

SALA POLISSENA B

MALATTIE RARE

Moderatori: Marina Civita – Claudia Sara Cimmino

Maria Pia Ruggieri

**Trombocitopenia indotta da eparina:
una situazione difficile**





Trombocitopenia indotta da eparina: una situazione difficile

Maria Pia Ruggieri

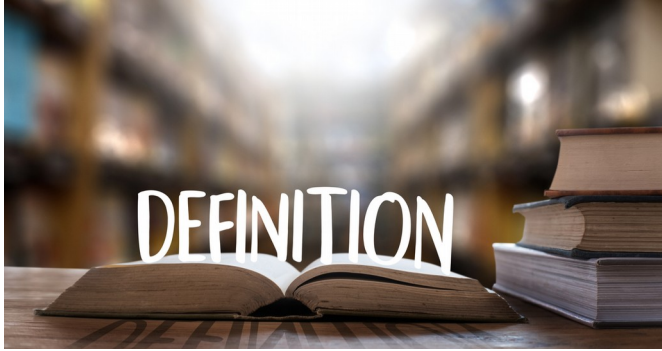
Direttore UOC Medicina d'Urgenza e PS



XII congresso nazionale

simeu

RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022



HIT (**H**eparin - **I**nduced **T**hrombocytopenia) è una reazione avversa farmaco indotta - generalmente legata a uso di UFH, meno frequentemente LMWH - pericolosa, potenzialmente fatale, immunologicamente mediata.

HIT: descritta per la prima volta nel 1977, 20 anni dopo il primo report di un caso di eparina associata a trombosi.

Una nomenclatura più vecchia definisce 2 tipi di HIT (*Chong e Berndt, 1989*).



Tipo I:

si osserva nel 10% fino al 30% dei pazienti trattati con eparina; caratterizzata da trombocitopenia benigna. Generalmente si verifica dopo 2 giorni dalla somministrazione di eparina. La conta delle piastrine si normalizza spontaneamente, anche proseguendo la terapia, e non si associa ad aumentato rischio di trombosi.



Tipo II:

Anticorpo-mediata, potenzialmente life-threatening. Necessaria la sospensione dell'eparina. Richiede una strategia anche anticoagulante per prevenire lo sviluppo di HIT e trombosi (**HITT**).

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management

Marie Hogan¹  and Jeffrey S Berger² 

Vascular Medicine

2020, Vol. 25(2) 160–173

© The Author(s) 2020

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

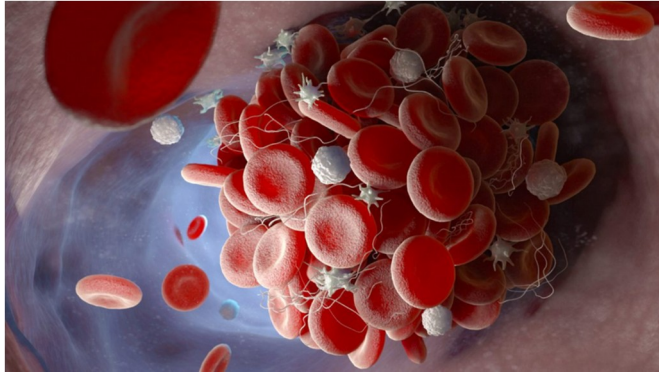
DOI: 10.1177/1358863X19898253

journals.sagepub.com/home/vmj



- Nationwide Inpatient Sample (NIS), with the caveat that this population-based study relied on coded cases of HIT in an all-payer inpatient United States healthcare database, and therefore may not fully represent the true incidence of HIT.
- HIT was diagnosed in **0.065% of inpatients**, or **1/1500 hospital admissions**.
- The NIS study did report that females had significantly higher odds in subsets of **cardiopulmonary bypass** (CBP) and **hemodialysis subgroups** as well as in the **vascular surgery setting**.
- In the NIS study, **0.63% of CPB** patients developed HIT; the development of HIT is associated with a **50% increase in early mortality**
- The NIS data demonstrated that **0.31% of patients undergoing vascular procedures** developed HIT.

