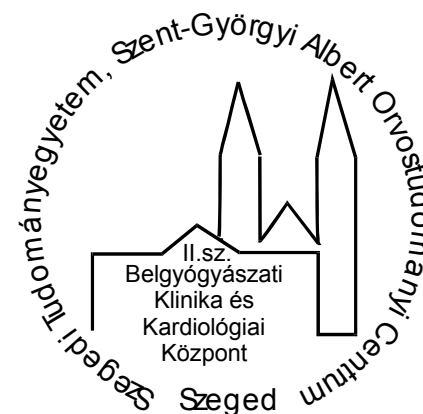


Alapvető alvadási szűrővizsgálatok – hemofiliák, protrombotikus kórképek, trombocitopátiák



Modok Szabolcs



SZTE, II. sz. Belgyógyászati Klinika
és Kardiológiai Központ
Haematológiai Osztály

Hemofília

Protrombotikus kórképek

Trombocitopátia

Vérzékenység

Hemofília

Trombocitopátia

Protrombotikus kórképek

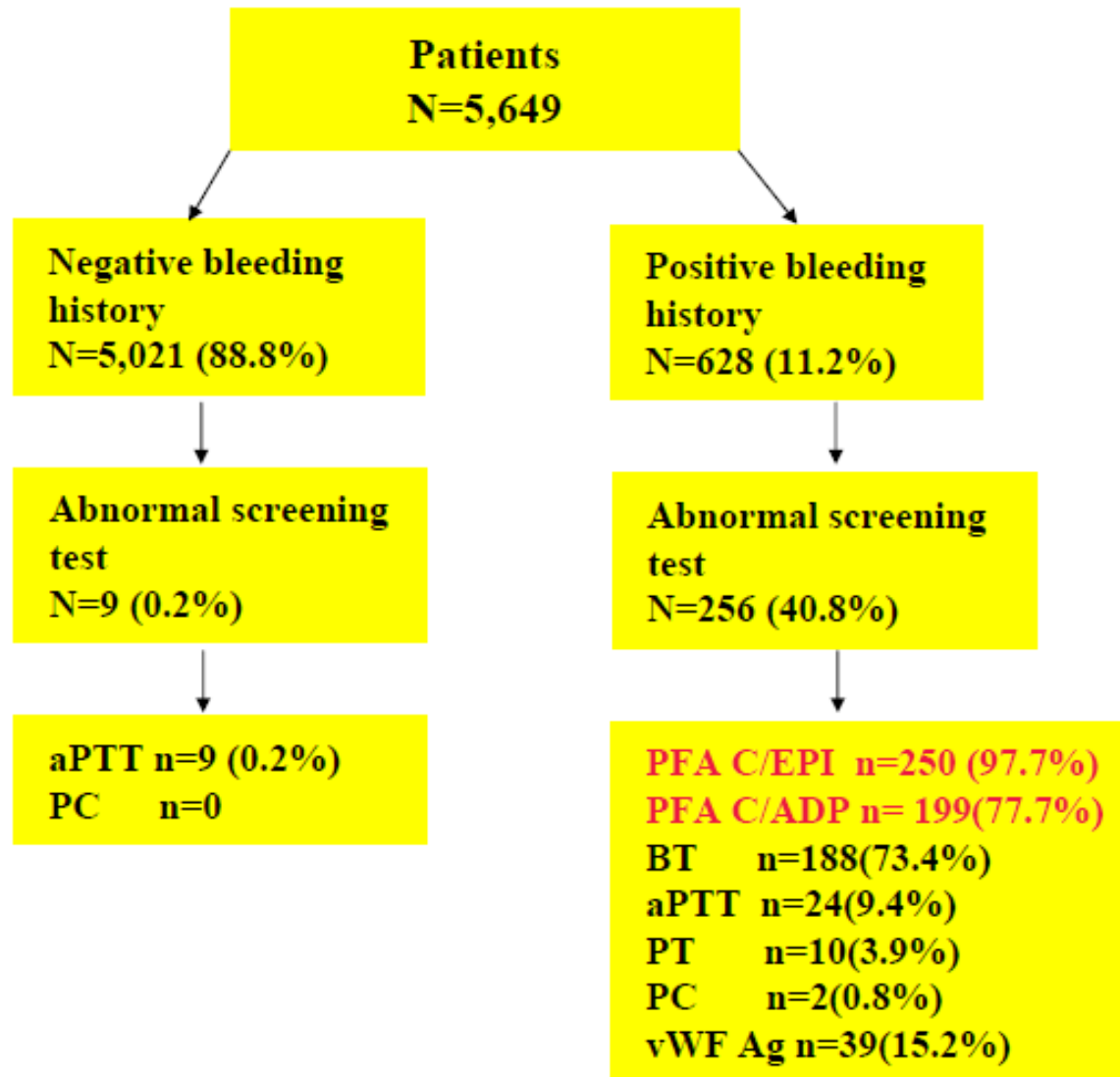
Preoperatív APTI, INR teszt (1966-2005)

Table I. Characteristics of the trials.

Reference	Surgical setting	Number of patients	Exclusion criteria	Definition of an abnormal coagulation test	Patients with abnormal coagulation test results (%)	Preoperative change in management (%)
Gabriel <i>et al</i> (2000)	Prospective Paediatric ENT	1479	No	Not stated	4	0-3
Houry <i>et al</i> (1995)	Prospective General surgery	3242	Yes†	PT <70% control APTT ratio >1.2 control	17	1
Burk <i>et al</i> (1992)	Prospective Paediatric ENT	1603	No	≥3SD above mean	2	1
Asaf <i>et al</i> (2001)	Paediatric ENT	PT = 373 APTT = 346	Yes*	PT >13 APTT >39.9 s (no normal range given)	PT = 32 APTT = 18	n/a
Howells <i>et al</i> (1997)	Paediatric ENT	261	Yes†	≥2SD above mean	15	0
Myssiorek and Alvi (1996)	ENT‡	1138	No	Not stated	1	0
Kang <i>et al</i> (1994)	Paediatric ENT	1061	No	Not stated	3	0-1
Manning <i>et al</i> (1987)	Paediatric ENT	994	Yes*	≥2SD above mean	6	0-1
Suchman and Mushlin (1986)	General surgery	APTT = 2134	Yes*	APTT >26.5 s (no normal range given)	16	n/a

(*Brit J Haem* 2008 140: 496-504)

Preoperatív vérzékenységi vizsgálatok



Invazív beavatkozás előtti APTI, INR

Beavatkozás	Eltérés+vérzés	Normális+vérzés
Bronchoscopeia	3/28 (0,11)	28/218 (0,13)
CVC	0/122	0/57
Femorális artéria	1/85 (0,012)	15/915 (0,016)
Májbiopszia	3/203 (0,015)	0/168
Paracentesis	1/37 (0,03)	10/352 (0,03)
Vesebiopszia	1/9 (0,11)	33/110 (0,3)

(Brit J Haem 2008 140: 496-504)

Fals negatív APTI és INR

(pozitív anamnézis)

- Enyhe haemophilia A
- vonWillebrand betegség
- XIII faktor hiány
- α 2-antitripszin hiány (PS/PC $\uparrow$)

(Brit J Haem 2008 140: 496-504)

Preoperatív vérzékenység kivizsgálás

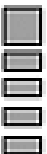
(Részletes anamnézis vs APTI és INR, BCSH 2008)

1. Nem szelektált betegcsoportban a műtét vagy invazív beavatkozás előtti általános koagulációs szűrés a posztoperatív vérzés jóslására nem ajánlott.
2. Családi anamnézist, korábbi traumás vagy műtét utáni vérzések részleteire és a hemosztázist befolyásoló gyógyszerek szedésére kiterjedő anamnézist kell felvenni a betegtől műtétek és invazív beavatkozások előtt.
3. Ha a vérzékes anamnézis negatív további koagulációs szűrés nem indokolt.
4. Ha a vérzékes anamnézis pozitív, akkor a klinikai adatok alapján vezetett részletes kivizsgálás szükséges. (*Brit J Haem* 2008 140: 496-504)

