

5.5 Heparininducerad trombocytopeni (HIT)

I detta kapitel diskuteras behandling eller profylax med antikoagulantia i en speciell situation, nämligen det sällsynta tillståndet med heparininducerad trombocytopeni i kombination med trombotiska komplikationer (HIT typ 2), för vilket det i Sverige finns två registrerade antikoagulantia, en heparinoid och en direkt trombinhämmare.

Heparininducerad trombocytopeni

Vid heparininducerad trombocytopeni utvecklar patienten antikroppar, vanligen av IgG-typ, riktade mot komplex av heparin och trombocyt-faktor 4. Dessa immunkomplex binds till Fc-receptorer på endotelceller och trombocyter, varvid de senare aktiveras och kan frisätta ytterligare trombocytfaktor 4. Immunkomplexen på trombocyterna orsakar trombocytopeni.

Överskott av trombocytfaktor 4, efter neutralisering med allt tillgängligt heparin, binds till heparansulfat på endotelceller, som därmed också kan bli måltavla för antikroppsbindning och därmed immunkomplexmedierad endotelskada. Detta i sin tur kan utlösa trombos eller disseminerad intravasal koagulation. Fortsatt eller förnyad behandling med heparin inom tre månader kan medföra livshotande tromboemboliska komplikationer. Antikropparna korsreagerar vanligen även med lågmolekylärt heparin, varför man har önskat tillgång till alternativa antitrombotiska medel för dessa patienter. Vitamin K-antagonister kan inte ensamma ersätta heparin i denna situation då den snabba sänkningen av protein C-halten kan resultera i nekros av mjukdelsvävnader.

Danaparoid

Heparinoiden danaparoid består av en blandning av glukosaminoglykanerna heparansulfat (84 procent), dermatansulfat (12 procent) och kondroitinsulfat (4 procent) men inte heparin. Korsreaktiviteten med de heparininducerade antikropparna är därför låg. Medlet ges intravenöst eller subkutant och erfarenheter från 811 patienter med heparininducerad trombocytopeni, till vilka medlet gavs inom ramen för ett så kallat "compassionate use" program, visade lyckat resultat i 94 procent [5].

Tre randomiserade studier har genomförts, varav två på patienter med VTE utan heparininducerad trombocytopeni [2,3]. Två doser danaparoid, 1 250 och 2 000 enheter subkutant två gånger dagligen jämfördes med intravenös infusion av ofraktionerat heparin (UFH). I den andra studien undersöktes den tromboprofylaktiska effekten av 750 enheter danaparoid subkutant två gånger dagligen i jämförelse med låg dos UFH på patienter med elektiv kirurgi för intraabdominell eller thorakal malignitet. I den tredje studien inkluderades enbart patienter med klinisk diagnos av heparininducerad trombocytopeni, definierat som sänkning av trombocyttallet till $<100 \times 10^9/L$ under pågående heparinbehandling utan annan uppenbar orsak, samt trombotiskt tillstånd med fortsatt behov av antikoagulantibehandling [1]. Under sex års tid inkluderades 42 patienter vid 10 centra, vilket visar på svårigheterna att studera detta sällsynta tillstånd. Studien hade som primärt effektmått klinisk återhämtning, men tyvärr fastställdes inga kriterier för detta.

Sammanfattningsvis hade danaparoid jämförbar effekt med UFH både vid postoperativ tromboprofylax och mot asymtomatisk progress av etablerad VTE, med möjligen något bättre effekt med danaparoid i den högre dosen. Danaparoid hade bättre klinisk effekt än dextran 70 vid VTE med heparininducerad trombocytopeni (Tabell 1).

Lepirudin

Det andra läkemedlet som är registrerat på indikationen heparin inducerad trombocytopeni är den specifika, direkta trombinhämmaren lepirudin, ett rekombinant hirudinderivat som administreras intravenöst.

Det har utvärderats i prospektiva studier med historiska kontroller, och en metaanalys av två sådana studier har publicerats [4]. Sammanlagt behandlades 113 patienter, som hade heparininducerad trombocytopeni med tromboemboliska komplikationer (hos 77 procent av patienterna), med lepirudin. Man gav 0,4 mg/kg som iv bolusdos, följt av 0,15 mg/kg/t iv infusion (0,2 mg/kg resp 0,1 mg/kg/t om trombolys gavs) så att APTT förlängdes 1,5–2,5 gånger patientens basalvärde. De 75 historiska kontrollerna hade behandlats med danaparoid (24), vitamin K-antagonist (21) eller annat (30).

