

# Heparininduceret trombocytopeni

Reservelæge Christina Christoffersen,  
professor Stefan Lethagen & afdelingslæge Jens Peter Gøtze

Rigshospitalet, Klinisk Biokemisk Afdeling og  
Enhed for Trombose og Hæmostase

## Resume

Heparinbehandling kan forårsage immunmedieret trombocytopeni (HIT). HIT-antistoffer kan detekteres ved hjælp af en række metoder, men laboratorieanalyser er hverken tilstrækkeligt specifikke eller tilstrækkeligt sensitive, og deres anvendelse kan forsinke det diagnostiske forløb. Det er derfor vigtigt, at anden behandling påbegyndes på baggrund af de kliniske fund, og der foreslås et system til klinisk scoring af HIT-risiko. Når det er sandsynligt, at der opstår HIT, bør behandling bestå i øjeblikkelig heparinsubstituering med antikoagulantika og seponering af behandling med warfarin og trombocytter.

Antallet af patienter, der behandles med heparinpræparater, er stigende og omfatter efterhånden mange forskellige sygdomsgrupper. Heparin kan inducere trombocytopeni (HIT) som et forbigående fald i trombocytter uden andre symptomer (type 1).

Trombocytfalet ses også som led i en immunmedieret reaktion (HIT type 2), der er en alvorlig og livstruende komplikation til behandlingen, hvad enten behandlingen gives i profylaktisk eller terapeutisk øjemed. Incidensen af immuninduceret HIT angives til at være 0,5-5% hos patienter, som behandles med ufraktioneret heparin (UFH) [1, 2]. Incidensen ved anvendelse af lavmolekylært heparin (LMWH) anslås til at være ca. ti gange lavere. På diagnosetidspunktet er 30-75% af HIT-tilfældene ledsaget af trombotiske manifestationer, hvoraf 15-30% får fatale konsekvenser, hvis den eneste medicinske handling er seponering af heparin [1, 2]. I de tilfælde,

hvor der ikke samtidig er trombose på diagnosticeringstidspunktet, udvikler op til halvdelen trombotiske manifestationer, og ca. 5% ender letalt. Det er derfor afgørende med hurtig diagnosticering og konsekvent seponering af heparin under opstart af en alternativ antikoagulant behandling.

HIT-diagnosen stilles primært på grundlag af det kliniske billede (se **Tabel 1**) og verificeres ved påvisning af HIT-antistoffer. Laboratorieundersøgelsen for HIT-antistoffer tager 2-5 dage. Det nødvendiggør god klinisk vurdering til at identificere de patienter, som med stor sandsynlighed har HIT, og som kræver en umiddelbar seponering af heparinbehandlingen.

HIT er karakteriseret ved aktivering af trombocytter via autoantistoffer med øget risiko for trombosdannelse og trombocytopeni. Heparin har en stærk affinitet for trombocytfaktor 4-aggregater, der ved kompleksdannelse ændrer konformation og frilægger immunogene neoepitoper, der initierer udviklingen af HIT-antistoffer (se **Figur 1**). HIT-antistoffer bindes til heparintrombocytfaktor 4-komplekser på trombocytoverfladen, som medfører aktivering via deres Fc2IIa-receptor. Trombocytaktivering resulterer i en øget dannelse af trombin, et øget trombocytforbrug med trombocytopeni og eventuelt trombose. Aktiverede trombocytter kan desuden frigive trombocytfaktor 4 og accelerere den protrombotiske proces yderligere [3]. Endelig udtrykker endotelceller heparansulfater på overfladen, der konformatorisk kan ligne heparin og derfor også binde HIT-antistoffer. Antistofbinding vil aktivere endotelcellerne, som derefter kan bidrage til trombindannelsen.

## Det kliniske billede

HIT debuter 5-10 dage efter, at heparinbehandlingen er påbegyndt. HIT kan dog indtræde hurtigere, hvis patienten allerede har dannet antistoffer i forbindelse med tidligere heparinbehandling. I enkelte tilfælde vil HIT først indtræde, når