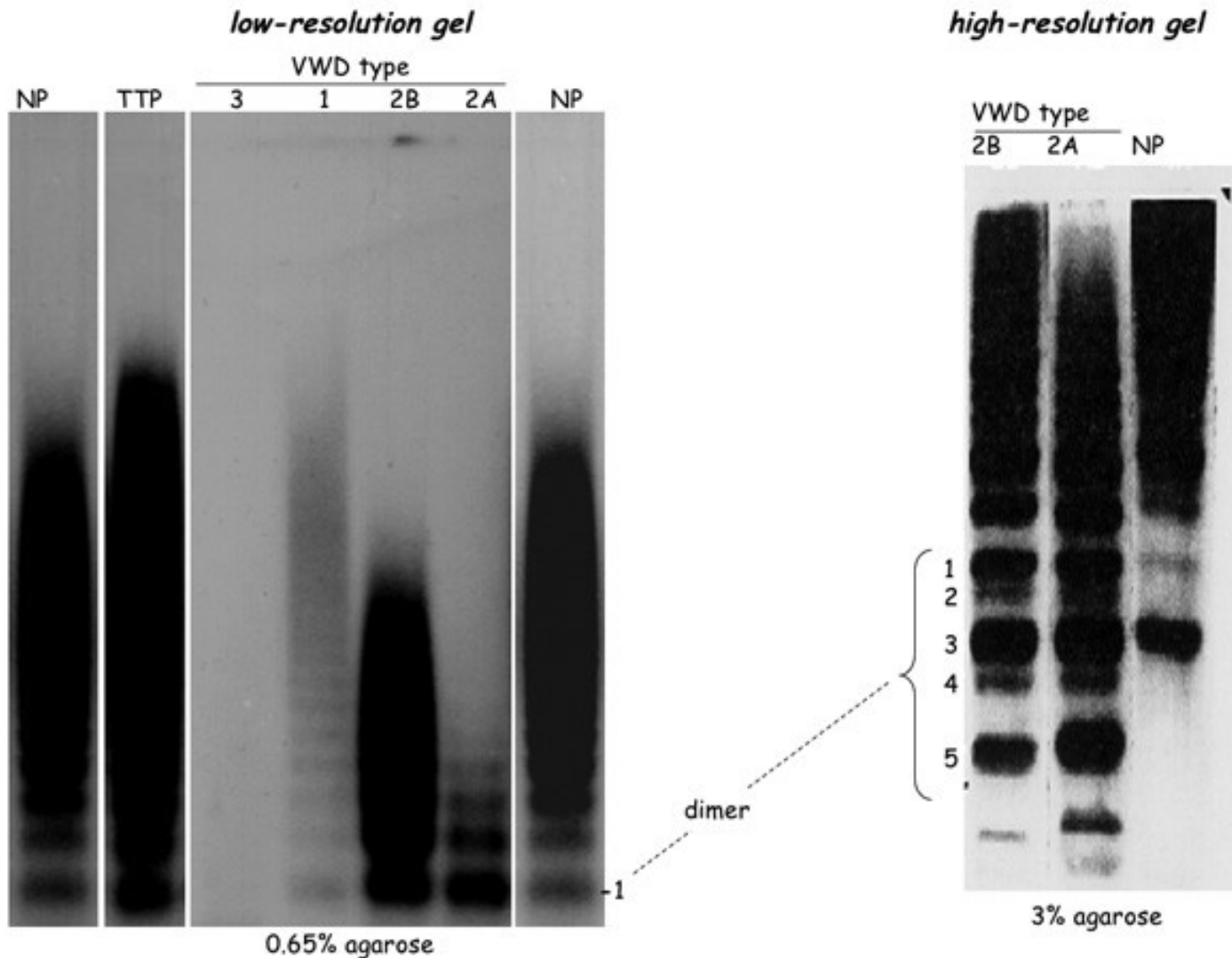
Von Willebrand betegség

- 1:100-1000 prevalencia
- 250kDa-20x10⁶Da multimerek
- Thrombocyta adhézió és FVIII hordozó fehérje
- Akut fázis fehérje
 - ABO vércsoport, stressz, oestrogén, terhesség, malignitás, thyrotoxicosis is befolyásolja a szintjét
- 1 típus: 75%, 2 típus: 25%, 3 típus: ritka
- Mucocutan vérzések, 2B típusban thrombopenia
- Ismételt vérvételek és családszűrés
- Ricof vs PFA-100® vs RIPA (2B típus)
- Cut off: 0,3 U/mL, határeset: 0,3-0,5 U/mL
- 2N típus vs hemofília A: ffi és nő, aut rec öröklődés

vW betegség laboratóriumi diagnóza

	Normal	Type 1	Type 2A	Type 2B	Type 2M	Type 2N	Type 3	PLT-VWD*
VWF:Ag	N	L, ↓ or ↓↓	↓ or L	↓ or L	↓ or L	N or L	absent	↓ or L
VWF:RCo	N	L, ↓ or ↓↓	↓↓ or ↓↓↓	↓↓	↓↓	N or L	absent	↓↓
FVIII	N	N or ↓	N or ↓	N or ↓	N or ↓	↓↓	1-9 IU/dL	N or L
RIPA	N	often N	↓	often N	↓	N	absent	often N
LD-RIPA	absent	absent	absent	↑↑↑	absent	absent	absent	↑↑↑
PFA-100® CT	N	N or ↑	↑	↑	↑	N	↑↑↑	↑
BT	N	N or ↑	↑	↑	↑	N	↑↑↑	↑
Platelet count	N	N	N	↓ or N	N	N	N	↓
VWF multimer pattern	N 	N 	abnormal 	abnormal 	N 	N 	absent	abnormal 

vW faktor multimer analízis



Hemofília A és B

- Prevalencia: A: 1:10000 és B: 1:50000
- Izolált APTI megnyúlás
- Súlyosság faktorszint függő
 - $< 1\%$, $1-5\%$, $5\%<$
- Hordozó státusz és antenatalis diagnosztika (genetika)
- Gyakoribb az inhibitor hemofília A-ban (jelentős struktúrális mutációk)
- Inhibitor: keverékes tesztben (2 óra 37°C) nem korrigálódik
- Inhibitor titer: a beteg plazma hígítása, ami 50% FVIII szint csökkenést okoz a normál plazmában (Bethesda egység)

Hemofilia A

- Az esetek kb 30% új mutáció
- Haemostasis „challenge” a beteg élete során?

Ritka örökletes vérzékenységek

- Prevalencia 1:10⁶
- 1 típus: kvantitatív, 2 típus kvalitatív
- XIII faktor def.
 - spontán vérzés, késői posztop. Vérzés
 - köldökcsont vérzés
 - ELISA
- XI faktor def. (faktorszint mérés)
- Hypo/afibrinogenaemia (nem alvadó PI, APTI, TI)
- Disfibrinogenaemia (norm. mennyiség, csökkent funkció)
 - klinikailag thrombosis hajlam – vérzékenység
- VII faktor def. (PI megnyúlt, APTI norm, faktorszint mérés)
 - Hemofiliához hasonló vérzékenység

Thrombocyták

- 7-10 napos élettartam
- Aktiváció > fibrinogén receptor (GPIIbIIIa) konformáció változás > fibrin/fibrinogén kötés > adhézió és aggregáció (von Willebrand faktor és kollagén)
- Anionos foszfolipid felszín a koagulációs kaskád számára

Bőrvérzések leírása

Petechia: Tűszúrásnyi (< 2 mm) vér extravazáció

Purpura: 2 – 10 mm átmérőjű vérzés, ami a szubkutiszt is érinti, lehet tapintható és nem tapintható

Ecchymosis: vérzés a bőrbe és a szubkutiszba, átmérője > 1 cm, sötét lila, sötét fekete (gangréna, Syncumar nekrozis), vörös (szteroid, szenilis „purpura”)

Telangiectasia: nyomásra elhalványodó, változó méretű bőrelváltozások, melyek a vöröstől sötét liláig sokféle színűek lehetnek



(a) Teleangiectasia



(b) Senilis purpura



(c) Skorbut

Schönlein-Henoch purpura



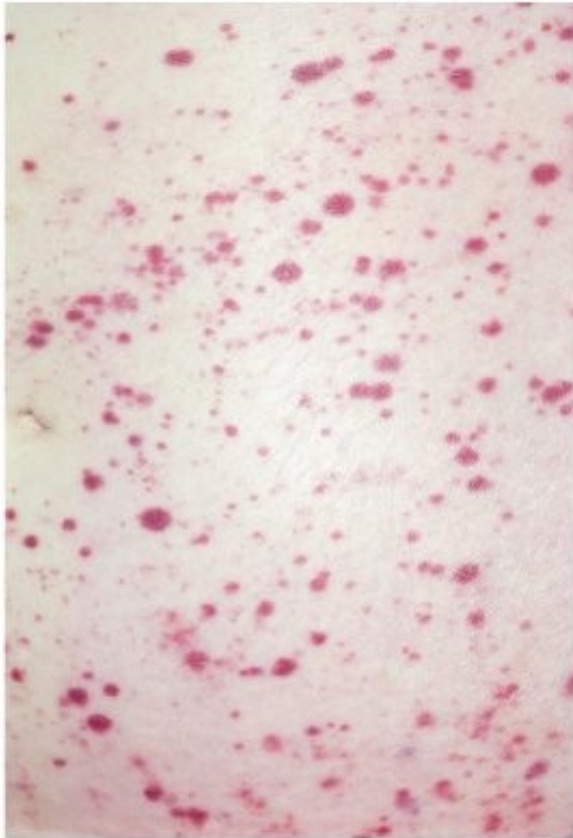
(a)



(b)

From: *Essential Haematology*, 6th Edn. © A. V. Hoffbrand & P. A. H. Moss.
Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

Thrombocytopenia



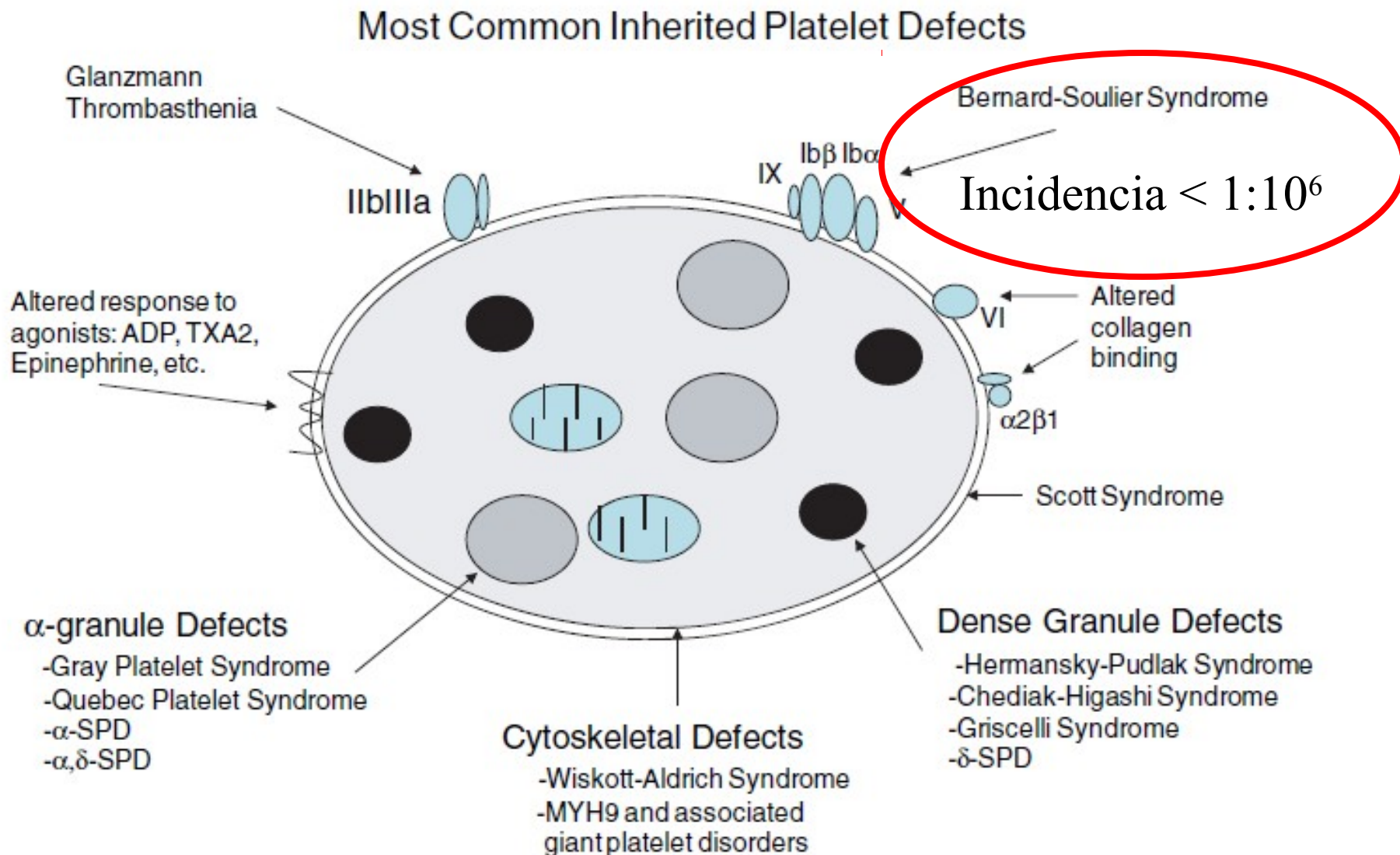
(a)



(b)

From: *Essential Haematology*, 6th Edn. © A. V. Hoffbrand & P. A. H. Moss.
Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

Gyakoribb örökletes thrombocytopátiák



Gyakoribb örökletes thrombocytopátiák

Table 1. Summary of platelet defects.

