
	Klinisk Biokemi, OD Udskrivet er dokumentet ikke dokumentstyret.			Niveau: Instruks	
	Diagnostik af heparin-induceret trombocytopeni (HIT)			Godkendt af: Mads Nybo 27.08.2020	
Dokumentbrugere: OUH /ODE/Biokemi Læseadgang: Alle, Internet	Forfatter: Kristian Voss Bjerre	Dokumentansvarlig: OUH /ODE/Biokemi/Afd. led	DokumentID / Dokumentnr. 309270 /	Version: 1.3	

- Antistof-screenings-test
- 1) Formål
 - 1.1) Anvendelsesområde
- 2) Fremgangsmåde
 - 2.1) Baggrund
 - 2.2) Udredning
 - 2.2.2) HIT analyser
 - 2.3) Behandlingsforslag
- 3) Dokumentation og ansvar
 - 3.2) Udarbejdet af
- 4) Referencer og litteratur
- 5) Evidensbasering
- 6) Dokumentlog

Antistof-screenings-test

1) Formål

HIT-udredning (HITUDR) rekvireres i BCC (kvnt.nr.: 500329). Kliniker kan kontakte KBF vagthavende ved mistanke om HIT, for vejledning mht. udredning og tiltag i forløbet. Slutteligt kontakter KBF vagthavende den rekvirende afdeling med det endelige svar.

1.1) Anvendelsesområde

Udredningen foretages kun ved henvendelse fra de kliniske afdelinger. I den forbindelse oprettes analysen HIT-udredning (HITUDR) i BCC.

2) Fremgangsmåde

2.1) Baggrund

HIT kan klassificeres som

- HIT-type 1, der er karakteriseret ved et forbigående fald i trombocytallet, men uden de protrombotiske effekter. Tilstanden synes IKKE at være antistofmedieret
- HIT-type 2, der er den "klassiske HIT" som beskrevet i dette dokument
- Subklinisk HIT, der skyldes persisterende HIT-antistoffer, og hvor sygdommen vil opstå ved fornyet behandling med hepariner
- Spontan HIT, der er en meget sjælden tilstand, der skyldes antistoffer med samme specificitet og effekt som HIT-antistoffer, men opstået uden tidligere eksposition for hepariner
- Andre heparin-inducerede antistoffer. Disse kan resultere i positive tests for HIT hos patienter med aktuel eller tidligere heparin eksposition, men uden HIT-symptomatologi.

I dette dokument vil "HIT" referere til HIT-type 2.

HIT er en protrombotisk komplikation til antikoagulant terapi med heparinpræparater. HIT skyldes heparin-inducerede antistoffer (af typen IgG) mod store komplekser af heparin og pladefaktor 4 (PF4). Disse antistoffer kan aktivere trombocytter via Fc receptor gamma IIa medførende vævsfaktor-aktivitet i monocytter, forøget trombindannelse, dannelse af trombogener mikropartikler og trombocytopeni. Det er derfor vigtigt at have denne diagnose *in mente* ved trombocytopeni og samtidig heparinbehandling, specielt ved samtidig trombose. Incidensen af HIT er 0,5-5 % ved behandling med ufraktioneret heparin og ca. 10 gange lavere ved behandling med lavmolekylært heparin.

2.2) Udredning

Biokemisk er det typiske primære fund ved HIT moderat trombocytopeni med et trombocytal på 50-60 x 10⁹/L. For at systematisere udredningen er der opstillet et internationalt anvendt scoringssystem, det såkaldte "4T-scoresystem" (Thrombocytopenia, Timing, Thrombosis, oTher causes of thrombocytopenia):

	2 point	1 point	0 point
	>50% fald		

Trombocytopeni	og/eller trombocyt-nadir på ≥20 x 10 ⁹ /L og Ingen kirurgi de seneste 3 dage	30-50% fald eller trombocyt-nadir på 10-19 x 10 ⁹ /L eller >50% fald med kirugi indenfor 3 dage	<30% fald eller trombocyt-nadir <10 x 10 ⁹ /L
Tidspunkt for debut af trombocytopeni efter heparin-opstart	5-10 dage eller ≤1 dag ved tidligere heparin behandling indenfor 5-30 dage	>10 dage eller ≤1 dag ved tidligere heparinbehandling indenfor 31-100 dage	<5 dage og ingen nylig heparin behandling
Trombose eller anden sequelae	Påvist eller hudnekrose på injektionsstedet eller anafylaktisk reaktion ved iv. heparin	Mistænkt, men ikke påvist eller erythematøs hudreaktion på injektionsstedet	Ingen
Andre årsager til trombocytopeni	Ingen kendte	Mulige	Kendte