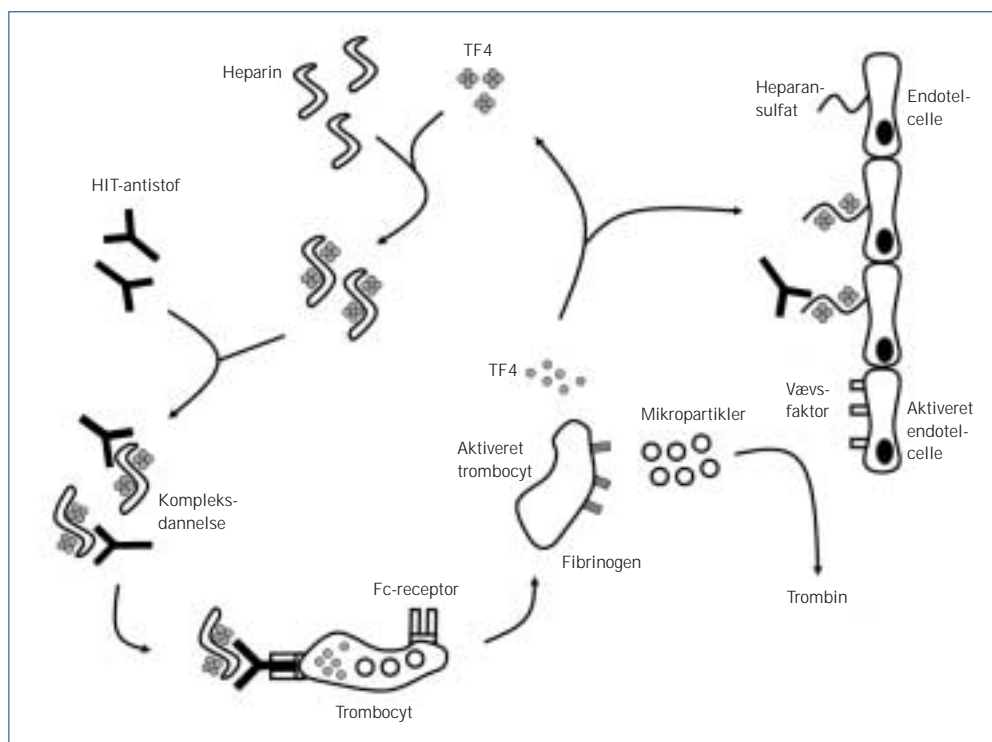
**Tabel 1.** Vurdering af patientens risiko for at have trombocytopeni.

	Point (0, 1, eller 2 i hver kategori; maksimal score = 8)		
	2	1	0
Trombocytopeni . . . . .	>50% fald eller et absolut fald på 20-100×10 <sup>9</sup> /l	30-50% fald eller et absolut fald på 10-19×10 <sup>9</sup> /l	<30% fald eller et absolut fald på < 10×10 <sup>9</sup> /l
Tidspunkt for debut. . . . .	5-10 dage eller ≤ 1 dag hvis der har været heparinbehandling inden for 30 dage	> dag 10 eller ≤ 1 dag hvis der har været heparinbehandling inden for 30-100 dage	≤ 1 dag (ingen nyere behandling med heparin)
Trombose . . . . .	Påvist trombose, hudnekrose eller akut systemisk reaktion efter heparinbolus	Progredierende, gentagende eller symptomfri trombose; erytematøs hudlæsion	Ingen
Andre årsager . . . . .	Ingen kendte	Mulige	Definitivt

Prætestscore: 6-8 point = høj; 4-5 point = intermediært; 0-3 point = lav sandsynlighed for trombocytopeni.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

**Figur 1.** Heparin kan binde trombocytfaktor 4 (TF4), der eksponerer til dannelse af trombocytopeni (HIT)-antistoffer. Hvis disse bindes til heparin-TF4-komplekser, kan trombocytterne aktiveres via Fc2IIa-receptorerne. Aktiverede trombocytter frigiver mikropartikler og TF4, som øger dannelsen af trombin og accelererer den trombotiske proces yderligere. Heparansulfater kan ligeledes binde HIT-antistoffer, og findes på overfladen af endotelceller, som derved kan bidrage til trombindannelse.



behandlingen seponeres. Patienterne kan derfor være indlagt eller allerede udskrevet, når de debuterer med HIT [4]. De tidligste manifestationer er et fald i trombocytantallet på ca. 50% eller en reduktion til 20-150 mia/l. Faldet skyldes den øgede aktivering og dermed et øget forbrug.

Komplikationerne hertil er forværring i eksisterende eller dannelse af nye tromboser, hudforandringer der kan progrediere til egentlige nekroser og systemiske immunbetingede reaktioner efter injektion af heparin. Behandles der samtidig med warfarin, kan den trombotiske tilstand og hudnekrosen yderligere forværres og i ekstreme tilfælde udvikle sig til gangræn.