Diagnosis	Phase of clot formation	Key diagnostic findings	Thrombocytopenia?
Bernard–Soulier syndrome	Initiation	Lack of GPIb-IX-V Impaired aggregation to ristocetin Giant platelets	<u>Mild</u>
α -SPD (gray platelet syndrome)	Extension	Lack of α -granules on EM Large, gray, agranular platelets	<u>Mild to moderate</u>
δ -SPD	Extension	Lack of δ -granules on EM Reduced secondary wave of aggregation Low levels of platelet ADP, ATP	None
Chediak–Higashi syndrome	Extension	<u>Oculocutaneous albinism</u> δ -granule defects <u>Progressive neurological deterioration</u> Cytoplasmic inclusions	None
Hermansky–Pudlak syndrome	Extension	<u>Oculocutaneous albinism</u> δ -granule defects Pulmonary fibrosis	None
$\alpha\delta$ -SPD	Extension	Defects in primary and secondary aggregation Lack of α - and δ -granules on EM	None to mild
Glanzmann thrombasthenia	Consolidation/aggregation	Lack of GPIIb–IIIa Poor aggregation with ADP, collagen, Epi Normal ristocetin induced aggregation Absent clot retraction Morphologically normal platelets	None

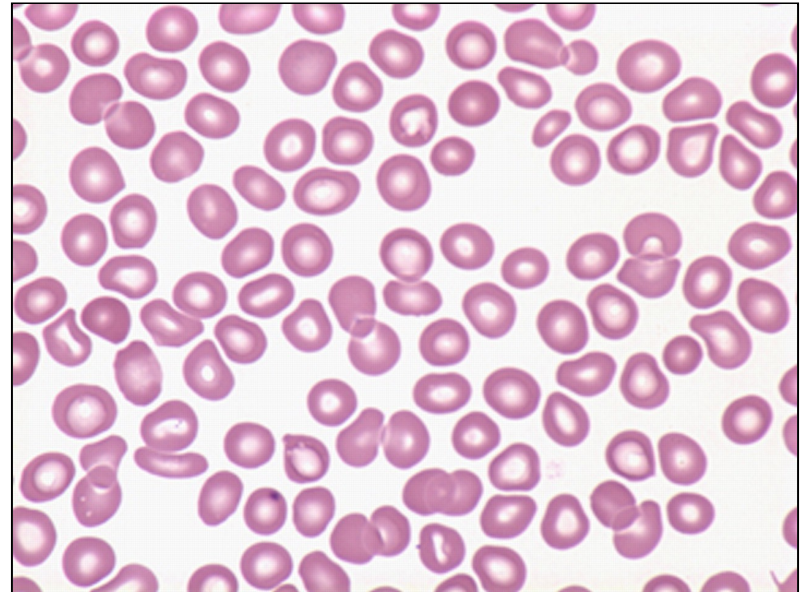
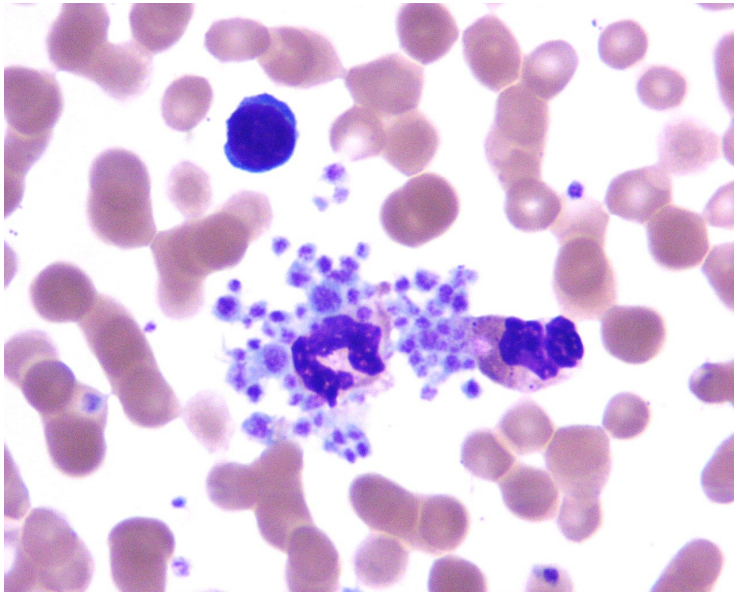
ADP, adenosine diphosphate; ATP, adenosine triphosphate; EM, electron microscopy; GP, glycoprotein; SPD, storage pool disease.

Thrombocyta funkció laborvizsgálata

- Thrombocyta szám és méret
- Vérkenet (thrombocyta morfológia)
- Funkció „low shear” esetén (aggregometria)
- Funkció „high shear” esetén (PFA-100®)
- Sejtfelszíni fehérjék áramlási citometriával
- Granulumok (ELISA, EM) és nukleotidok (HPLC) vizsgálata
- Vérzési idő rutin/szűrő vizsgálata nem javasolt

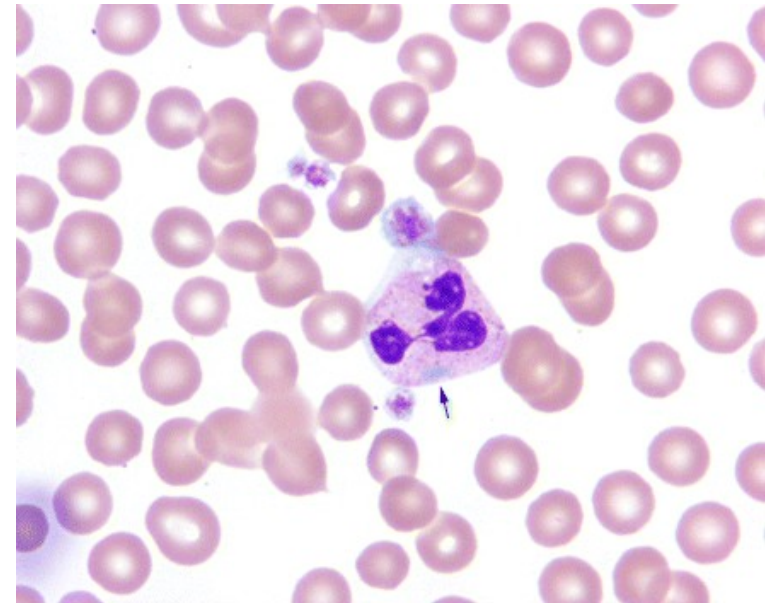
Thrombocyta szám

- Normál > 100 G/L (!)
- Pseudothrombocytopenia
- 80 G/L-ig funkcionálisan elegendő
- 20 G/L alatt spontán vérzések
- Kemo/aplasia: több vérzés
- Immun thrombocytopenia (ITP): kevesebb vérzés



Thrombocyta mérete

- Nagyobb thrombocyta „aktívabb”
- $MPV > 10 \text{ fL}$
 - May-Hegglin anomália (MYH9 mutáció)
 - Szürke vérlemezke sy.
- $MPV < 7 \text{ fL}$
 - WAS
 - X-hez kötött thrombocytopénia
- *Retikuláris* thrombocyták
= fiatal alakok



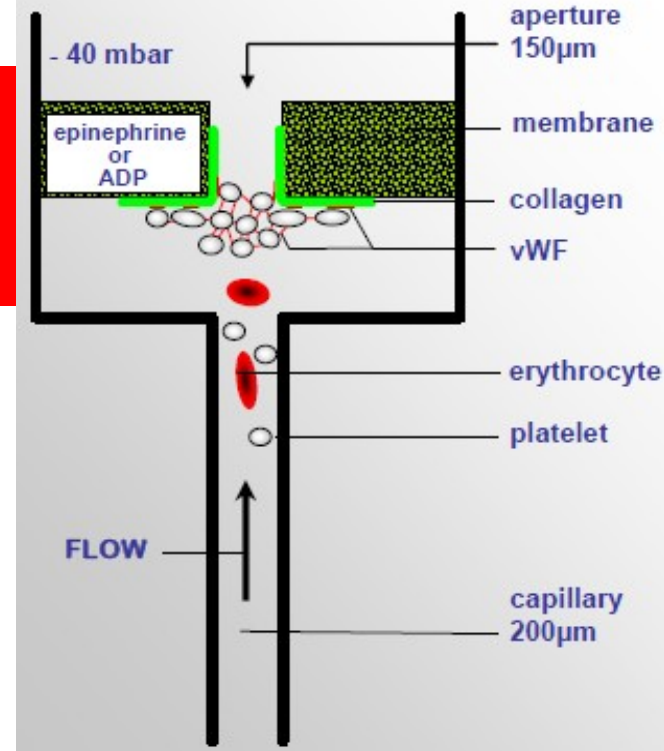
Aggregometria

- Citrátos vérből thrombocyta gazdag plazma (PRP)
- 4 órán belül
- Rosszul korrelál a vérzékenységgel
- Kivéve:
 - Glazmann thrombaszténia (GPIIbIIIa)
 - Bernard-Soulier sy. (GPIb-IX-V)
- Agonisták: ADP, kollagén, arachidonsav, adrenalin, ristocetin (GPIb-IX-V, vWF)
- RIPA (1,2 és 0,5 mg/mL): + 0,5 > vW betegség 2B, terhesség
- Multiplate (Roche): gyógyszerhatás vizsg.





PFA 100®



- Citrátos vér > 21G tűvel 4 órán belül
- Kollagén/epinephrin vagy kollagén/ADP
- „CT = closure time”
 - -/- normális thrombocyta funkció
 - +/- ASA vagy más gyógyszer
 - ++ vW, veleszületett thrombocyta funkció zavar

Thrombocyta funkció vizsgálata a haematológus szemével

- Szinte kizárólag a veleszületett vérzékenység (thrombocytopátiák) diagnosztikájában
- Szerzett thrombocytopátiák esetén a vérzékenységgel való korreláció nem megalapozott

Vérzékenység: alaphelyzetek

- Váratlan vérzés műtét során vagy utána
- Spontán, szokatlan és nagyfokú bőrvérzés, purpura, orrvérzés
- Krónikus vérzéses hajlam

Perioperatív vérzések

- Sebészi/technikai³
 - 66-74%^{1,2}
 - Egy helyről vérzik
 - Hirtelen kezdődött masszív és gyors
 - Világos vörös vagy pulzáló
- Hemosztázis eltérés³
 - Több helyről vérzik
 - Tartós „oozing” vérzés nem meghatározható forrásból
 - Késői vérzés megfelelő hemosztázis után

¹Hall TS et al, Ann Thorac Cardiovasc Surg 2001, 7:352-7.

