018;38:551–557.
- Chang JJ, Parikh CR. When heparin causes thrombosis: significance, recognition and management of HIT in dialysis patients. *Semin Dialys.* 2006;19:297–304.
- Cuker A, Arepally G, Crowther MA, et al. The HIT expert probability (HEP) score: a novel pre-test probability model for HIT based on broad expert opinion. *J Thromb Haemost.* 2010;8:2642–2650.
- Lillo-Le Louët A, Boutourie P, Alhenc-Gelas M, et al. Diagnostic score for HIT after cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1882–1888.
- Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, et al. Predictive value of the 4Ts scoring system for HIT: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2012;120:4160–4167.
- Nagler M, Bakchoul T. Clinical and laboratory tests for the diagnosis of HIT. *Thromb Haemost.* 2016;116:823–834.
- Sun L, Gimotty PA, Lakshmanan S, et al. Diagnostic accuracy of rapid immunoassays for HIT. *Thromb Haemost.* 2016;115:1044–1055.
- Nagler M, Cuker A. Profile of Instrumentation Laboratory Hemosil Acustar HIT-Ab assay for diagnosis of HIT. *Expert Rev Molec Diagnostics.* 2017;17:419–426.
- Arepally GM. HIT. *Blood.* 2017;129:2864–2872.
- Sono-Koree NK, Crist RA, Frank EL, et al. A high-performance liquid chromatography method for the SRA is equivalent to the radioactive method. *Int J Lab Hem.* 2016;38:72–80.
- Favarolo EJ, McCaughan G, Pasalic L. Clinical and laboratory diagnosis of HIT: an update. *Pathology.* 2017;49:3476–3455.
- Karényi A, Debreceni IB, Oláh Z, et al. Evaluation of flow cytometric HIT assays in relation to an IgG-specific immunoassay and clinical outcome. *Clin Cytometry.* 2017;92B:390–397.
- Guarino ML, Massimi I, Mardente S, et al. New platelet functional method for identification of pathogenic antibodies in HIT patients. *Platelets.* 2017;28:728–730.
- Padmanabhan A, Jones CG, Curtis BR, et al. A novel PF4-dependent platelet activation assay identifies patients likely to have HIT. *Chest.* 2016;150:506–515.
- Padmanabhan A, Jones CG, Bougie DW, et al. A modified PF4-dependent, CD62p expression assay selectively detects serotonin-releasing antibodies in patients suspected of HIT. *Thromb Haemost.* 2015;114:1322–1323.
- Vayne C, Guery EA, Kizlik-Masson C, et al. Beneficial effect of exogenous PF4 for detecting pathogenic HIT antibodies. *Br J Haematol.* 2017;179:811–819.
- Harada MY, Hoang DM, Zaw AA, et al. Over-treatment of HIT in the surgical ICU. *Crit Care Med.* 2017;45:28–34.
- Warkentin TE. Antiphospholipid and anti-PF4 antibodies: an association affecting anti-PF4/heparin assay analysis. *J Thromb Haemost.* 2009;7:1067–1069.
- Olah Z, Kerenyi A, Kappelmayer J, et al. Rapid-onset HIT without previous heparin exposure. *Platelets.* 2012;23:495–498.
- Poudel DR, Ghimire S, Dhital R, et al. Warkentin TE. Spontaneous HIT syndrome post-knee replacement surgery with delayed recovery of thrombocytopenia: a case report and literature review. *Platelets.* 2017;28:614–620.
- Krauel K, Weber C, Brandt S, et al. PF4 binding to lipid A of gram-negative bacteria exposes PF4/H-like epitopes. *Blood.* 2012;120:3345–3352.
- Migita K, Asano T, Sato S, Motokawa S. Induction of anti-PF4/heparin antibodies after arthroplasty for rheumatic diseases. *Fukushima J Med Sci.* 2018;64:1–7.
- Warkentin TE, Greinacher A. Management of HIT. *Curr Opin Hematol.* 2016;23:462–470.
- Folwaczny EK, Stürmer KM. Atypische HIT – „heparinallergie“ mit thrombocytose. *Chirurg.* 1999;70:588–594.
- Bakchoul T, Jouni R, Warkentin TE. Protamine (heparin)-induced thrombocytopenia. A review of the serological and clinical features associated with anti-protamine/heparin antibodies. *J Thrombos Haemost.* 2016;14:1685–1695.
- Bakchoul T. An update on HIT: diagnosis and treatment. *Expert Opin Drug Safety.* 2016;15:787–797.
- Kuo KH, Kovacs MJ. Fondaparinux: a potential new therapy for HIT. *Hematol.* 2005;10:271–275.
- Snodgrass MN, Shields J, Rai H. Efficacy and safety of fondaparinux in patients with suspected HIT. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22:712–717.
- Warkentin TE, Mauer BT, Aster RH, et al. HIT associated with fondaparinux. *N Engl J Med.* 2007;356:2653.
- Miranda AC, Donovan JL, Tran MT, et al. A case of unsuccessful treatment of HIT with fondaparinux. *J Thromb Thrombolys.* 2012;33:133–135.
- Linkins LA, Warkentin TE, Pai M, et al. Rivaroxaban for treatment of suspected or confirmed HIT study. *J Thrombos Haemost.* 2016;14:1206–1210.
- Skellley JW, Kyle JA, Roberts RA. Novel oral anticoagulants for HIT. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;42:172–178.
- Casan JML, Grigoriadis G, Chan N, et al. Rivaroxaban in treatment of refractory HIT. *BMJ Case Reports;* publikováno elektronicky 12. srpna 2016. DOI: 10.1136/bcr-2016-216110.
- Tran PN, Tran MH. Emerging role of DOACs in the management of HIT. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24:201–209.

47. Warkentin TE, Pai M, Linkins LA. DOACs for treatment of HIT: update of Hamilton experience and literature review. *Blood*. 2017;130:1104–1113.

48. Padmanabhan A, Jones CG, Pechauer SM, et al. IVIg for treatment of severe refractory HIT. *Chest*. 2017;152:478–485.

49. Salter BS, Weiner MM, Trinh MA, et al. HIT: a comprehensive clinical review. *J Am Col Cardiol* 2016;67:2519–2532.

50. Cho JH, Parilla M, Trembl A, et al. Plasma exchange for HIT in patients on extracorporeal circuits: a challenging case and survey of the field. *J Clin Apher*. 2019;34:64–72.

51. Cuker A. Management of the multiple phases of HIT. *Thromb Haemost*. 2016;118:835–842.

52. Warkentin TE, Anderson JA. How I treat patients with a history of HIT. *Blood*. 2016;128:348–359.

#### Podíl autorů na přípravě rukopisu

Novotný J vypracoval manuskript, Penka M provedl revizi rukopisu

#### Čestné prohlášení autorů

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou

ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Do redakce doručeno dne 19. 6. 2020.

Přijato po recenzi dne 21. 7. 2020.

MUDr. Jan Novotný, Ph.D.

Oddělení klinické hematologie

FN Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno

e-mail: jan.novotny@fnbrno.cz

# VSENAC VID.CZ

OFICIÁLNÍ E-SHOP 

## ANTIGENNÍ TESTY PRO VÝTĚR Z NOSU



- JEDNODUCHÁ APLIKACE
- VYSOKÁ SPOLEHLIVOST\*
- RYCHLÉ VYHODNOCENÍ



\*potvrzeno klinickou studií provedenou v ČR (senzitivita 93,52 %, specifická 100 %)

 +420 737 951 213

 [info@vsenacovid.cz](mailto:info@vsenacovid.cz)