PATHOGENESIS



Thrombosis

**Platelet activation
with
thrombocytopenia**

**IgG antibodies to heparin-
PF4 complexes**

All heparin-exposed patients

RISK FACTORS



Il rischio di sviluppare la HIT dipende da numerose variabili, legate in parte alla terapia e in parte alle condizioni del paziente:

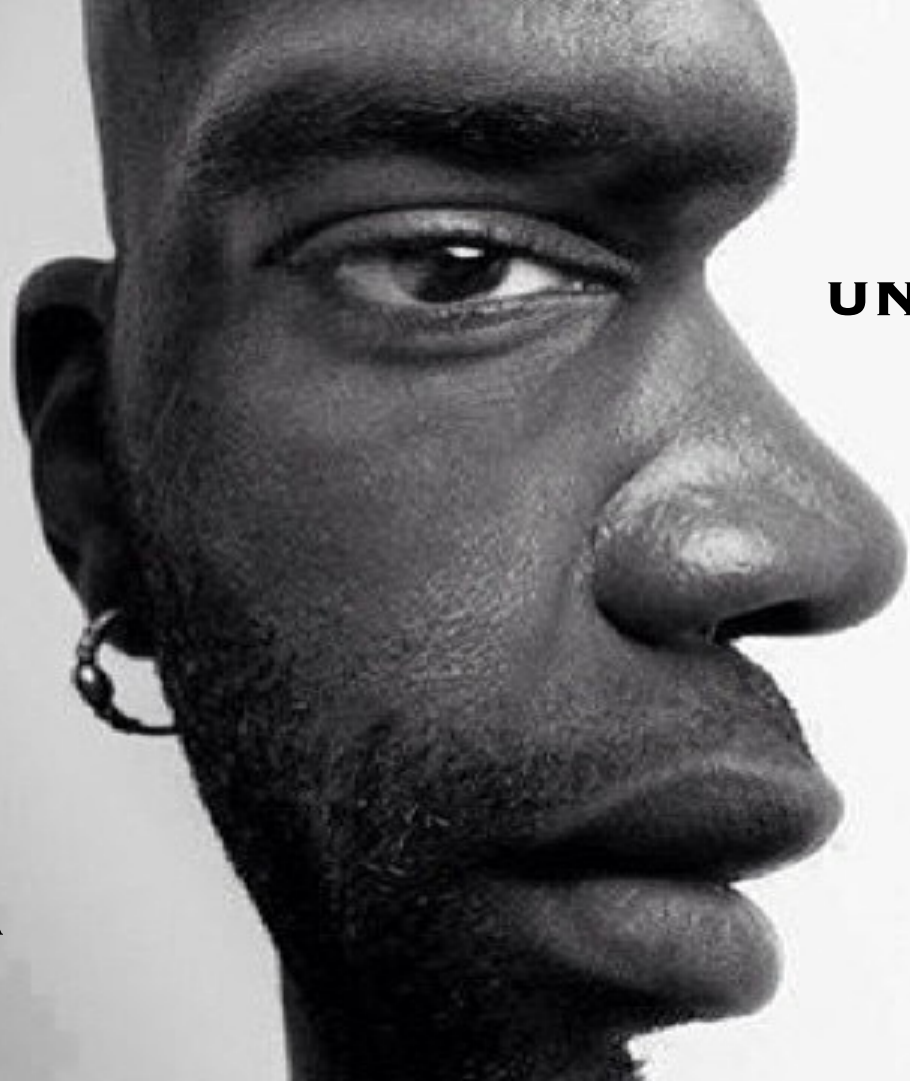
- durata della terapia con eparina (un tempo >5 giorni fattore di rischio)
- tipo (UFH bovina associata a rischio più alto rispetto all'eparina porcina)
- dose: la dose terapeutica si traduce in una riduzione delle PLT maggiore, ma anche i flush per l'eparinizzazione delle vie venose possono portare alla formazione di anticorpi
- sesso: le donne hanno circa il doppio della probabilità di sviluppare la HIT rispetto agli uomini, verosimilmente per la loro aumentata risposta immunitaria











**UNA SITUAZIONE
DIFFICILE ?**

**PUNTO DI
VISTA DEL
MEDICO
D'URGENZA
IN PS**

Una giornata nel Dipartimento di Emergenza...