²Vivacqua A et al, Ann Thorac Surg 2011, 91:1780-90.

³Kitchens C, in Consultative Hemostasis and Thrombosis, 2008

Hematológus eszközei a vérző beteg konzultációja során

- Anamnézis
 - Személyes és családi anamnézis a sebészi vérzés legjobb jelzője
 - Vese-, máj vagy hematológiai betegség, anémia
 - Gyógyszerelés
- Laborleletek
 - Műtét előtti szűrővizsgálat negatív anamnézis esetén nem segít a vérzés előrejelzésében
 - Perioperatív
 - PI, APTI, fibrinogén, TI, trombocitaszám (rövid átfutási idő¹)
 - Műtét előtti vérzési idő és PFA-100® nem segít
 - TEG és ROTEM: transzfúziók vezérlése céljából
- Kezelési lehetőségek

¹Chandler WL et al, Transfusion. 2010, 50:2547-52.

Vérzékenység jellemző tünetei

	Thrombocyta vagy vascularis	Alvadási rendszer zavara
Nyálkahártya vérzés	Gyakori	Ritka
Petechiák	Gyakori	Ritka
Mély haematomák	Ritka	Jellemző
Vérzés bőrsérülésből	Elhúzódó	Minimális

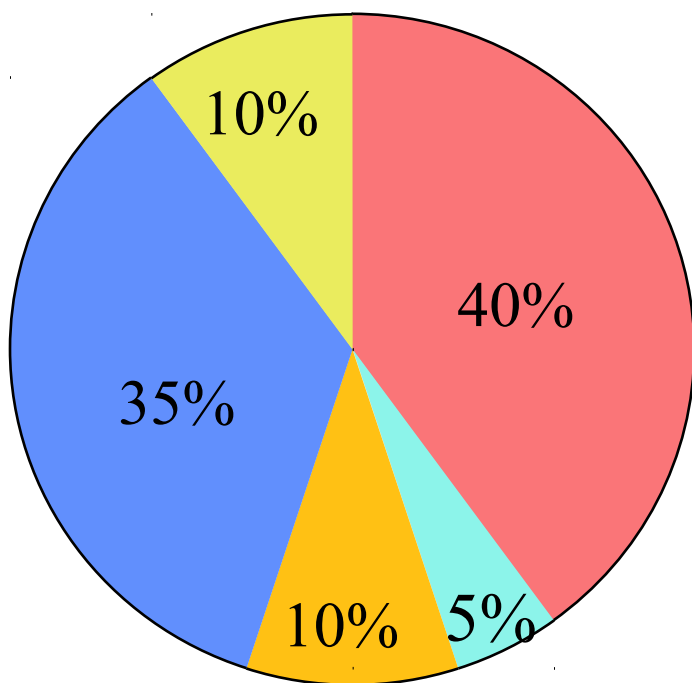
(Adapted from Hoffbrand, Moss: Essential Haematology, 6th Edition)

Örökletes thrombophilia

<u>Típus</u>	<u>Prevalencia (%)</u>	<u>Rel. Thr. kockázat (x)</u>
AT III hiány	0.02	20
PC hiány	0.2	7
PS hiány	0.2	7
FV-Leiden		
heterozygóta	7-10	6
homozygóta	0.1	30
FII-G20210A		
heterozygóta	2	3
homozygóta	0.04	15
Hyperhomocyst.	2	7
Magas FVIII szint	11	3
Összesen	15-25 %	

Prevalencia klinikailag thrombophiliás betegcsoportban

Klinikailag thrombophiliás: VTE 45-50 éves kor előtt, ismétlődik, vizcerális vagy agyi erekben, családi halmozódás, habituális abortus, kumarin bőrnekrozis, praeeclampsia, HELLP, intrauterin növekedési elmaradás – thrombophiliásként kezelendő!



APC rezisztencia - FV Leiden

Ritka ismert thrombophiliák

AT III, protein C, protein S hiány

Prothrombin 20210 A mutáció

Ismeretlen

Szerzett thrombophilia

- > 75 év
- > 30kg/m² BMI
- Myeloproliferatív betegségek (ET, PV)
- Haemolysis
- Nephrosis sy.
- Malignus betegségek és bizonyos kezelések
- COPD
- Sepsis
- LA, α -CA, α - β 2GP
- PNH
- OC, HRT
- Korábbi VTE

TF szűrés: Kit? Mikor? Mire?

Kit?

Ajánlott: klinikailag thrombophiliás

NEM ajánlott: átlag populáció, anticoncipiens első felírása előtt (pozitív családi anamnézis kivételével), artériás thromboembolisatio (kivéve szokatlan életkor, lokalizáció), tünetmentes gyermekek serdülőkor előtt

Mikor? Legalább 3 hónappal az akut esemény után

Mire? Ha szűrés mellett döntöttünk, akkor célszerű átfogó vizsgálatot végezni. (vénás vs artériás)

A klinikailag TF esetek „csak” 65%-ában tudunk biokémiai eltérést kimutatni.
De a többi beteg is TF-ként kezelendő.

Másodlagos profilaxis

3-6 hónap

Átmeneti kockázat
(immobilizáció, pl gipsz,
műtét, gyermekágy)
Disztális MVT

6-12 hónap

Tartós kockázat
Proximális MVT
Heterozigóta FV(Leiden)
FIIIG20210A
Elégtelen rekanalizáció

Élethosszig

Permanens kockázat
Recidív MVT
Idiopathiás prox. MVT/PE
Súlyos PTS
Homozigóta FV(Leiden)
AT/PS/PC hiány
Anticardiolipin antitest

Daganatos betegség + MVT/PE: 3 hónap LMWH, utána VKA

Kiterjedt superficiális thrombophlebitis esetén 4 hétig profilaktikus dózisú LMWH

(*Chest.* 2008; 133:454S-545)

MVT recidíva kockázat becslése

DD 1 hónappal az antikoaguláns felfüggesztése után első MVT-ben
(n = 608)

36,7% pozitív

63,3% negatív

Antikoagulálás
Esemény: 2,9 %

Nincs kezelés
Esemény: 15%

Nincs kezelés
Esemény: 6.2 %

(NEJM 355:1780-1789, October 26, 2006)

(Blood. 2008 Aug 1;112(3):511-5.)

Reziduális MVT vizsgálata ultrahang segítségével (n=258)

180 UH +

78 UH -

VKA-

VKA+

27.2 %

19.3 %

HR: 24.9!

1.3 %

Recidíva

Köszönöm a figyelmet!



Vérzéscsillapítás lehetőségei

- Lokális/sebészi
- Thrombocyta aggregáció gátló: thrombocyta transzfúzió
- Heparin antidótuma: protamin (LMWH: 1,3x)
- EAC (Acepramin)
- Tranexánsav (Exacyl p.o./i.v.)
- FFP
- Cryoprecipitátum (fibrinogen, FII, FVIII)
- PCC (prothrombin complex concentrate, FII, VII, IX, X)
- Rekombináns FVII

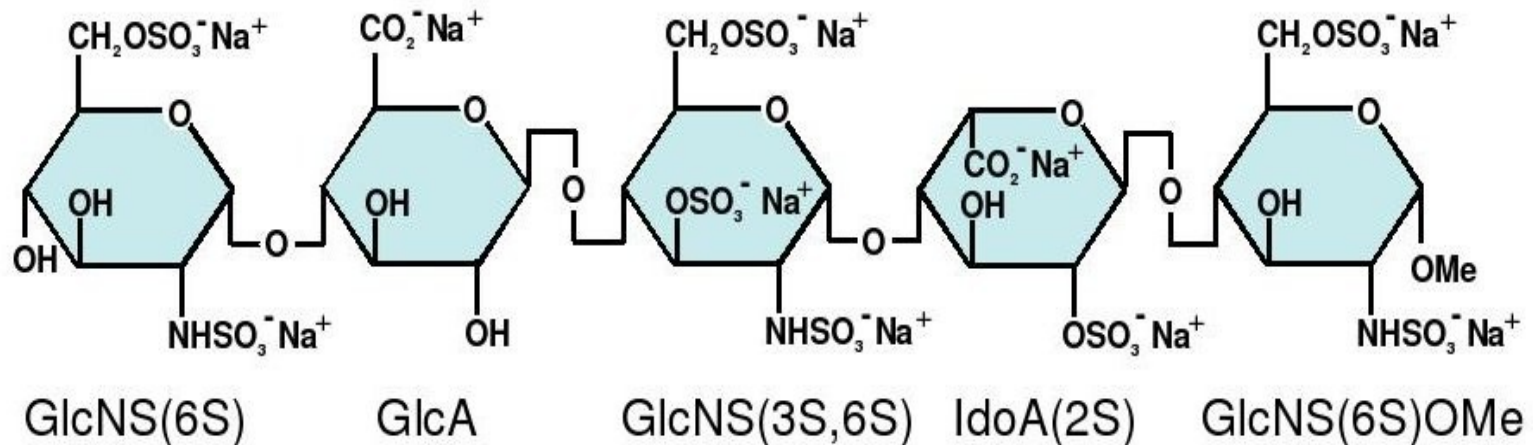
Danaparoid nátrium (Orgaran[®])

- Kis molekulatömegű GAG (6 kD, disznóbél kivonat)
- Vesén át választódik ki, plazma $T_{1/2}$ 22 óra
- Terhesekben „a választandó szer”
- Terápiás dózis: naponta 2x2-3 ampulla
- Profilaktikus dózis: naponta 2x1 ampulla
- Max 14 napig (terhesekben tovább is)
- Minotorizálás: anti-Xa (célérték: 0,5-0,8 U/mL)
- Heparinnal keresztreagálhat
- 750 anti-Xa IE/0,6 ml, 10 ampulla (~ €350)

