

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Antaget: 26. februar 2008
Interessekonflikter: Ingen

Artiklen bygger på et større antal referencer. En fuldstændig litteraturliste kan findes sammen med artiklen på www.ugeskriftet.dk

Litteratur

2. Kessler R, Sonnega A, Bromet E et al. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:1048-60.
3. Arendt M, & Elklit A. Effectiveness of Psychological Debriefing: a Review. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:423-37.
4. Davidson PR, Parker KCH. Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR): a meta analysis. *J Consult Clin Psychol* 2001;69:305-16.
6. Rose S, Bisson J, Churchill R et al. Psychological debriefing for preventing posttraumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art. No.: CD000560. DOI: 10.1002/14651858.CD000560.
7. National Clinical Practice Guideline Number 26 (NICE). Post-traumatic stress disorder. London: The British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists, 2005.
8. Statens beredning for medicinsk utvärdering (SBU). Behandling av ångestsyndrom – En systematisk litteraturoversikt, Volym 2. Stockholm: SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering, 2005.
9. Bisson J, Andrew M. Psychological treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD003388. DOI: 10.1002/14651858.CD003388.pub3.
10. Bisson J, Ehlers A, Matthews R et al. Psychological treatments for chronic post-traumatic stress disorder. *Br J Psychiatry* 2007;190:97-104.
11. Bradley R, Greene J, Russ E et al. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. *Am J Psychiatry* 2005;162:214-27.
12. Sundhedsstyrelsen. Referenceprogram for angstlidelser hos voksne. København: Sundhedsstyrelsen, 2007.

Behandling af heparininduceret immunbetinget trombocytopeni med argatroban

Overlæge Jørn Dalsgaard Nielsen & professor Lars Heslet

Rigshospitalet, Finsencentret, Hæmatologisk Klinik 4 og
Abdominalcentret, Intensiv Terapiklinik

Heparininduceret immunbetinget trombocytopeni (HIT type II, i det følgende betegnet HIT) er en livstruende komplikation ved heparinbehandling [1]. Da HIT er forbundet med en høj risiko for tromboembolisk sygdom og død, og da det sjældent vil være muligt umiddelbart at få udført specifikke analyser, bør man allerede ved begrundet klinisk mistanke om HIT seponere heparin og indlede behandling med et andet hurtigtvirkende antikoagulerende middel. Heparinlignende lægemidler som danaproid og fondaparinux har været anvendt ved behandling af HIT, men krydsreaktion med HIT-antistoffer er set hos op til 10% af de patienter, der blev behandlet med danaproid og er også beskrevet ved anvendelse af fondaparinux [2, 3]. I stedet anbefales det at anvende direkte trombinhæmmere som lepirudin, bivalirudin, dabiga-tran eller argatroban [4, 5]. Af disse midler er argatroban det eneste, der er markedsført i Danmark til behandling af HIT. Patienter med HIT har ofte en høj grad af komorbiditet, som der skal tages hensyn til ved behandling med argatroban. I det følgende beskrives retningslinjer for anvendelse af argatroban ved HIT generelt og i situationer, hvor der skal tages særlige hensyn.

Generelle retningslinjer

Argatroban er en direkte, selektiv trombinhæmmer, der metaboliseres i leveren og elimineres med en halveringstid på ca. 50 min. Argatroban leveres i ampuller med 2,5 ml koncentrat, hvilket svarer til 250 mg argatroban. Koncentratet skal fortyn-

des 100 gange med isotonisk natriumklorid (0,9%) eller glukoseopløsning (5%) inden intravenøs infusion. Opløsningen kan være en smule uklar i kort tid på grund af mikroudfældninger. Hvis den er vedvarende grumset eller indeholder udfældninger, skal den kasseres. Opløsningen bør ikke udsættes for direkte sollys, men det er ikke nødvendigt at afskærme infusionslanger med folie. Opløsningen er stabil i 24 timer ved stuetemperatur. Opløsningen må ikke blandes med andre lægemidler. Opløsningen gives som kontinuerlig intravenøs infusion. Til voksne med normal leverfunktion indledes behandlingen med en infusionshastighed på to mikrogram/kg/min. Behandlingen monitoreres ved hjælp af aktiveret partiel tromboplastintid (APTT), idet der stiles efter 1,5-3,0 ganges forlængelse af APTT, dog maks. 100 sekunder. APTT bestemmes før behandlingen og med ca. to timers interval, indtil *steady state* er nået, og derefter mindst en gang dagligt [6]. Hvis APTT stiger til > 100 sekunder eller mere end tre gange udgangsværdien, pauseres infusionen, indtil APTT når terapeutisk niveau, og infusionen genoptages med den halve infusionshastighed. Den anbefalede maksimumdosis er ti mikrogram/kg/minut, og den maksimalt anbefalede behandlings-varighed er 14 dage, da der er begrænset klinisk erfaring med længerevarende behandling. Argatroban medfører generelt øget blødningstendens og bør derfor anvendes med stor forsigtighed og i samarbejde med en koagulationskyndig læge ved behandling af patienter med forhøjet risiko for blødninger. Ved blødning afbrydes infusionen, og der gives symptomatisk behandling.