#### Hvornår bør trombocytopeni mistænkes?

Trombocytopeni ses hyppigt hos indlagte patienter, som behandles med UFH. Kun få vil dog have HIT. Et klinisk scoringssystem er derfor egnet til identifikation af patienter med mulig HIT. For at undgå komplikationer, er det afgørende, at heparinbehandlingen standses og erstattes af anden antikoagulant behandling umiddelbart efter, at mistanken om HIT er etableret. Tabel 1 viser et klinisk scoringssystem som foreslået af *Theodore Warkentin* til at identificere patienter med stor klinisk sandsynlighed for HIT [5]. I algoritmen indgår de karakteristiske observationer trombocytopeni, tidspunkt, trombose og fraværet af andre (*oTher*) forklaringer – også benævnt de fire T'er. HIT er usandsynlig (< 5%), når scoren er lav ( $\leq 3$ ) men sandsynlig (> 80%) ved en høj score ( $\geq 6$ ). En intermediær score (4 eller 5) indikerer en klinisk profil, der er forenelig med HIT, men med tilstedeværelse af andre mulige årsager.

Laboratorieundersøgelse for HIT-antistoffer er specielt indikeret hos den sidste gruppe af patienter.

Der vil være specielle situationer, hvor det kan være svært at diagnosticere HIT. HIT debuterer ofte 5-10 dage efter hjertekirurgi, specielt hvis der er givet UFH efter den fjerde postoperative dag [6]. Hos denne gruppe patienter kan det være en fordel at monitorere trombocytantallet mindst hver anden dag. Klinisk trombose, der debuterer efter den fjerde postoperative dag, indikerer HIT og bør hurtigt udløse evaluering inklusive bestemmelse af trombocytantallet. I modsætning hertil er det usædvanligt med HIT de første fire dage efter hjertekirurgi, selv hos patienter, som tidligere har modtaget heparin.

Herudover ses HIT-relateret trombocytopeni relativt sjældent efter perkutan koronar intervention (PCI). På trods heraf

#### Forkortelser

APTT = aktiveret partiel tromboplastintid
DIC = dissemineret intravaskulær koagulation
HIT = heparininduceret trombocytopeni
HUS = hæmolytisk-uræmisk syndrom
ITP = immunbetinget trombocytopeni
LMWH = lavmolekylært heparin
PCI = perkutan koronar intervention
TF4 = trombocytfaktor 4
TTP = trombotisk trombocytopenisk purpura
UFH = ufraktioneret heparin

## Faktaboks

**Heparininduceret trombocytopeni (HIT)**

Etablering af klinisk scoringsystem til identificering af patienter med HIT.

Laboratorietest for HIT-antistoffer har lav sensitivitet og specificitet.

Behandling: øjeblikkelig seponering af heparin, opstart af anden antikoagulant end warfarin samt undladelse af trombocytinfusioner.

kan der ses svær trombocytopeni få timer efter PCI, hvor der er anvendt UFH samtidig med en trombocyt glykoprotein GP IIb/IIIa (fibrinogenreceptor)-antagonist. Der er naturligt forekommende antistoffer, som reagerer mod GP IIb/IIIa-antagonisten, og det vil ofte være den udløsende årsag til faldet i trombocytantal. Hvis HIT fejlagtigt diagnosticeres i denne gruppe, og patienten sættes i anden antikoagulant behandling, kan det medføre alvorlige blødninger. Når heparinbehandling afsluttes, kan trombocytantal falde som tegn på begyndende HIT. *Delayed-onset*-HIT kan ses hos indlagte patienter, og patienter der henvender sig hos deres praktiserende læge. De vil typisk have en stærkt positiv HIT-antistof-test [4]. Lungeemboli kan være fulgt af moderat trombocytopeni. Opstår dette i et postoperativt forløb, hvor der profylaktisk er givet heparin, kan det være svært at skelne mellem lungeemboli og HIT uden foreliggende HIT-antistofanalyse. Dissemineret intravaskulær koagulation (DIC), trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP), hæmolytisk-uræmisk syndrom (HUS) og immunbetinget trombocytopeni (ITP) er også karakteriseret ved udvikling af trombose. I tvivlstilfælde må der undersøges for HIT-antistoffer samt for de øvrige tilstande. Patienter med antifosfolipid syndrom vil klinisk kunne ligne HIT, i det patienterne kan have trombocytopeni og trombose. Antifosfolipidsyndromet og HIT kan differentieres på tilstedeværelsen af de forskellige antistoffer (henholdsvis lupusantikoagulant og HIT-antistoffer).