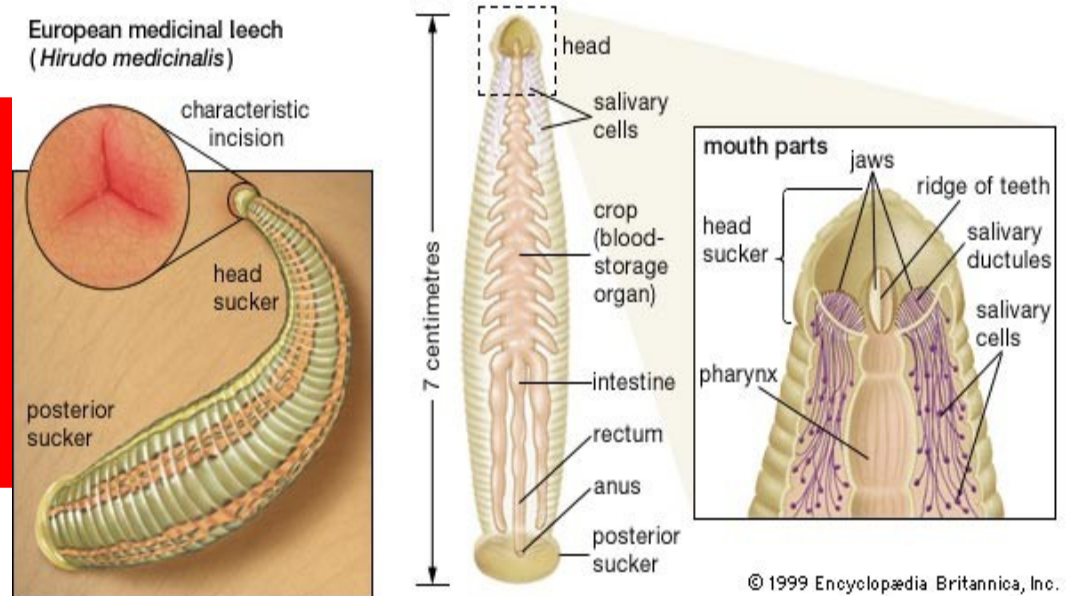
(Egyedi import)

Fondaparinux nátrium (Arixtra[®])

- Szintetikus pentaszacharid
- Tiszta anti-Xa hatás
- Naponta 1x adagolható
- Terápiás dózis: 7,5 mg/nap
- Profilaktikus dózis: 2,5 mg/nap
- Antidótuma: aFVII (NovoSeven)



Lepirudin (Refludan®)



- Direkt trombin inhibítor hatás
- Plazma $T_{1/2}$ 1,5 óra
- Vesén választódik ki
- Dózis: 0,4 mg/tskg iv bolus + 0,15 mg/tskg/h iv
- 2x25 mg sc
- Max 2-10 napig (antigenitás!)
- Cél: APTI 2x (LA, UFH zavarhatja)
- Terheseknek nem ajánlott

Argatroban

- Szintetikus direkt thrombin inhibitor
- Arginin analóg
- Májon át választódik ki
- Dózis: 2-10 $\mu\text{g/kg/perc}$
- Májbetegségben dózisredukció
- Plazma $T_{1/2}$ 40 perc
- Monitorizálás APTI-val
- INR-t is menyűjtja, beállításkor célérték: 4

HIT korszerű kezelése: alternatív antikoagulánsok

☐ Nagyon valószínű és bizonyított HIT esetén

- ☐ danaparoid (Orgaran)(1B)
- ☒ lepirudin (r-hirudin, Refludan) (1C)
- ☐ argatroban (1C)
- ☐ fondaparinux nátrium (Arixtra) (2C)
- ☐ bivalirudin (Angiox) (2C)
- ☐ dabigatran?, rivaroxaban?



☐ VKA kezdés: normális thrombocytaszám (150 G/L), alacsony kezdődózis, legalább 5 napos átfedés

☐ A már elkezdett VKA kezelést K vitaminnal fel kell függeszteni
(*Chest.* 2008; 133:340S-380)

Kezelés – Warkentin, TE gyakorlata

- SRA (kedd és csütörtök), EIA-IgG (péntek, QC_{SRA})
- Mekkora a HIT valószínűsége?
 - Nagy: terápiás dózisú danaparoid v. fondaparinux
- Mi az dózisú antikoaguláns kezelés indikációja?
 - Kis v. közepes HIT kockázat + erős antikoag. indikáció = terápiás dózisú alternatív antikoaguláns
- Milyen a beteg vesefunkciója?
 - Danaparoid és fondaparinux vesén át ürül
- Várható-e invazív beavatkozás a következő napokban?
 - $T_{1/2}$ Danaparoid (25h) fondaparinux (17h) hosszú
- Interim kezelés fentiek, végső döntés SRA alapján
- Diagnózis: $4T \text{ score} \geq 4$ és SRA^+

ITP - definíció

- **Primer ITP (80%)**
 - Izolált trombopénia, < 100 G/L
 - Nincs más, a trombocitopéniával kapcsolatba hozható betegség
 - „*legjobb diagnosztikus teszt a sikeres terápiás próbálkozás*”
 - **Szekunder ITP**
 - Minden egyén immun trombocitopénia (HCV, HIV, HP, SLE*, APS*, WAS, CVID, CLL, stb)
 - Nevezéktan – pl. *szekunder ITP (lupushoz társuló)*
- * ANA, aPL klinikai tünetek nélkül nem jelent szekunder ITP-t

Thrombocytopenia – (gyógy)szerek

Csontvelő szupresszió

- Várható
 - Ionizáló sugárzás
 - Citotoxikus szerek
 - Ethanol
- Idiosyncrasiás
 - Chloramphenicol
 - Co-trimoxazol
 - Idoxuridin
 - Penicillamin
 - Szerves arzén
 - Benzol
 - Ticlodipin

Immun mechanizmus

- Arany sók, Phenacetin
- Penicillin, Rifampicin, Sulfonamid, Trimetoprim, Cefalosporin, PAS
- Diazepam, Valproát, Carbamazepin
- Acetazolamid, Tiazidok, Furosemid
- Chorpropamid, Tolbutamid
- Digitoxin, Methyldopa, Heparin, Chinin, Chinidin, Ranitidin

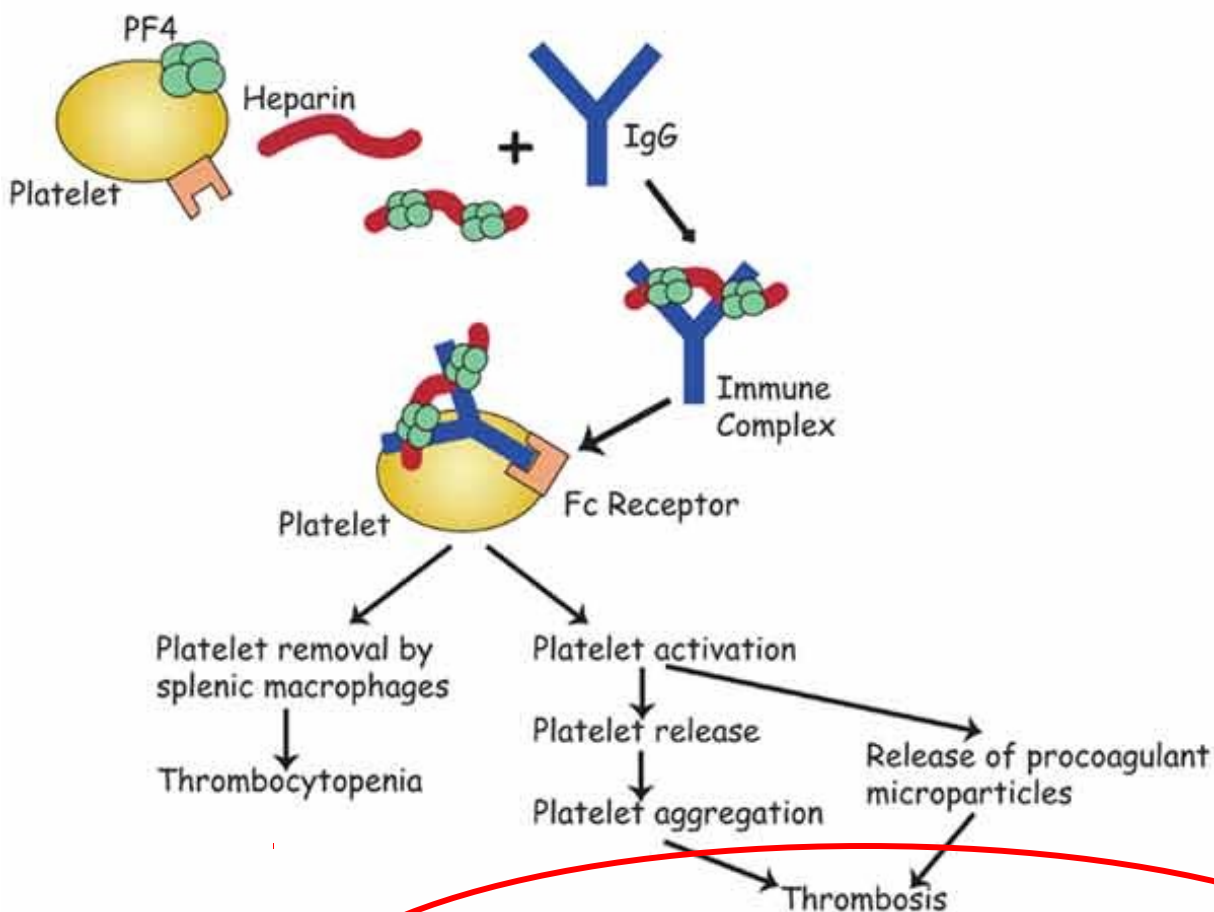
ITP – diagnosztika

(felnőttekben)

Kötelező	Segíthet	Kérdéses hasznú
Anamnézis (családi is)	GP specifikus AT	TPO
Fizikális vizsgálat	APL AT	Fiatal trombociták
Vérkép és retikulocita	PM funkció és LATS	PaIgG
Vérkenet	Terhességi teszt	Trombocita $T_{1/2}$
Vércsoport	ANA	Vérzési idő
Coombs	CMV, Parvo B19 PCR	Szérum komplement
Csontvelő (biopszia, citogenetika, áramlási citometria)*		
IgG, A, M szintek		
HP, HCV, HIV (felnőttek)		

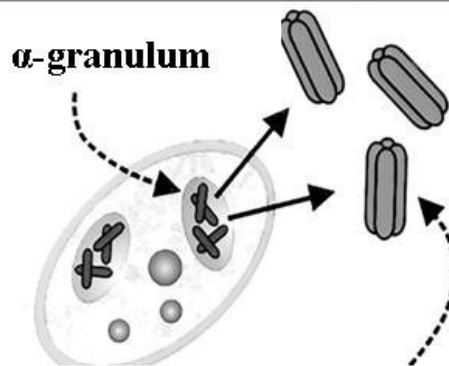
* Felnőttekben 60 év felett és splenectomy/másodvonalbeli kezelés előtt