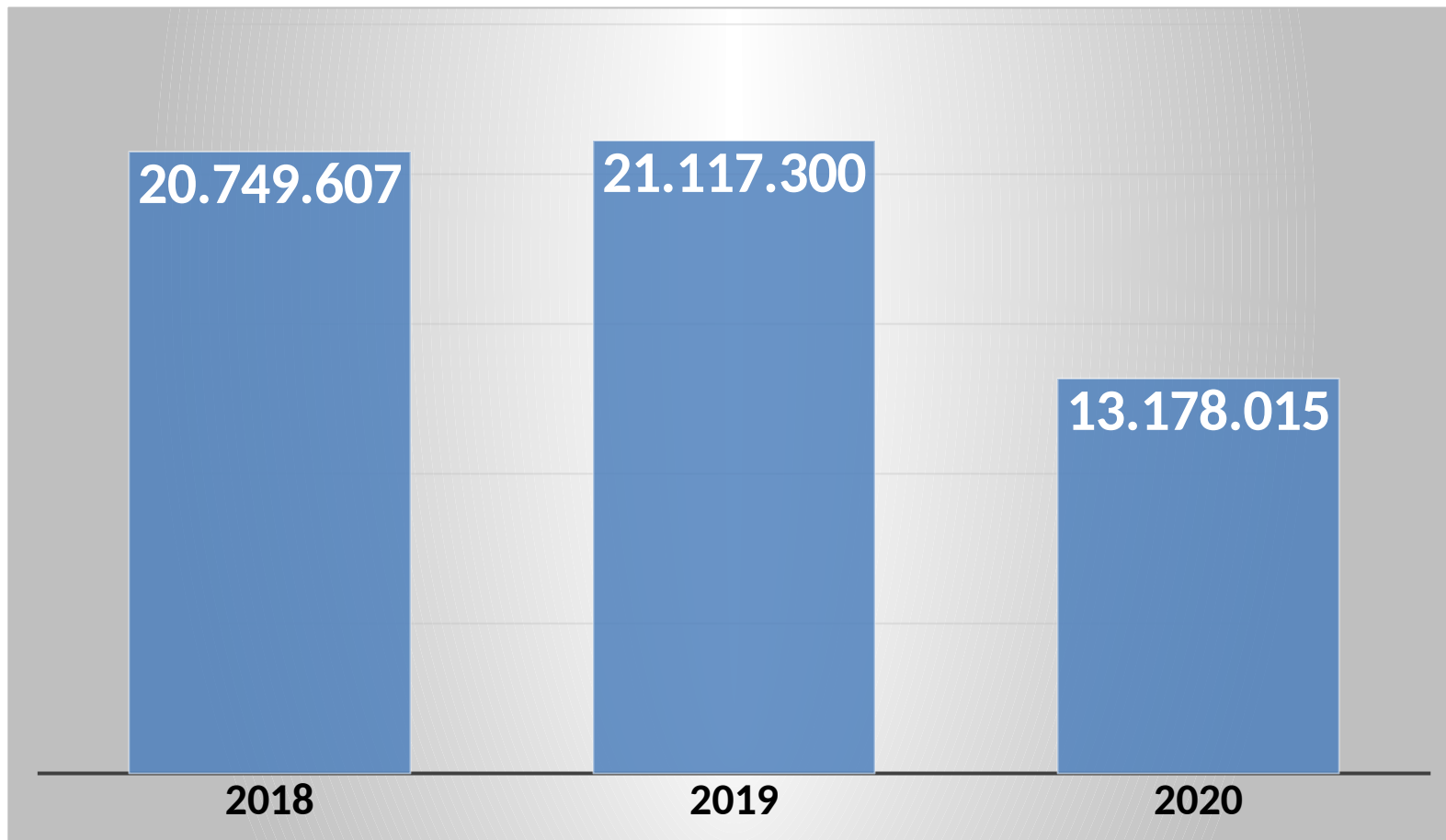
PRONTO SOCCORSO “VERY BUSY”



Il tempo è prezioso!



ACCESSI PRONTO SOCCORSO IN ITALIA





2019

- 21.117.300 accessi
- 60.000 accessi al giorno
- 2500 accessi all'ora
- 1 emergenza ogni 90 secondi



UN PO' DI CALCOLI.....ANNO 2019

13.726 CASI SU 21.117.300

ACCESSI IN PS

0,065%

8-9 CASI SU 13.093

RICOVERI DA PS/AOSGA

1:1500

1-2 CASI SU 2.750 RICOVERI

IN MU DA PS/AOSGA

1:1500



- 
- **SINTOMI**
 - **ANAMNESI**
 - **SCORE**
 - **LABORATORIO**
 - **TEAM MULTIDISCIPLINARE**
 - **SETTING ORGANIZZATIVO**

MAIN TOOLS

CLINICAL SIGNS



Table 1. Clinical manifestations of HIT.