Ved 6-8 point: høj sandsynlighed for HIT

Ved 4-5 point: intermediær sandsynlighed for HIT

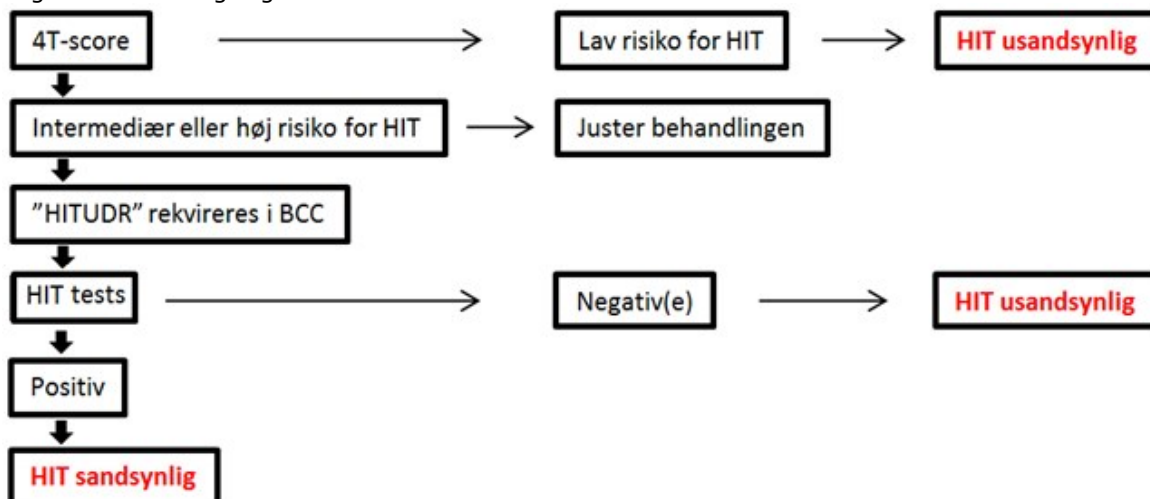
Ved ≤ 3 point: lav sandsynlighed for HIT

- Ved lav sandsynlighed for HIT bør andre årsager til tilstanden overvejes
- Ved intermediær og høj sandsynlighed for HIT bør behandlingen tilpasses mistanken (se nedenfor) og yderligere biokemisk udredning iværksættes

Biokemisk udredning via KBF er baseret på

- ELISA
- Konfirmatoriske tests (funktionelle tests)

Analysen "HITUDR" bestilles i BCC, hvilket udløser en ELISA samt konfirmatoriske tests samlet som HIT tests i følgende udredningsalgoritme.



2.2.2) HIT analyser

Prøven sendes via afd. KBF til et speciallaboratorium i Tyskland. Rekvirent af analysen er Koagulationslab, KBF, hvortil svaret også skal stiles. Prøverne sendes til:

MEDILYS Laborgesellschaft c/o Asklepios Klinik Altona, Paul-Ehrlich-Strasse 1, D-22763 Hamburg, Deutschland.
Tlf.: +49 (040) 1818-81 5967 – Fax: +49 (040) 1818-81 4948

Der udføres en ELISA-test, som påviser antistoffer mod heparin-PF4, samt to funktionelle tests, hvor hhv. trombocyt-aggregering og trombocyt-aktivitet undersøges efter tilsætning af heparin, samt en HIPA-test, som

tester antistoffers evne til at aktivere trombocytter.

Grundet den eksterne udførelse tages (og sendes) HIT-prøver kun i dagtiden på hverdage. Dette må dog ikke forsinke behandlingen, da denne skal initieres på baggrund af den kliniske mistanke (understøttet af 4T-scoren – se figuren). Når svar efter 1-2 arbejdsdage modtages fra Tyskland, overgives svaret til Koagulationslaboratoriet, som udover at informere den vagthavende læge ændrer teksten i BCC til "Se fortolkning i COSMIC under lægelige notater".

Fortolkning laves primært på baggrund af tolkning fra speciallaboratoriet. Ved positive funktionelle test vurderes pt som havende HIT. Høj titer ved ELISA test, er associeret med værre outcome, og speciallaboratoriet vurderer derfor at disse patienter bør modtage behandling uafhængigt af funktionelle tests, med forbehold for den kliniske situation.

2.3) Behandlingsforslag

Akut behandling:

- Heparinpræparater herunder lavmolekylære hepariner seponeres ved intermediær og høj risiko for HIT. I stedet opstartes terapeutisk dosis non-heparin-anticoagulation. Ved intermediær risiko for HIT og høj blødningsrisiko, uden anden indikation for terapeutisk dosis antikoagulantia, kan profylaktisk dosis overvejes i stedet (indtil svar på HIT udredning).
- Argatroban (Novastan®) er det eneste lægemiddel, der i Danmark er godkendt til behandling af (akut) HIT. Novastan (100 mg/ml, 2,5 ml) forefindes på OUH-apoteket, dvs. at det også kan rekvireres uden for alm. arbejdstid via kaldebordet. For dosering, præparat skift og monitorering se www.pro.medicin.dk
- Fondaparinux (Arixtra®) kan overvejes som "off-label" alternativ til Argatroban (Novastan®). NOAK kan også overvejes som "off-label" med mest empiri for Rivaroxaban
- Ovenstående akutte behandling fortsættes til trombocytallet er normaliseret (oftest trombocytter $\geq 150 \times 10^9$), først herefter kan skiftes til opfølgende behandling.