Heparin Indukálta Thrombocytopenia

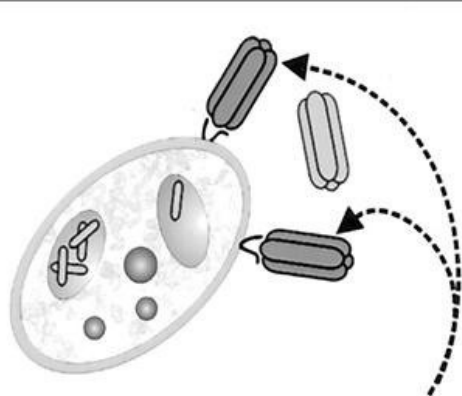


Mortalitás
5-10%

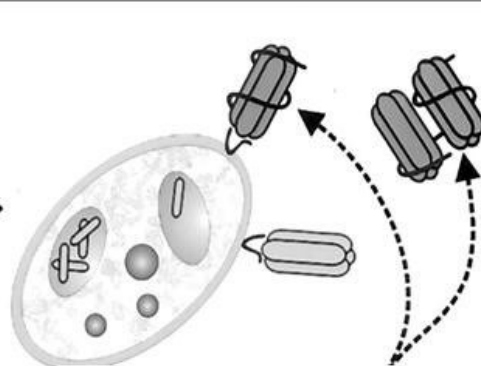
MVT/PE (17-55%)
Végtag ischaemia, necrosis és amputáció
MI
Stroke (3-10%)



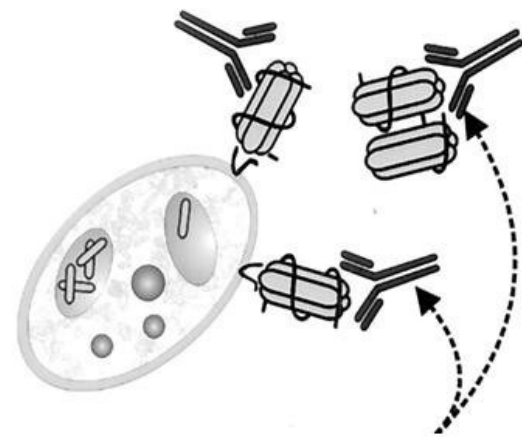
α -granulum
PF4 felszabadulás a thrombocyták aktivációjakor



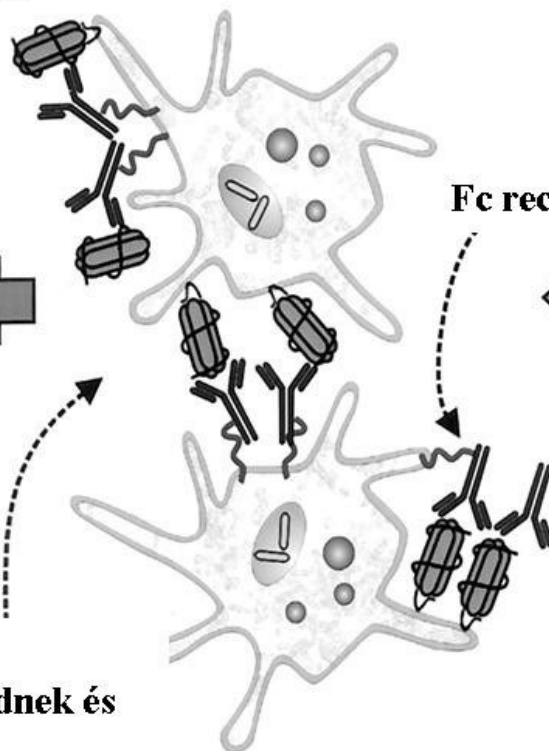
PF4 kötődése a thrombocytához



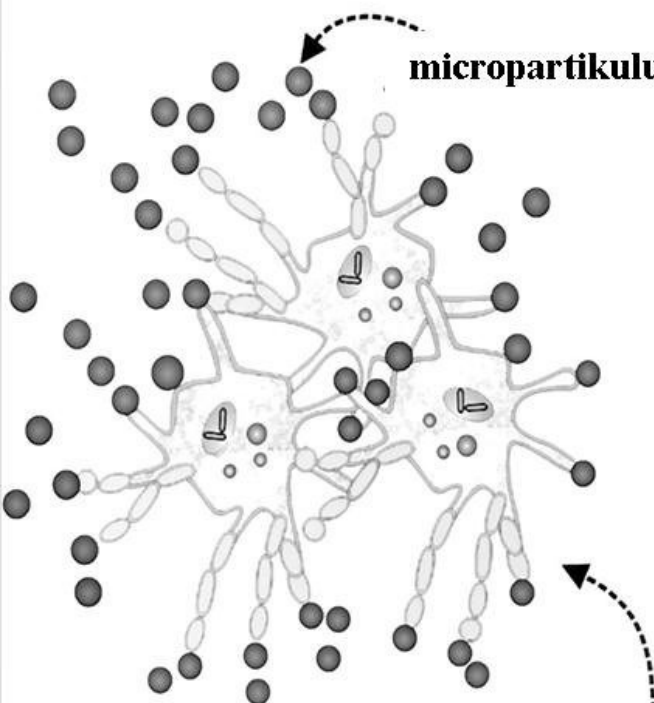
PF4 – heparin kötődés



IgG kötődése a PF4-heparin komplexhez



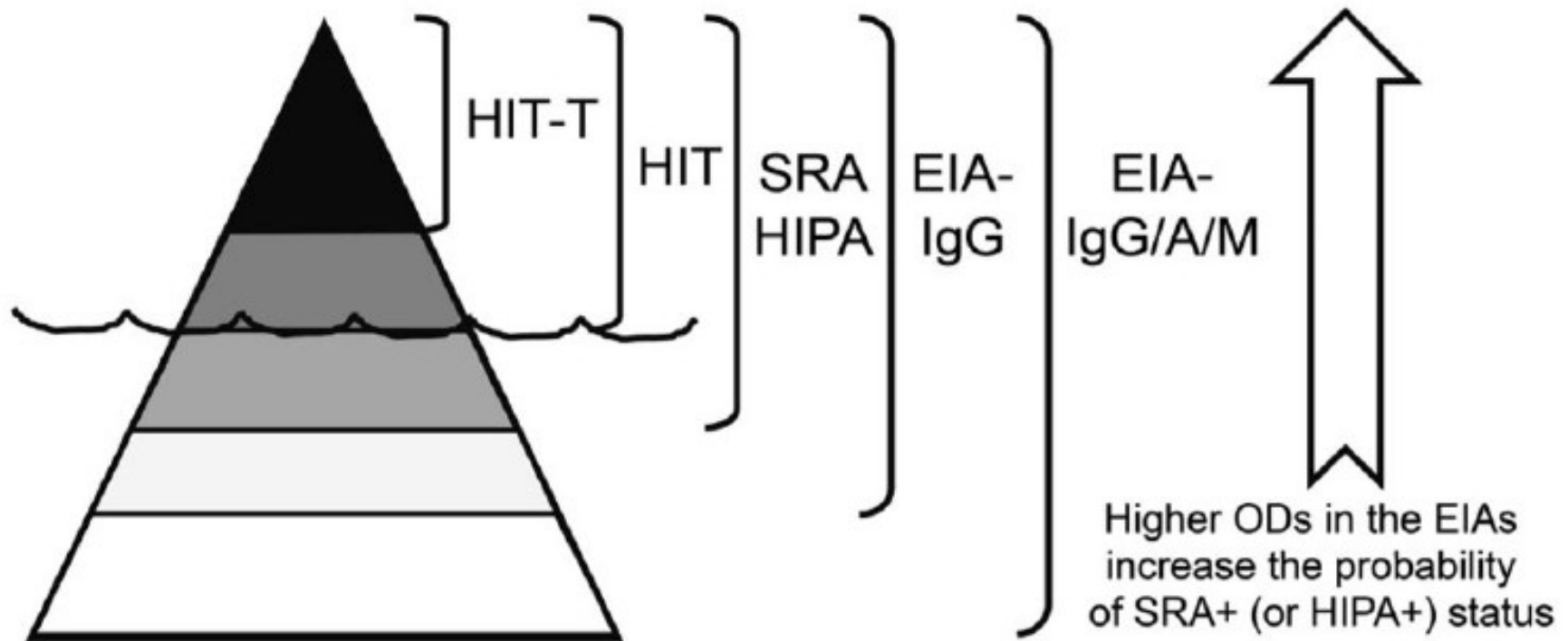
Fc receptor



A PF4-heparin-IgG komplexek a thrombocyták Fc receptoraihoz kötődnek és aktiválják azokat, ill. thrombocyták aggregációt okoznak

micropartikulumok

HIT - Jéghegy teória



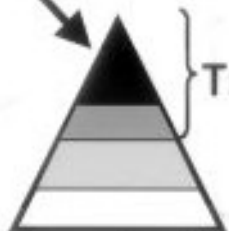
EIA-IgG/A/M result (OD units):	<u>≤ 0.4</u>	<u>0.4-1.0</u>	<u>1.0-1.5</u>	<u>1.5-2.0</u>	<u>> 2.0</u>
Probability of SRA+ status:	~0%	~5%	~25%	~50%	~90%

HIT incidencia

Patient Population (Minimum of 4-d Exposure)	Incidence of HIT, %
Postoperative patients	
Heparin, prophylactic dose ^{3,4,14,25}	1-5
Heparin, therapeutic dose ²⁶	1-5
Heparin, flushes ^a	0.1-1
LMWH, prophylactic or therapeutic dose ^{14,25}	0.1-1
Cardiac surgery patients ^{14,27,28,29}	1-3
Medical	
Patients with cancer ^{24,30,31}	1
Heparin, prophylactic or therapeutic dose ²⁴	0.1-1
LMWH, prophylactic or therapeutic dose ^{26,30}	0.6
Intensive care patients ³²	0.4
Heparin, flushes ³³	< 0.1
Obstetrics patients ^{21,22,34,35}	< 0.1

A

HIT-associated
Thrombosis



Thrombocytopenia

SRA positive
(washed platelet
activation assay)

EIA positive
(PF4-dependent
antigen assay)

Schematic iceberg

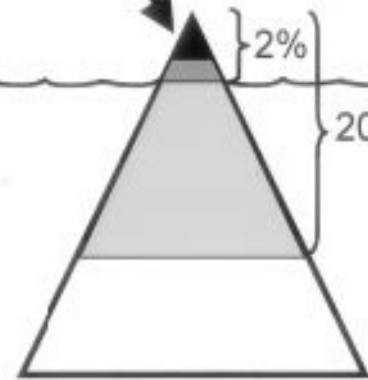
B

1%

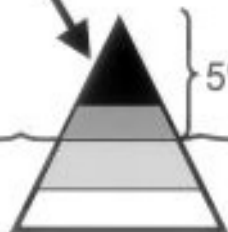
3%

0.5%

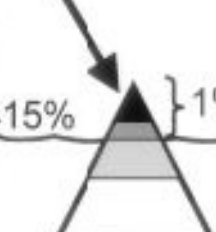
0.25%



Cardiac
UFH



Orthopedic
UFH



Orthopedic
LMWH



Medical
UFH



Medical
LMWH

Surgical patients

Medical patients

Pretest probability – szívsebészet

Variables	Clinical scenario	Points
(b) Lillo-Le Louët model		
1. Platelet count time course	Pattern A (Platelet count begins to recover after CPB, but then begins to fall again > 4 days after CPB)	2
	Pattern B (Thrombocytopenia occurs immediately after CPB and persists for > 4 days without recovery)	1
2. Time from CPB to index date	≥ 5 days	2
	< 5 days	0
3. CPB duration	≤ 118 min	1
	> 118 min	0
Total score of ≥ 2 points, high probability of HIT; < 2 points, low probability of HIT.		