Sign/symptom	Notes
Thrombocytopenia	The hallmark pattern is $> 50\%$ fall in the platelet count occurring day 5–10 after heparin exposure; other patterns may occur in less common variations of HIT
Thrombosis	Venous, arterial, or microthrombosis may occur Lower extremity DVT with or without PE, upper extremity CVC-associated DVT, splanchnic vein thrombosis, cerebral vein/dural sinus thrombosis are all associated with HIT
Venous gangrene of the limbs	Most cases are VKA associated but may also occur with HIT-associated DIC
Adrenal hemorrhage and/or insufficiency	Occurs secondary to adrenal vein thrombosis
Bleeding	Not classically associated with HIT; however, emerging evidence suggests that HIT is not protective against major bleeding Bleeding may be gastrointestinal, intracranial, retroperitoneal, or at other sites
Anaphylaxis-type reaction	Occurs shortly after heparin bolus is administered
Flap failure	Multiple case reports in the literature; argatroban has been used in this setting

Hallmark and less common clinical presentations of HIT are described.^{49,51–61}

CVC, central venous catheter; DIC, disseminated intravascular coagulation; DVT, deep vein thrombosis; HIT, heparin-induced thrombocytopenia; PE, pulmonary embolism; VKA, vitamin K antagonist.

Table 2. The 4Ts scoring system.

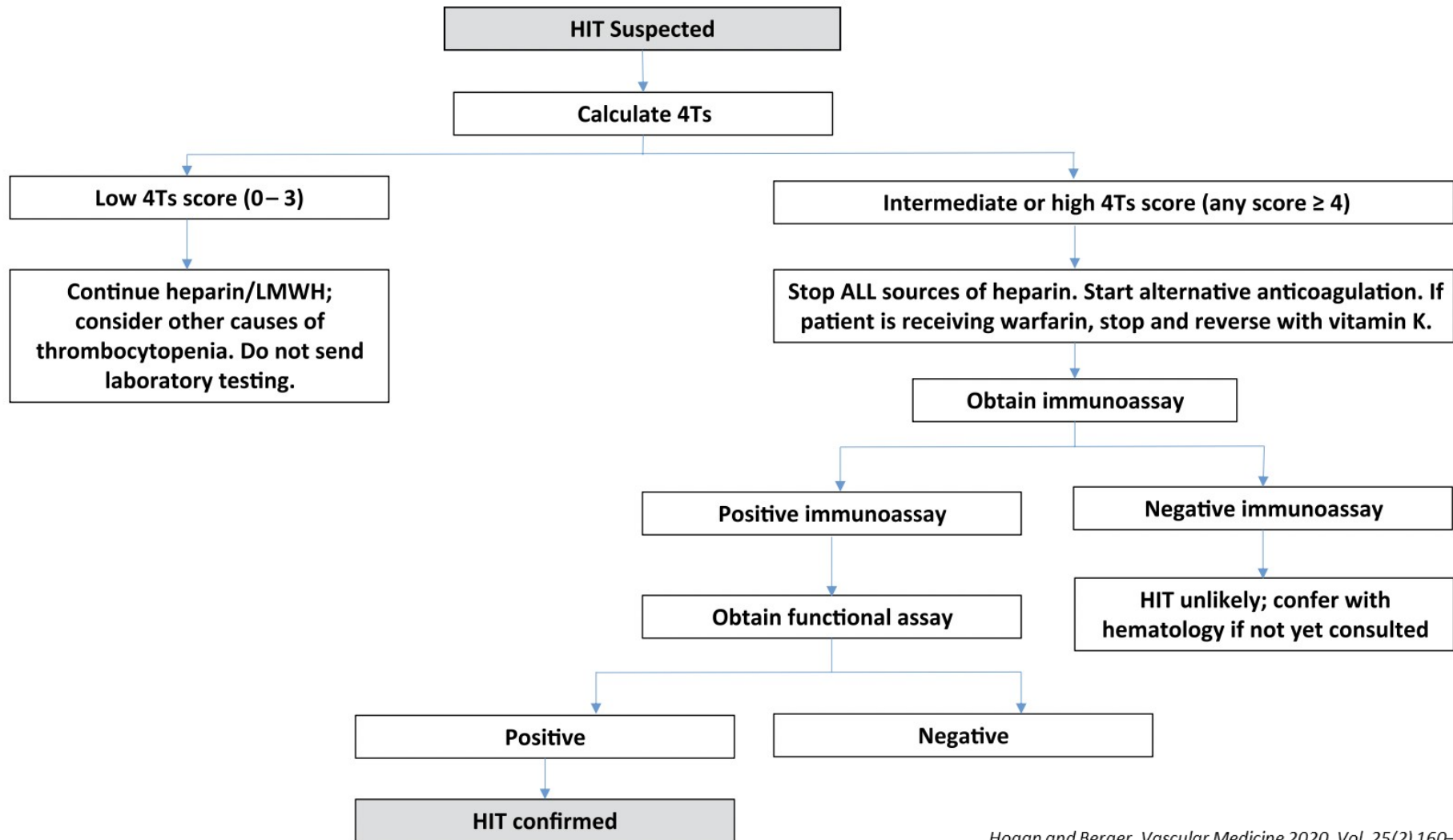
4Ts	2 points	1 point	0 point
Thrombocytopenia	Platelet count fall $> 50\%$ and platelet count nadir $\geq 20^a$	Platelet count fall 30–50% or platelet nadir 10–19	Platelet count fall $< 30\%$ or platelet nadir < 10
Timing of platelet count fall	Clear onset between days 5–10 or platelet fall ≤ 1 day (prior heparin exposure within 30 days) ^b	Consistent with days 5–10 fall, but not clear (e.g. missing platelet counts); onset after day 10 ^c ; or fall ≤ 1 day (prior heparin exposure 30–100 days ago)	Platelet count fall < 4 days without recent exposure
Thrombosis or other sequelae	New thrombosis (confirmed); skin necrosis ^d ; acute systemic reaction postintravenous UFH bolus	Progressive or recurrent thrombosis ^e ; non-necrotizing (erythematous) skin lesions ^d ; suspected thrombosis (not proven) ^f	None
Other causes for thrombocytopenia	None apparent	Possible ^g	Definite ^g