#### Laboratorieundersøgelser for heparininduceret trombocytopeni

To typer af *assays* anvendes i dag ved diagnosticering af HIT: trombocytaktiverings-*assay* og PF4/polyanionenzym-*immunoassay* [7]. Ingen af disse test opfylder kriterierne til en guldstandard og udføres ikke rutinemæssigt i Danmark. Begge er følsomme for klinisk relevante HIT-antistoffer, og en negativ test vil generelt kunne udelukke HIT. Omvendt vil en positiv test ikke nødvendigvis bekræfte HIT, idet også andre antistoffer kan påvirke analyserne (specielt *immunoassay*). Det er derfor vigtigt at tolke resultaterne i den rette kliniske sammenhæng, hvor f.eks. HIT-antistoffer kan måles hos 50% af patienter en uge efter hjerterkirurgi, hvorfor den diagnostiske specificitet her er lav.

#### Behandling

Ved stærk mistanke om eller allerede bekræftet HIT skal heparinbehandlingen afsluttes umiddelbart og en alternativ antikoagulant behandling påbegyndes. De mulige antikoagulant lægemidler er enten direkte trombinhæmmere eller faktor (F) Xa-hæmmere, hvor begge grupper sigter mod at nedsætte den øgede trombindannelse ved HIT. I Danmark er kun argatroban – en direkte trombinhæmmer – godkendt til behandling af HIT. Andre anvendte antikoagulantia ved HIT er lepirudin og danaparoid. Man bør vælge at give fuld behandlingsdosis af den valgte antikoagulant, eftersom en lav profylaktisk dosis ikke giver tilstrækkelig antitrombotisk effekt hos disse patienter med høj risiko for trombose. Desuden kan LMWH ikke bruges som alternativ til UFH pga. risikoen for krydsreaktivitet. Endelig er warfarin direkte kontraindiceret på grund af øget risiko for hudnekroser. Blødninger er heldigvis ret sjældne ved HIT.

Trombocyttransfusioner bør ikke gives, eftersom de kan forværre den protrombotiske tilstand.

Argatroban er en syntetisk trombinhæmmer, der kan gives ved isoleret HIT og ved HIT med trombose (HITT). Et prospektivt multicenterstudie, som inkluderede 304 HIT-patienter, har vist, at argatroban signifikant reducerer de kombinerede *end-points* død, ny trombose og amputation [8]. Den anbefalede initiale dosis er to mikrogram/kg/min, der gives som en kontinuerlig intravenøs infusion. Man bør tilstræbe en forlængelse af den aktiverede partielle tromboplastintid (APTT) med en faktor 1,5 til 3. Etersom argatroban metaboliseres i leveren, skal startdosis reduceres ved nedsat leverfunktion, eller man må overveje en anden antikoagulant terapi som for eksempel lepirudin, der clears renalt.

Lepirudin er et rekombinant hirudin, som har været godkendt til behandling af HIT i Europa de seneste ti år. Den anbefalede dosering ved HITT er 0,4 mg/kg intravenøst som bolusdosis efterfulgt af en kontinuerlig infusion af 0,15 mg/kg/time justeret efter APTT, der skal forlænges med en faktor 1,5 til 3 [9]. Lepirudin udskilles via nyrerne, hvorfor man bør overveje en anden antikoagulant strategi ved nedsat nyrefunktion. Flere tilfælde af anafylaktiske reaktioner er desuden beskrevet.

Danaparoid er en heparinoid, der består af heparansulfat, dermatansulfat og chondroitinsulfat. Danaparoid bør gives som fuld behandlingsdosis, eftersom lav dosering (profylaktisk dosis) har været associeret med højere incidens af nye tromboser [10].

Danaparoid gives som en intravenøs bolus af 2.500 enheder (normalt stor voksen patient), efterfulgt af en kontinuerlig infusion af 400 enheder/time i fire timer, siden 300 enheder/time i fire timer, og derefter 200 enheder/time. Effekten monitoreres med anti-FXa metoden (heparin i plasma), som skal være 0,5-0,8 enheder/ml.

Warfarin kan øge risikoen for mikrovaskulære tromboser og gangræn og må derfor ikke indsættes før trombocytantal er normaliseret. Ved opstart af warfarin fortsættes den al-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

ternative antikoagulante behandling, f.eks. argatroban, indtil international normaliseret ratio er i terapeutisk niveau. Warfarin bør gives i 2-3 måneder med tanke på den store trombose-risiko inden for de første 30 dage [1].