Warkentin & Haddle „4T”

**Thrombocytopenia
mértéke**

**Thrombocytopenia
időbeni megjelenése**

Thrombosis

6-8 pont: nagy
4-5 pont: közepes
0-3 pont: kicsi

**Thrombocytopenia
egyéb (oTher) oka**

2 pont

50 %-os csökkenés
és >20 G/l, nem volt
műtét az utóbbi 3
napban

5-10 nap között,
vagy 24 órán belül
(ha 30 napon belül
heparint kapott)

Igazolt új
thrombosis;
bőrnecrosis;
szisztémás reakció
iv. heparin adása
után

Nem igazolható

1 pont

30-50 %-os
csökkenés, 10-20 G/l

10 napon túl, vagy
ismeretlen ideje,
vagy 24 órán belül
(ha 30-100 napja
heparint kapott)

Progrediáló, vagy
recurráló thrombosis;
erythematosus
bőrlaesus;
valószínűsített, de
nem alátámasztott
thrombosis

Lehetséges

0 pont

30 %-nál kisebb
csökkenés vagy
<10 G/l

4 napon belül
(előzőleg heparint
nem kapott)

Nincs

Igazolható

HIT Expert Probability (HEP) score

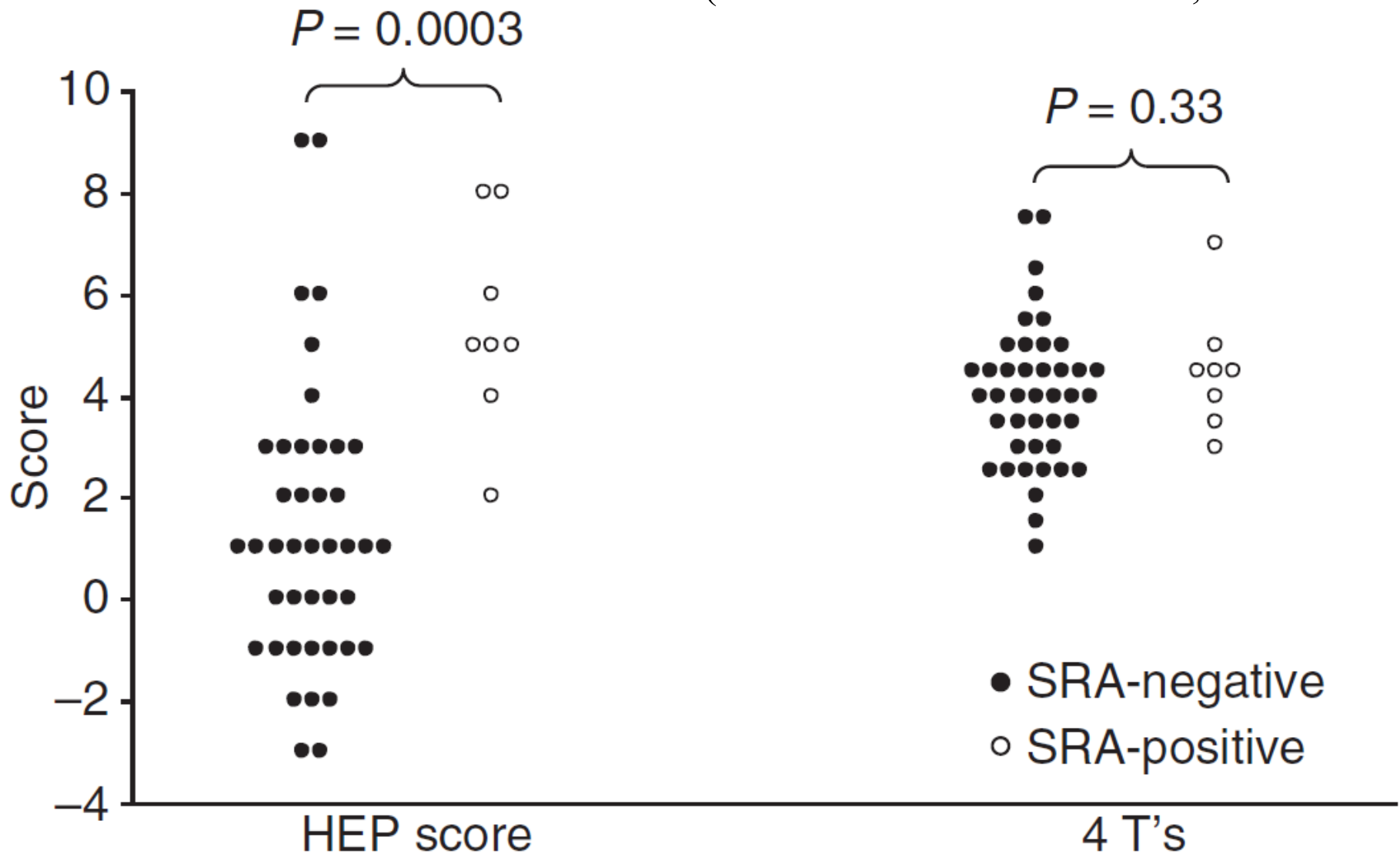
Table 2 HIT Expert Probability (HEP) Score (J of Thromb and Haem 2010, 8:2642-2650)

Clinical feature	Score
1. Magnitude of fall in platelet count (measured from peak platelet count to nadir platelet count since heparin exposure)	
a. < 30%	-1
b. 30%–50%	1
c. > 50%	3
2. Timing of fall in platelet count	
<i>For patients in whom typical onset HIT is suspected</i>	
a. Fall begins < 4 days after heparin exposure	-2
b. Fall begins 4 days after heparin exposure	2
c. Fall begins 5–10 days after heparin exposure	3
d. Fall begins 11–14 days after heparin exposure	2
e. Fall begins > 14 days after heparin exposure	-1
<i>For patients with previous heparin exposure in last 100 days in whom rapid onset HIT is suspected</i>	
f. Fall begins < 48 h after heparin re-exposure	2
g. Fall begins > 48 h after heparin re-exposure	-1
3. Nadir platelet count	
a. $\leq 20 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$	-2
b. $> 20 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$	2
4. Thrombosis (Select no more than one)	
<i>For patients in whom typical onset HIT is suspected</i>	
a. New VTE or ATE ≥ 4 days after heparin exposure	3
b. Progression of pre-existing VTE or ATE while receiving heparin	2
<i>For patients in whom rapid onset HIT is suspected</i>	
c. New VTE or ATE after heparin exposure	3
d. Progression of pre-existing VTE or ATE while receiving heparin	2
5. Skin necrosis	
a. Skin necrosis at subcutaneous heparin injection sites	3
6. Acute systemic reaction	
a. Acute systemic reaction after intravenous heparin bolus	2
7. Bleeding	
a. Presence of bleeding, petechiae or extensive bruising	-1
8. Other causes of thrombocytopenia (Select all that apply)	
a. Presence of a chronic thrombocytopenic disorder	-1
b. Newly initiated non-heparin medication known to cause thrombocytopenia	-2
c. Severe infection	-2
d. Severe DIC (defined as fibrinogen $< 100 \text{ mg dL}^{-1}$ and D-dimer $> 5.0 \mu\text{g mL}^{-1}$)	-2
e. Indwelling intra-arterial device (e.g. IABP, VAD, ECMO)	-2
f. Cardiopulmonary bypass within previous 96 h	-1
g. No other apparent cause	3

VTE, venous thromboembolism; ATE, arterial thromboembolism; DIC, disseminated intravascular coagulation; IABP, intra-aortic balloon pump; VAD, ventricular assist device; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

HEP, 4T score és SRA korrelációja

(J of Thromb and Haem 2010, 8:2642-2650)



Tények és tévHITEk

- Low pretest probability: $< 2\%$ HIT valószínűsége (NPV!)
- High pretest probability: 50% a HIT valószínűsége (PPV?)
- ITO: HIT valószínűsége thrombocytopenia esetén 1:100
- HIT kezelések 75-80%-a ITO-n történik
- 6-8-12% a beküldött mintáknak SRA pozitív

SRA (Észak-Amerika) : serotonin release assay

HIPA (Németország, Ausztria): heparin-induced platelet activation

Kiemelt ajánlások – ACCP 2012

- HIT kockázata $< 1\%$
 - Nincs szükség thrombocytaszám ellenőrzésre
 - HIT kockázata $> 1\%$
 - 2-3 naponta thrombocytaszám a 4-14 nap között
 - HITT vagy HIT normális vesefunkcióval
 - Argatroban, lepirudin, danaparoid $>$ más szerek
 - HITT és veseelégtelenség
 - Argatroban $>$ más szerek
 - Akut/szubakut HIT és sürgős szívsebészeti műtét
 - Bivalirudin $>$ már szerek és heparin + thr aggr gátlók
- Akut HIT: thrombocytopenia + HIT antitest pozitív
Szubakut HIT: normális thrombocytaszám + HIT antitest pozitív

HELLP

(Hemolysis, Elevated LTFs, Low Platelets)

- 0,1-0,9%/terhesség
- Preeclampsia variáns (70-80%-ban együtt)
- 10-20%/ súlyos preeclampsia
- Tipikusan 27-37. terhességi héten (10-70-20%)
- Posztpartum is jelentkezhet (első 48 óra)
- 4% anyai mortalitás
- Idősebb anyákban gyakoribb
- Stabilizálás (foly., RR, Mg) és azonnali terhesség terminálás
- Diff dg: akut zsírmáj
 - Súlyos coagulopathia és májf., enyhébb hypertensio és thrombopenia, primiparák

HELLP - tünetek

- Hasi fájdalom a jobb felső quadránsban
- Epigastriális fájdalom
- Hányinger, hányás
- Általános gyengeség a megelőző napokban
- Fejfájás
- Látászavarok

HELLP - haemolysis

- Microangiopathiás haemolyticus anaemia
 - Magas LDH
 - Fragmentocyták, Burr-sejtek
 - Reticulocytosis
 - Anaemia
 - Haemoglobinuria
 - Haptoglobin nem mérhető
 - Indirekt bilirubinaemia