The 4Ts score is the sum of the value for each category: score 1–3 = low HIT probability; score 4–5 = intermediate HIT probability; score 6–8 = high HIT probability.

Heparin induced thrombocytopenia: position paper from the Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISIT)

The diagnosis of HIT is based on an algorithm in which the first step is the evaluation of clinical pre-test probability (4T-score). If the score is between 0 and 3, HIT is excluded; if the score is >3 an immunoassay should be performed. The laboratory should select an assay that can measure IgG antibodies to PF4/heparin: the higher the titre, the higher the probability of HIT. Then, if available, a functional test should be performed: the standard test is HIPA, which takes a long time, and requires expert operators and platelet preparations from four healthy donors.

Rossella Marcucci¹, Martina Berteotti¹, Anna M. Gori¹, Betti Giusti¹, Angela A. Rogolino¹, Elena Sticchi¹, Agatina Alessandrello Liotta¹, Walter Ageno², Erica De Candia^{3,4}, Paolo Gresele⁵, Marina Marchetti⁶, Marco Marietta⁷, Armando Tripodi⁸



Principi generali di terapia

For acute HIT:

- Stop any exposure to heparin or low-molecular weight heparin
- Initiate an alternative anticoagulant: argatroban, bivalirudin, fondaparinux, or danaparoid

For suspected HIT:

- If the 4T score is >3 , treat as acute HIT pending laboratory testing results

Anticoagulanti alternativi

Because **thrombin** also upregulates its own generation through feedback mechanisms and cellular activation, the result is an ongoing prothrombotic state that increases the risk of thrombosis.