Korrespondance: *Christina Christoffersen*, Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.  
E-mail: christina.christoffersen@rh.regionh.dk

Antaget: 9. oktober 2008  
Interessekonflikter: Ingen

## Litteratur

1. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:311S-37S.
2. Jang IK, Hursting MJ. When heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2005;111:2671-83.
3. Chong BH, Fawaz I, Chesterman CN et al. Heparin-induced thrombocytopenia: mechanism of interaction of the heparin-dependent antibody with platelets. *Br J Haematol* 1989;73:235-40.
4. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001;344:1286-92.
5. Linkins LA, Warkentin TE. The approach to heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29:66-74.
6. Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2006;355:809-17.
7. Francis JL. A critical evaluation of assays for detecting antibodies to the heparin-PF4 complex. *Semin Thromb Hemost* 2004;30:359-68.
8. Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2001;103:1838-43.
9. Lubenow N, Eichler P, Lietz T et al. Lepirudin for prophylaxis of thrombosis in patients with acute isolated heparin-induced thrombocytopenia: an analysis of 3 prospective studies. *Blood* 2004;104:3072-7.
10. Farner B, Eichler P, Kroll H et al. A comparison of danaparoid and lepirudin in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2001;85:950-7.

## Kirurgisk behandling af type 2-diabetes

Reservelæge Stine Chabert Olesen,  
overlæge Dorte Lindqvist Hansen, overlæge Thomas Almdal,  
professor Flemming Bendtsen, overlæge Inge Nordgaard,  
overlæge Lisbeth Edvardsen Hvolris, professor Jens J. Holst,  
overlæge Lars Naver & professor Sten Madsbad

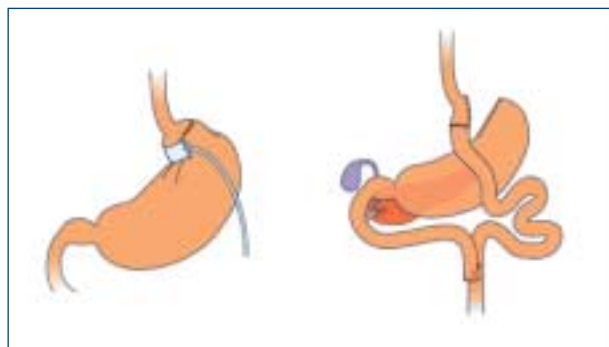
Hvidovre Hospital, Endokrinologisk, Gastromedicinsk og  
Gastrokirurgisk Afdeling, og  
Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet,  
Biomedicinsk Institut

I de vestlige lande er antallet af fedmekirurgiske indgreb (bariatrisk kirurgi) hastigt stigende. Årsagerne hertil er flere. Således er forekomsten af svært overvægtige personer kraftigt stigende, større vægttab ved livsstilsintervention er ikke realistisk at gennemføre, og ingen af de registrerede lægemidler til behandling af fedme kan medføre et vægttab, som synes at kunne opretholdes på længere sigt. En anden væsentlig faktor er, at morbiditet og mortalitet synes at blive reduceret signifikant efter fedmekirurgi [1]. I *Swedish Obesity Study* (SOS) fandtes efter 15 års opfølgning 43% reduktion i antallet af akutte myokardieinfarkter og 31% reduktion i mortalitet i den opererede gruppe sammenlignet med en kontrolgruppe, der ikke blev opereret [1]. Reduktionen i kardiovaskulære hændelser og i mortalitet blev primært forklaret ved en reduktion hos deltagerne med type 2-diabetes, der ofte opnåede fuld remission af deres diabetes [1]. Også livskvaliteten blev forbedret sammenlignet med en relevant kontrolgruppe, der ikke blev opereret.

Fedmekirurgi har medført interessante observationer omkring patogenesen til type 2-diabetes. Dette aspekt vil blive diskuteret i aktuelle statusartikel.

### Operationsmetoder

I Danmark anvendes to operationsmetoder laparoskopisk *Roux-en-y gastric bypass* (LRGB) og *gastric banding* (GB), se **Figur 1**. Ved GB placeres et justerbart bånd omkring den øvre del af ventriklen lige under cardia. Der tilstræbes en *pouch* på 15-20 ml, således at fødepassagen besværliggøres. Ved hjælp af et væskefyldt slangesystem og et kammer, der anbringes subkutant, kan man justere båndets volumen og dermed omfanget af restriktion af *pouch*'en til resten af ventriklen. Der foretages ved GB ikke ændringer i gastrointestinalkanalens anatomi. Ved LRGB deles toppen af mavesækken, således at



**Figur 1.** Til venstre ses den kirurgiske teknik ved *gastric banding*, og til højre er teknikken ved *gastrisk bypass* illustreret.