HELLP - májfunkció

- LDH, GOT, GPT emelkedés
- Glutathion-s-transferáz-a1

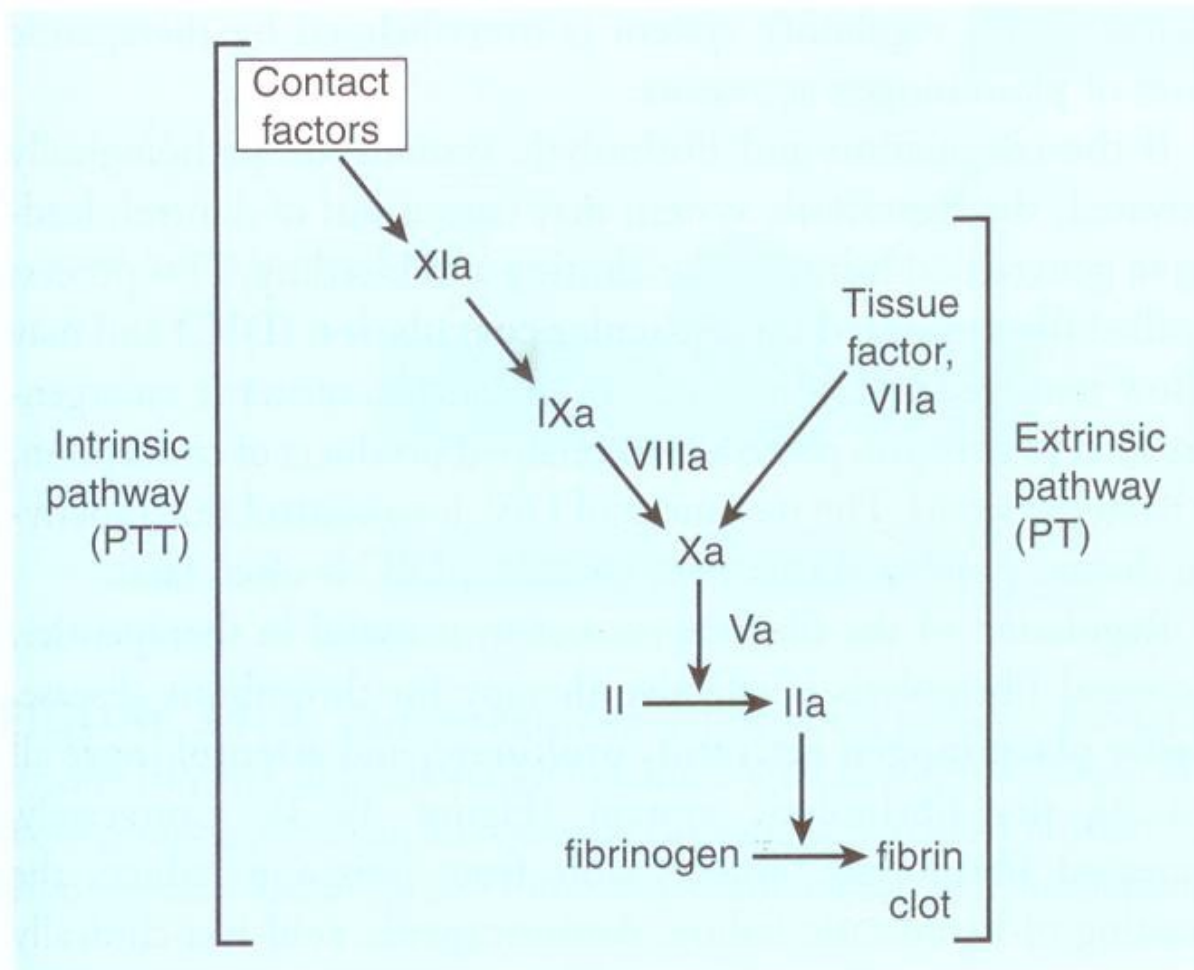
Diagnosztikus kritériumok

Table 1: Main diagnostic criteria of the HELLP syndrome

HELLP class	Tennessee Classification	Mississippi classification
1	Platelets $\leq 100 \cdot 10^9/L$ AST ≥ 70 IU/L LDH ≥ 600 IU/L	Platelets $\leq 50 \cdot 10^9/L$ AST or ALT ≥ 70 IU/L LDH ≥ 600 IU/L
2		Platelets $\leq 100 \cdot 10^9/L$ $\geq 50 \cdot 10^9/L$ AST or ALT ≥ 70 IU/L LDH ≥ 600 IU/L
3		Platelets $\leq 150 \cdot 10^9/L$ $\geq 100 \cdot 10^9/L$ AST or ALT ≥ 40 IU/L LDH ≥ 600 IU/L

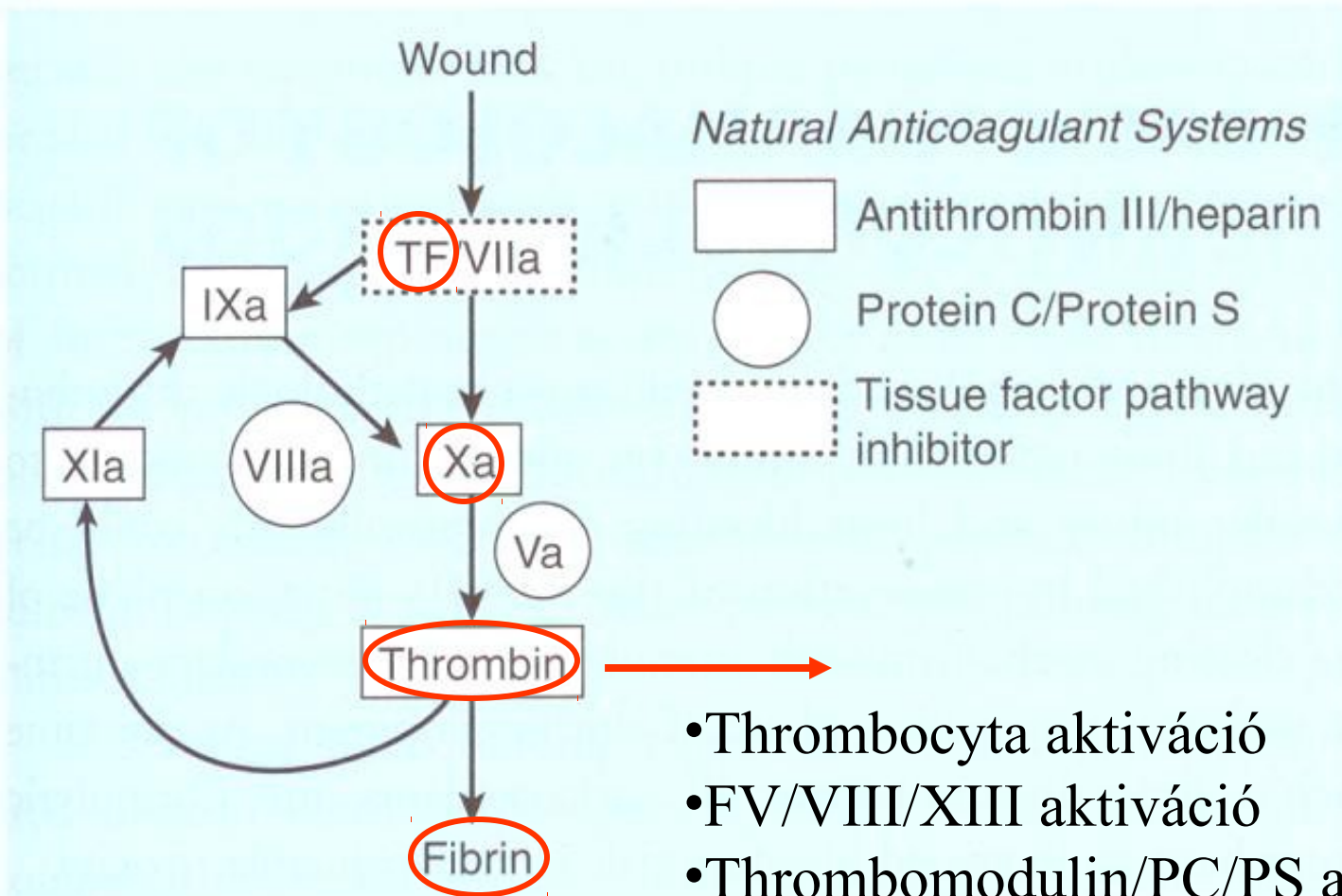
Véralvadás a labortesztekben

APTI



INR(PI)

Véralvadás *in vivo*



- Thrombocyta aktiváció
- FV/VIII/XIII aktiváció
- Thrombomodulin/PC/PS aktiváció
- Mitogén hatás

Új orális antikoagulánsok (rivaroxaban, apixaban, dabigatran)

- Miért lehet(ne) szükség a monitorizálásra?
 - Gyógyszerszedés ellenőrzése
 - Dózis megfelelőségének ellenőrzése
 - Túladagolás észlelése
 - Sürgős beavatkozás időzítése
 - Vérzés mechanizmusának felderítése
 - Beteg megnyugtatótatása

Rivaroxaban, apixaban

- Direkt Xa inhibitorok
- Anti-Xa teszt (lásd LMWH monitorizálás)
- Dózis-INR görbe nem lineáris, de *normális INR esetén a szer már kiürült*
- Túladagolás: nem dializálható (erős fehérje kötődés)

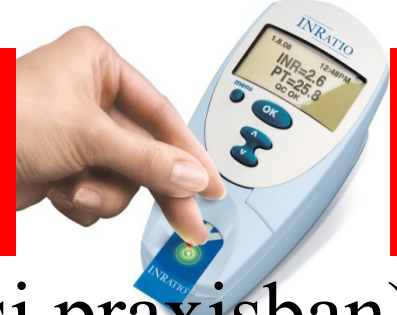
Dabigatran

- Direkt thrombin inhibitor
- Thrombin idő
- A dabigatran dózis-APTI görbe nem lineáris, de *ha az APTI normális, akkor a dabigatran már kiürült*
- Túladagolás: dializálható

Mire használjuk az INR-t?

- Kumarin kezelés monitorizálása
- Vérzékenység szűrésére
- Lupus antikoaguláns kimutatása
- Májelégtelenség mértékének meghatározása
- DIC panel
- ...
- ?

Point Of Care Testing - INR



- UK NEQAS 4 éves vizsgálat (háziiorvosi praxisban): megegyező INR variabilitás (*J Clin Pathol.* 2012 Dec;65(12):1119-23.)
- Dél-Kórea (kórházban): INR 2-3: 0,26 (0,19-0,71) (*Biomed Res Int.* 2013; 2013: 213109.)

TABLE 1: Agreement of INR measurements between CoaguChek XS Plus and STA-R.

	CoaguChek XS Plus			Total (%)
	INR < 2	INR 2.0-3.0	INR > 3	
STA-R				
INR < 2	65	13	0	78 (66.1)
INR 2.0-3.0	1	31	6	38 (32.2)
INR > 3.0	0	1	1	2 (1.7)
Total (%)	66 (55.9)	45 (38.1)	7 (5.9)	118

Kappa value was 0.679 (95% CI, 0.569–0.790).

Trombin képzési görbe