Because **thrombin** plays a key role in HIT, it is an important target for therapeutic intervention with such agents as direct thrombin inhibitors.

terapia



Once HIT is diagnosed, we must distinguish between isolated HIT and HIT with thrombosis, and the presence of this complication must be actively investigated, even in the absence of symptoms. All sources of heparin must be removed, and alternative anticoagulants must be prescribed. Argatroban and danaparoid are the only approved agents for this specific indication given the available evidence derived from clinical trials. Danaparoid may also be used at prophylactic dosage, especially in patients with high bleeding risk. Argatroban causes PT and aPTT prolongation, which may confuse overlapping with warfarin. Alternatives include fondaparinux and DOAC, but evidence to support their use is only derived from case series or observational studies.

Danaparoid

In caso di HIT in terapia antitrombotica con UFH o EBPM in corso di **Gravidanza**, si suggerisce l'utilizzo di **Danaparoid**.

In caso di HIT in terapia antitrombotica con UFH o EBPM in **Pediatria**, si suggerisce l'utilizzo di Danaparoid

Il farmaco non richiede in genere monitoraggio di laboratorio; è tuttavia consigliabile eseguire una valutazione dell'effetto anticoagulante attraverso la misurazione dell'attività anti-fattore Xa nei pazienti con insufficienza renale e nei soggetti di peso >90 kg.

Argatroban

Argatroban: inibitore diretto della trombina.

Indicazioni: prevenzione della trombosi nella HIT. Prima scelta nei pazienti con insufficienza renale.

Dosaggio: Per la profilassi della trombosi nella HIT, si raccomanda un'infusione di 2 mg/kg/min, monitorando l'aPTT. Nei pazienti con ridotta funzionalità epatica si raccomanda di iniziare con 0.5 mg/kg/min e anche nei pazienti con scompenso cardiaco o MOF.

Rischio di sanguinamento: Negli studi ARG-911 e ARG-915, le emorragie maggiori hanno interessato rispettivamente il 3,1% e 5,3% dei pazienti con HIT isolata (vs. 8,2% e 8,6% nei controlli) e l'11,1% e 6,1% dei pazienti con HIT e trombosi (vs. 2,2% e 2,2% nei controlli). L'incidenza è risultata tre volte più alta nei soggetti nei quali il livello di aPTT era superiore di oltre tre volte quello iniziale rispetto a quelli nei quali il valore dell'aPTT rientrava nel range terapeutico.

Lepirudina

In caso di HIT in pazienti in terapia antitrombotica con UFH o EBPM si suggerisce l'utilizzo di **Lepirudina, inibitore diretto della trombina**.

In tutti i pazienti con HIT, si suggerisce l'utilizzo di Lepirudina con una dose di partenza di **0,10 mg/Kg/ora**, senza bolo iniziale, aggiustando le dosi in base al valore dell'aPTT (range 1,5-2,5) da eseguirsi ogni 4 ore fino al raggiungimento dello steady state.

In caso di pazienti particolarmente critici (ad esempio, con embolia polmonare massiva), si suggerisce di associare un bolo iniziale al dosaggio di 0,4 ml/kg.

In caso di insufficienza renale, la dose iniziale può essere ulteriormente ridotta a 0,05 mg/kg/ora e il controllo dell'aPTT deve essere eseguito ogni 4 ore fino al riscontro di due valori consecutivi in range prima di passare al monitoraggio giornaliero.

A close-up portrait of a young boy with short, light brown hair. He has a grumpy or angry expression, with furrowed brows and a downturned mouth. He is wearing a red long-sleeved shirt with a grey panel on the chest. The background is a solid dark grey.

**NESSUN CASO DIAGNOSTICATO
NEL 2019**

Contesto Organizzativo



- Laboratorio
- Radiologia
- Specialista
- ???????



1

SOSPETTO DIAGNOSTICO

- ✓ **Triage** (notizie cliniche dal paz e dai familiari/accompagnatori e/o documentazione clinica)
- ✓ **Anamensi** (terapia con eparina, recente intervento/procedura vascolare, emodialisi,...)
- ✓ **Esame Obiettivo**
- ✓ **Esami ematici, radiologici,**

2

GESTIONE MULTIDISCIPLINARE

3

TERAPIA

4

RICOVERO IN SETTING APPROPRIATO

Fondamentale...

**CONOSCENZA
COMPETENZE**

...quindi

FORMAZIONE

...meglio

MULTIDISCIPLINARE



“Con il talento si vincono le partite, ma è con il lavoro di squadra e l’intelligenza che si vincono i campionati”

Michael Jordan

Grazie!