Resultaten efter 35 dagars uppföljning beträffande de kliniska effektmåtten var: ny tromboembolisk komplikation 10,1 procent (KI 4,4 till 15,8) respektive 27,2 procent (16,6 till 37,8) ($p=0,005$, log-rank test); dödlighet 8,9 respektive 17,6 procent och amputation av extremitet 6,5 respektive 10,4 procent, utan statistiskt signifikant skillnad för de två senare effektmåtten. Lepirudin är inte alls besläktat med heparin och ger därför inte någon korsreaktivitet med antikropparna. Å andra sidan passerar lepirudin placenta och får inte ges vid graviditet.

Sammanfattningsvis förefaller både danaparoid och lepirudin ha god effekt och bättre säkerhet än den konventionella antitrombotiska behandlingen. Beroende på omständigheterna kan det ena eller det andra medlet vara mer fördelaktigt. Eftersom erfarenheterna är ytterst begränsade av såväl detta komplikationstillstånd som av ovanstående behandlingar, brukar behandlande läkare konsultera jouren vid någon av Sveriges koagulationsmottagningar i dylika fall.

Tabell 1 Profylax eller behandling med danaparoid.

Författare År	Design	Pat.population, diagnosmetoder	Intervention
Chong 2001 [1]	RCT, öppen, multicenter (10), 1988–1994	VTE, trombocyto- peni (<100×10 ⁹ /L) under heparin- behandling 50% kvinnor	A Danaparoid 2 400 enh bolus → 400 enh/t i 2 h → 300 enh/t i 2 h → 200 enh/t 5 d iv (25) B Dextran 70 1000 mL d 1 → 500 mL/dag d 2–5 iv (17) A+B Warfarin inleddes Samtidigt
de Valk 1995 [2]	RCT, öppen, multicenter (3), 1991–1992	VTE, verifierad med flebografi, ultraljud eller lungskint	A Danaparoid 1 250 enh sc x 2/d (69) B Danaparoid 2 000 enh sc x 2/d (70) C UFH bolus → infusion iv (70) A+B+C Warfarin → INR 3,0–4,5
Gallus 1993 [3]	RCT, DB, multicenter	Elektiv kirurgi för intraabdominell eller intrathorakal cancer (513)	A Danaparoid 750 enh subkutant x 2 (241) B UFH 5 000 IE subkutant x 2 (249)

Effektmått, diagnosmetoder	Resultat	Kommentar
a) dödlighet b) ej klinisk återhämtning av VTE c) allvarlig blödning	a) 16–24% b) 56–14% ARR 42 (23,3; 60,6) e) 0–0%	Ingen samplestorleksberäkning. Efter 6 år analyserades resultaten och pga signifikant skillnad betr klinisk förbättring bröts studien
a) dödlighet b) asymt recidiv/progress flebografi, ultraljud eller lungskint c) allvarlig blödning	a) 2–4–2% b) 28–12–28% B vs A el C ARR 16 (5,9; 31,3) NNT 6 c) 0–0–4%	18 av 209 pat hade ingen utvärdering av b) pga utebliven undersökning. Fas II-studie på patienter utan heparininducerad trombo- cytopeni
a) asymtomatisk DVT FUT b) blödning	a) 10,4–14,9% ARR 4 (-1,4; 10,3) b) ingen skillnad	

Referenser

1. Chong BH, Gallus AS, Cade JF, et al. Prospective randomised open-label comparison of danaparoid with dextran 70 in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: a clinical outcome study. *Thromb Haemost* 2001; 86:1170-5.
2. de Valk HW, Banga JD, Wester JW, et al. Comparing subcutaneous danaparoid with intravenous unfractionated heparin for the treatment of venous thromboembolism. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:1-9.
3. Gallus A, Cade J, Ockelford P, et al. Orgaran (Org 10172) or heparin for preventing venous thrombosis after elective surgery for malignant disease? A double-blind, randomised, multicentre comparison. ANZ-Organon Investigators' Group. *Thromb Haemost* 1993;70:562-7.
4. Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, et al. Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic complications: meta-analysis of 2 prospective trials to assess the value of parenteral treatment with lepirudin and its therapeutic aPTT range. *Blood* 2000;96:846-51.
5. Ortel TL, Chong BH. New treatment options for heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Hematol* 1998;35:26-34; discussion 5-6.