

Omschrijving

Deze richtlijn betreft aanbevelingen ten aanzien van de verdenking, diagnose en behandeling van heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT) en HIT met trombose (HIT-T).

Deze richtlijn is grotendeels gebaseerd op de American College of Chest Physicians (ACCP) Guideline Treatment and Prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia¹.

Toepassingsgebied

Dit protocol is bestemd voor artsen die te maken hebben met:

1. Verdenking en het vaststellen van de diagnose HIT / HIT-T.
2. Behandeling met antistolling tijdens verdenking of na vaststelling van HIT.

Verantwoordelijkheden/bevoegdheden

1. De behandelend arts van de patiënt is verantwoordelijk voor indicatiestelling en uitvoering van stoppen, voortzetten, en herstarten van de antistolling, en het aanvragen van diagnostiek ten behoeve van het uitsluiten of vaststellen van de diagnose HIT. Ook de logistiek en communicatie met het stollingslaboratorium rondom deze diagnostiek valt onder de verantwoordelijkheid van de behandelend arts.
2. De consultant van de afdeling vasculaire geneeskunde (dienstdoende stollingsarts, sein 59459 of via telefooncentrale) heeft in deze een consulterende functie.
3. De afdeling klinische chemie is verantwoordelijk voor het verrichten van stollingstesten en het verzenden van bepalingen naar Sanquin.

Definities en afkortingen

HIT: heparine-geïnduceerde trombocytopenie

HIT-T: heparine-geïnduceerde trombocytopenie met trombose

UFH: ongefractioneerde heparine

LMWH: laag-moleculair-gewichtsheparine (nadroparine (Fraxiparine), enoxaparine (Clexane), etc.)

VKA: vitamine K antagonisten (coumarinederivaten, acenocoumarol, fenprocoumon)

DOAC: directe orale anticoagulantia (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban: ook wel NOACs, nieuwe orale anticoagulantia, genoemd)

Benodigdheden

Niet van toepassing

Werkwijze/beleid

Dit protocol bestaat uit twee delen:

1. Diagnostiek bij verdenking op HIT / HIT-T;
2. Behandeling met antistolling tijdens verdenking of na vaststelling van HIT.

DEEL 1 – DIAGNOSTIEK BIJ VERDENKING OP HIT / HIT-T

Presentatie

HIT manifesteert zich gemiddeld na 5-10 dagen heparine expositie, maar kan eerder ontstaan (binnen 2-3 dagen) indien er recent (<30 dagen) heparine expositie heeft plaatsgevonden. Trombocytopenie ($< 150 \times 10^9/L$) is het meest voorkomende kenmerk van HIT en komt voor bij 85-90% van patiënten.

Titel	Richtlijn diagnostiek bij heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT) en behandeling met antistolling
Versie	1
Publicatiedatum	04-03-2014
Controledatum	11-09-2014
Status	Gepubliceerd



HIT kan zich presenteren zonder trombose of met trombose (HIT-T). Tot 25% van patiënten met HIT presenteert zich eerst met trombose voordat trombocytopenie optreedt. Andere complicaties van HIT, hetzij zeldzaam (5-10%), zijn veneus gangreen aan de ledematen en necrotiserende huidafwijkingen.²

De kans op het ontstaan van HIT is het grootst (>1%) bij patiënten die:1

- minimaal 4 dagen zijn blootgesteld aan ongefractioneerde heparine (UFH), therapeutische of profylactische dosering;
- cardiothoracale chirurgie hebben ondergaan;
- kanker hebben.

Bij gebruik van laag-moleculair-gewichtsheparine (LMWH) is de kans op HIT relatief kleiner (<1%).

Bij patiënten met een risico op HIT van >1% wordt geadviseerd het trombocyten getal *iedere 2-3 dagen* te monitoren van dag 4 t/m 14, of tot de heparine gestopt is (afhankelijk van wat eerder is).¹

Diagnose van HIT

De diagnose HIT wordt bepaald door de combinatie van:

1. een passend klinisch beeld en
2. de aanwezigheid van HIT-antibodies (plaatjes activerende anti-PF4 antibodies)