Særlige patientkategorier**Nyreinsufficiens**

Patienter med nyreinsufficiens doseres som anført under de generelle retningslinjer. Der kan under behandlingen udføres

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

intermitterende eller kontinuerlig hæmodialyse uden yderligere indgift af antikoagulerende midler.

Leverinsufficiens

Ved moderat leverinsufficiens (*Child Pugh*-score på 7-11) anbefales en initialdosis på 0,5 mikrogram/kg/min [7]. Argatroban er kontraindiceret ved svært nedsat leverfunktion.

Behandling med vitamin K-antagonister

Patienter, som er i vitamin K-antagonist (VKA)-behandling, når HIT konstateres, bør holde pause med VKA, indtil trombocytaltallet er stigende og > 100 mia./l. Hos patienter, hvor der er indikation for VKA-behandling, indledes eller genoptages VKA-behandlingen med forventet vedligeholdelsesdosis, og infusionen af argatroban fortsættes, indtil der er opnået tilstrækkelig stigning i *International Normalized Ratio* (INR). Argatroban interfererer med INR-analysen, hvis den udføres ad modum Quick (f.eks. apparater til *point-of-care* INR-måling), men kun i ringe grad hvis INR bestemmes med Owrens metode (den mest almindelige metode i danske hospitalslaboratorier). Hvis der anvendes Quicks metode til INR-analyse, seponeres argatroban, når INR er $> 4,0$. Hvis Owrens metode anvendes til INR-analyse, seponeres argatroban, når INR er 2,0-3,0.

Gravide

Da der ikke foreligger tilstrækkelige data, bør argatroban ikke gives til gravide. Ved behandling af gravide kan danaproid eventuelt anvendes (kræver Lægemiddelstyrelsens godkendelse).

Børn

Der foreligger ikke dokumentation for virkning og sikkerhed hos børn.

Korrespondance: *Jørn Dalsgaard Nielsen*, Trombosecentret, Gentofte Hospital, DK-2900 Hellerup. E-mail: joeda@geh.regionh.dk

Antaget: 22. marts 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Castelli R, Cassinerio E, Cappellini MD et al. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenetic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2007;7:153-62.
- Kodityal S, Manhas AH, Udden M et al. Danaparoid for heparin-induced thrombocytopenia: an analysis of treatment failures. *Eur J Haematol* 2003;71:109-13.
- Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med* 2007;356:2653-4.
- Dyke CM, Aldea G, Koster A et al. Off-pump coronary artery bypass with bivalirudin for patients with heparin-induced thrombocytopenia or antiplatelet factor four/heparin antibodies. *Ann Thorac Surg* 2007;84:836-9.
- Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007;21:589-607.
- Francis JL, Hursting MJ. Effect of argatroban on the activated partial thromboplastin time: a comparison of 21 commercial reagents. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;16:251-7.
- Levine RL, Hursting MJ, McCollum D. Argatroban therapy in heparin-induced thrombocytopenia with hepatic dysfunction. *Chest* 2006;129:1167-75.

Faktaboks

Klinisk anvendelse af argatroban ved manifest eller mistænkt heparininduceret immunbetinget trombocytopeni (HIT)

Klinisk

HIT skyldes antistoffer mod pladefaktor 4 (PF4) og heparinkomplekset. HIT er forbundet med en høj risiko for tromboembolisk sygdom og død.

Det er næppe muligt at udføre specifikke analyser initialt. Ved begrundet klinisk mistanke om HIT seponeres heparin.

Argatrobanbehandling eller anden hurtigtvirkende antikoagulerende terapi initieres.

Dosering

Voksne med normal leverfunktion: Halveringstid ~ 50 min.

Initial infusionsdosishastighed to mikrogram/kg/min.

Maksimal dosishastighed: ti mikrogram/kg/min.

Maksimal terapivarighed: 14 dage.

Monitorering

Målsætning: 1,5-3,0 × aktiveret partiel tromboplastintid (APTT)-udgangsværdi.

Maksimal APTT ~100 sekunder. APTT hver anden time, indtil APTT når *steady state*.

Måles herefter mindst en gang daglig. Ved APTT > 100 sekunder eller > 3 × udgangsværdien, pauseres infusionen, indtil APTT når terapeutisk niveau. Infusionen genoptages med 50% dosishastighed.

Samtidig behandling med vitamin K-antagonister (VKA)

Ved mistanke om HIT pauseres behandling med VKA, indtil trombocytaltallet er stigende og > 100 mia./l.

Ved indikation for VKA-behandling genoptages/påbegyndes VKA-terapi med forventet vedligeholdelsesdosis, hvorunder argatrobaninfusionen fortsættes, indtil acceptabel VKA-induceret stigning i *International Normalized Ratio* (INR).

Anvendes Owrens metode til INR-analyse (standardhospitalanalyse), seponeres argatroban ved INR 2,0-3,0.

Ved bestemmelse af INR på *point-of-care*-instrument bør INR være $> 4,0$ inden argatroban seponeres.

Særlige patientkategorier som nyre- og leverinsufficiens, behandling af gravide og børn, se tekst.