1. Het risico op HIT bij het klinisch beeld wordt beoordeeld met de 4T's score (zie tabel).²⁻⁴

	Score = 2	Score = 1	Score = 0
Thrombocytopenia Compare the highest platelet count within the sequence of declining platelet counts with the lowest count to determine the % of platelet fall. (Select only 1 option)	☐ > 50% platelet fall AND nadir of ≥ 20 AND no surgery within preceding 3 days	☐ > 50% platelet fall BUT surgery within preceding 3 days OR ☐ any combination of platelet fall and nadir that does not fit criteria for Score 2 or Score 0 (eg, 30-50% platelet fall or nadir 10-19)	☐ < 30% platelet fall ☐ any platelet fall with nadir < 10
Timing (of platelet count fall or thrombosis*) Day 0 = first day of most recent heparin exposure (Select only 1 option)	☐ platelet fall day 5-10 after start of heparin ☐ platelet fall within 1 day of start of heparin AND exposure to heparin within past 5-30 days	☐ consistent with platelet fall days 5-10 but not clear (eg, missing counts) ☐ platelet fall within 1 day of start of heparin AND exposure to heparin in past 31-100 days ☐ platelet fall after day 10	☐ platelet fall $\leq$ day 4 without exposure to heparin in past 100 days
Thrombosis (or other clinical sequelae) (Select only 1 option)	☐ confirmed new thrombosis (venous or arterial) ☐ skin necrosis at injection site ☐ anaphylactoid reaction to IV heparin bolus ☐ adrenal hemorrhage	☐ recurrent venous thrombosis in a patient receiving therapeutic anticoagulants ☐ suspected thrombosis (awaiting confirmation with imaging) ☐ erythematous skin lesions at heparin injection sites	☐ thrombosis suspected
Other cause for Thrombocytopenia** (Select only 1 option)	☐ no alternative explanation for platelet fall is evident	Possible other cause is evident: ☐ sepsis without proven microbial source ☐ thrombocytopenia associated with initiation of ventilator ☐ other	Probable other cause present: ☐ within 72 h of surgery ☐ confirmed bacteremia/fungemia ☐ chemotherapy or radiation within past 20 days ☐ DIC due to non-HIT cause ☐ posttransfusion purpura (PTP) ☐ platelet count < 20 AND given a drug implicated in causing D-ITP (see list) ☐ non-necrotizing skin lesions at LMWH injection site (presumes DTH) ☐ other
Drugs implicated in drug-induced immune thrombocytopenia (D-ITP) Relatively Common: glycoprotein IIb/IIIa antagonists (abciximab, eptifibatide, tirofiban); quinine, quinidine, sulfa antibiotics, carbamazepine, vancomycin Less Common: actinomycin, amitriptyline, amoxicillin/piperacillin/nafcillin, cephalosporins (cefazolin, ceftazidime, ceftriaxone), celecoxib, ciprofloxacin, esomeprazole, fexofenadine, fentanyl, fucidic acid, furosemide, gold salts, levofloxacin, metronidazole, naproxen, oxaliplatin, phenytoin, propranolol, propoxyphene, ranitidine, rifampin, suramin, trimethoprim. Note: This is a partial list.			

FIGURE 1. 4Ts score. *Timing of clinical sequelae, such as thrombocytopenia, thrombosis, or skin lesions. **Two points if necrotizing heparin-induced skin lesions even if thrombocytopenia not present. (Modified with permission from Warkentin and Linkins.²⁴)

De 4T's score kent punten toe op de volgende aspecten:

Titel	Richtlijn diagnostiek bij heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT) en behandeling met antistolling
Versie	1
Publicatiedatum	04-03-2014
Controledatum	11-09-2014
Status	Gepubliceerd



- trombocytopenie
- timing
- trombose
- andere oorzaak voor trombocytopenie; NB. Als *alternatieve diagnose* dienen alle andere differentiaal diagnostische oorzaken voor een trombocytopenie te worden overwogen, o.a. diffuse intravasale stolling

- Score 0-3 indiceert een laag risico op HIT;
- 4-5 een intermediair risico op HIT;
- score 6-8 een hoog risico op HIT.

2. Bij intermediair of hoog risico op HIT met de 4T's score (≥ 4 punten) dient een HIT-screening te worden ingezet.

- HIT-screening via Sanquin
 - PF4/ Heparine ELISA **én** Heparin Induced Platelet Activation Assay (HIPAA))
 - koerierzending via LAKC
 - bij spoed (*alleen mogelijk tijdens kantooruren*) aanmelden bij stollingslaboratorium (81-58762) en bij Sanquin, telnr.: 020-5123379

Slechts 10% van patiënten die HIT-screening ondergaan heeft daadwerkelijk een HIT!
Slechts ca. 10-50% van patiënten met een positieve ELISA heeft ook een positieve HIPAA test.²

De diagnose HIT kan alleen worden gesteld bij aanwezigheid van:2;3

- een positieve PF4/ Heparine ELISA
- **én** een positieve HIPAA test

NB. Indien er geen herstel van het trombocyten getal optreedt in de 3 dagen na staken van heparine en starten van HIT-medicatie, moet de diagnose HIT heroverwogen worden.

DEEL 2 – ANTISTOLLING BIJ VERDENKING OF NA VASTSTELLING VAN HIT^{1;2}

Patiënten met acute HIT en behandeling met antistolling:

Bij HIT (of verdenking daarop) zijn **ALLE** heparines **gecontraïndiceerd!!**

Behandeling met antistolling dient plaats te vinden met non-heparine middelen:

1. fondaparinux (Arixtra), subcutaan
2. danaparoïde (Orgaran), intraveneus of subcutaan
3. argatroban (Arganova) intraveneus
4. bivalirudine (Angiox)

1. Fondaparinux (Arixtra)

- Fondaparinux (Arixtra) heeft een t_{1/2} van 17-20 uur bij een normale nierfunctie
- Dialyse kan in beperkte mate (<50%) het effect van fondaparinux opheffen
- Toediening: 1x daags subcutaan toegediend:
- **dosering:**
 - 1 dd 7.5 mg s.c.
 - bij lichaamsgewicht < 50 kg: 1 dd 5 mg s.c.
 - bij lichaamsgewicht > 100 kg 1 dd 10 mg s.c.
- NB. Cave resorptieproblemen bij perifere vasoconstrictie.
- Bij nierfunctiestoornissen (eGFR < 50 ml/min) dient de dosering te worden gereduceerd en/of

met anti-Xa spiegels te worden gecontroleerd om stapeling uit te sluiten (via stollingsarts)

2. Danaparoïde (Orgaran)

- Danaparoïde heeft een $t_{1/2}$ van 25 uur bij een normale nierfunctie
- Dialyse kan in beperkte mate (<50%) het effect van danaparoïde opheffen
- Toediening: intraveneus of subcutaan toegediend in meerdere doseringen / dag:
- **dosering:**
 - bolus: 2250 AXa-E bij gewicht 55-90 kg; 55 kg: 1500 AXa-E; > 90 kg 3750 AXa-E
 - vervolgens 100 AXa-E / uur voor de eerste 4 uur
 - onderhoudsdosering 150-200 AXa-E / uur
 - dagelijkse monitoring anti-Xa spiegels (streefwaarde: 0.5 IU/ml; aan te melden via stollingslaboratorium 81-58762, zo nodig in overleg met stollingsarts)
 - onderhoudsdosering kan worden vervangen door 750 AXa-E 3x/dag subcutaan
- Bij nierfunctiestoornissen (eGFR < 30 ml/min) dient de dosering te worden gereduceerd en/of anti-Xa spiegels te worden gecontroleerd om stapeling uit te sluiten (via stollingsarts)

3. Argatroban (Arganova)

- Argatroban is een directe trombine remmer, met hepatobiliair eliminatie, $t_{1/2}$ van 40-50 minuten.
- Het is een alternatief bij grote operaties, op de IC of bij ernstige nierfunctiestoornissen (klaring <30 ml/min) vanwege de intraveneuze toediening en korte halfwaardetijd.
- Contraïndicatie voor gebruik bij ernstige leverinsufficiëntie
- Toediening: intraveneus op geleide van activated clotting time (ACT; op OK) of APTT monitoring
- **dosering:**
 - start met 0.5 µg/ kg/ min, max 10 µg/ kg/ min
 - streef APTT 1.5-2x verlengd (uitgangs APTT < 100 sec) of ACT 170-230 sec
 - bepaal elke 2 uur ACT (op OK) of elke 6 uur APTT, nadat de streefwaarde bereikt is

4. Bivalirudine (Angiox)

- Bivalirudine is een directe trombine remmer met $t_{1/2}$ van ca. 25 minuten bij normale nierfunctie.
 - Dialyse kan in beperkte mate (<50%) het effect van bivalirudine opheffen
 - Toediening: intraveneus op geleide van activated clotting time (ACT); streefwaarde > 225 sec
 - **dosering:**
 - *bij acuut coronair syndroom:*
 - bolus: 0,1 mg/kg; vervolgens via infuus 0,25 mg/kg/uur (tot maximaal 72 uur)
 - *bij PCI / CABG:*
 - bolus: 0,6-0,75 mg/kg; direct gevolgd door infuus met 1.75 mg/kg/uur
 - gedurende duur van de interventie tot max. 4 uur erna
 - daarna via infuus 0,25 mg/kg/uur (voor 4-12 uur)
- De ACT is, 5 min na de bolusinjectie, gemiddeld 365 s ± 100 s.*
Bij een ACT < 225 s op 5 min na de bolusinjectie, dient een tweede bolusinjectie van 0,3 mg/kg lichaamsgewicht te worden gegeven, en na 5 min opnieuw de ACT bepalen (opnieuw streefwaarde > 225 sec).
- Bij ernstige nierfunctiestoornissen (eGFR < 30 ml/min) dient de dosis te worden gereduceerd

5. Directe orale anticoagulantia (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban)

- Directe orale anticoagulantia zijn in de setting van HIT nog niet onderzocht. Op grond van het werkingsmechanisme (geen interactie met heparine/PF4 antistoffen) is het waarschijnlijk dat deze middelen inzetbaar zijn bij patiënten met HIT. De voorkeur gaat echter uit naar middelen met een bewezen effectiviteit en veiligheid bij HIT.

Patiënten met HIT > 3 maanden geleden in voorgeschiedenis:

Titel	Richtlijn diagnostiek bij heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT) en behandeling met antistolling
Versie	1
Publicatiedatum	04-03-2014
Controledatum	11-09-2014
Status	Gepubliceerd



Bij patiënten met een bewezen diagnose van HIT in de voorgeschiedenis (positieve ELISA én HIPAA test) > 3 maanden geleden, bij wie blootstelling aan UFH of LMWH wordt overwogen, dient de aanwezigheid HIT-antistoffen (PF4/heparine) te worden getest met ELISA.

1. bij afwezigheid van PF4/ heparine antistoffen kan UFH of LMWH worden gebruikt voor korte duur (< 4 dagen)
2. bij afwezigheid van PF4/ heparine antistoffen en antistolling voor langere duur (> 4 dagen) verdienen non-heparine middelen voor antistolling de voorkeur
3. bij aanwezigheid van PF4/ heparine antistoffen dienen non-heparine middelen gebruikt te worden voor antistolling

Het hebben van een HIT in de voorgeschiedenis betekent **niet** dat er nooit meer heparines kunnen worden gebruikt bij deze patiënt.

Overige adviezen bij patiënten met verdenking op of bewezen HIT

Gebruik van vitamine K antagonisten (acenocoumarol, fenprocoumon) bij patiënten met HIT

- Vitamine K antagonisten (VKA) **niet** starten voordat het trombocyten getal boven 100-150x10⁹/L is gestegen

Gebruik van trombocyten transfusies bij patiënten met HIT

- Trombocyten transfusies zijn in de acute fase van HIT gecontraïndiceerd totdat het trombocyten aantal substantieel hersteld is (spontane stijging met > 20%)
- In de acute fase van HIT alleen toedienen bij bloeding of ingreep met hoog bloedingsrisico

Cardiovasculaire ingrepen bij patiënten met HIT (of HIT in voorgeschiedenis met nog positieve HIT-antistoffen)

- Indien geen spoed cardiovasculaire ingreep, advies: uitstel van de ingreep tot HIT is verdwenen.
- Bij percutane coronaire interventie (PCI) of spoed cardiovasculaire ingreep: advies om bivalirudine te gebruiken.

Zwangere patiënten met HIT (of HIT in voorgeschiedenis met nog positieve HIT-antibodies)

- Advies om danaparotide te gebruiken, fondaparinux alleen indien danaparotide niet beschikbaar is. Dosering afhankelijk van therapeutische of profylactische indicatie.

Verslaglegging

Verslaglegging van genomen maatregelen is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts. De consulent vasculaire geneeskunde/ kinderstolling legt adviezen tijdens kantooruren vast in het ICC systeem van Norma. Buiten kantooruren worden adviezen telefonisch gegeven en middels readback procedure door de behandelend arts in de medische status vastgelegd.

Bronvermelding/literatuur

Geschreven en beoordeeld door: M.N. Lauw / S. Middeldorp, in overleg met Baumann / De Pont / Stroobants.

Goedkeuring: versie 1 op 24-02-2014

Herziening: over 18 maanden; Reacties / opmerkingen: s.middeldorp@amc.nl

Titel	Richtlijn diagnostiek bij heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT) en behandeling met antistolling
Versie	1
Publicatiedatum	04-03-2014
Controledatum	11-09-2014
Status	Gepubliceerd



1. Linkins LA, Dans AL, Moores LK et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:e495S-e530S.
2. Warkentin TE. How I diagnose and manage HIT. Hematology.Am.Soc.Hematol.Educ.Program. 2011;2011:143-149.
3. Crowther MA, Cook DJ, Albert M et al. The 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia in medical-surgical intensive care unit patients. J.Crit Care 2010;25:287-293.
4. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE et al. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. J.Thromb.Haemost. 2006;4:759-765.

Auteur(s)

- S. Middeldorp
- A.K. Stroobants
- H.M. Baumann
- A.C.J.M. de Pont

Autorisator(en)

S. Middeldorp