Opfølgende behandling:

- Warfarinbehandling, Følg www.pro.medicin.dk for vejledning i skift mellem præparater. Novastan påvirker INR, hvorfor INR bør gennmåles 4-6 timer efter seponering, se www.pro.medicin.dk. (Warfarin er kontraindiceret i det akutte forløb pga. risiko for hudnekroser.)
- NOAK, især Rivaroxaban, kan overvejes som alternativ til Warfarin. (Dosering til patienter uden trombose: fx Rivaroxaban 15mg x2 dagl til trombocyt normalisering og herefter 20mg x1 dagl.)
- Varighed og dosis af behandling efter trombocyt normaliseringen hos patienter uden trombose bør være 0 til maks. 3 mdr, CHEST 2012 guidelines foreslår 4 uger. Ved trombose, behandling 3-6 mdr. jfr. alm. rekommandationer for varighed af AK-behandling.

Generelt:

- Ved HIT bekræftet ved HIT analyser, anbefales ultralyd screening for DVT, samt for CVK-associeret DVT ved tilstedeværelse af CVK.
- Trombocyt-transfusion bør så vidt mulig undgås ved intermediær eller høj HIT mistanke, da det kan forværre den trombotiske tilstand. Dette uanset trombocytaltal hos ikke aktivt blødende patienter

3) Dokumentation og ansvar

Den vagthavende læge på KBF skal

- Informere rekvirenten telefonisk om resultatet
- Oprette et notat i COSMIC med resultatet og tolkning af dette. Man skal huske at inkludere prøvetagnings-tidspunkt i dette notat

3.2) Udarbejdet af

Overlæge mads Nybo. Revideret (12. april 2017) af afdelingslæge Jesper Farup Revsholm og læge Lene Rosenberg. Revideret (01. maj 2020) af overlæge Jesper Farup Revsholm, overlæge Pernille Just Vinholt og læge Kristian Voss Bjerre.

4) Referencer og litteratur

- Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. Blood Adv. 2018;2(22):3360–3392. doi:10.1182/bloodadvances.2018024489
- 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-530S
- Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. Annu Rev Med 2010;61:77-90.
- Christoffersen C, Lethagen S, Gøtze JP. Heparininduceret trombocytopeni. Ugeskrift for Læger

2009;171:612-5.

- Kolde HJ, Dostani R, Mauracher S. Rapid and simple IgG specific test for the exclusion of heparin induced thrombocytopenia (HIT). Clin Chem Lab Med 2011;49(12):2065-8
- Kolde HJ, Habrecht U, von Hesberg J, Panzer S, Seidel H, Bakchoul T, Sachs UJ. Multicentric validation of a rapid assay for heparin-induced thrombocytopenia with different specimen types. Blood Coagul Fibrinolysis 2014;25(1):6-9.
- Leroux D, Hezard N, Lebreton A, Bauters A, Suchon P, de Maistre E, Biron C, Huisse MG, Ternisien C, Voisin S, Gruel Y, Pouplard C. Prospective evaluation of a rapid nanoparticle-based lateral flow immunoassay (STic Expert(®) HIT) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. Br J Haematol 2014;166(5):774-82.
- Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. J Thromb Haemost 2006;4:759-65.
- Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia: when a low platelet count is a mandate for anticoagulation. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009;1:225-32.
- Sachs UJ, von Hesberg J, Santoso S, Bein G, Bakchoul T. Evaluation of a new nanoparticle-based lateral-flow immunoassay for the exclusion of heparin-induced thrombocytopenia (HIT). Thromb Haemost 2011;106(6):1197-202.

5) Evidensbasering

6) Dokumentlog

Version/dato	Ændring
12. april 2017	Instruksen inkluderer nu også den tidligere instruks "hurtig-test ved patienter mistænkt for HIT".
27. august 2020	Rettet grundet nuværende fravær af antistofs-screenings-test. Tilført NOAK som "off-label" behandling baseret på ny litteratur og guidelines. Delvist harmoniseret med HIT-instruks fra Hæmatologisk afd, OUH.

Bilag:

1, Mail korrespondance med Asklepios Gesundheitszentrum Nord

Fra: ---
Sendt: 23. april 2020 18:45
Til: ---
Emne: WG: WG: [EXTERN] ELISA Heparin-PF4-complex (GTI) OD >2 with neg. functional tests
Signeret af: ---

Opfølgningsflag: Opfølgning
Flagstatus: Fuldført

Von: ---
Gesendet: Donnerstag, 23. April 2020 17:25
An: ---
Betreff: AW: WG: [EXTERN] ELISA Heparin-PF4-complex (GTI) OD >2 with neg. functional tests

Dear Dr. ---,
thank you for your mail concerning HIT diagnosis. We receive about 2000 samples for HIT-diagnosis yearly, and we diagnose an HIT with both immunological and functional tests in 25 % 30 patients. In comparison in the 80th (standard heparin in the majority of patients) we had 150 HIT positive patients in the Hamburg area, mostly orthopedic cases. These patients were tested only with our functional test (platelet aggregation). 80% of them had severe complications and 25% died.
Since the availability of ELISA-tests we have to live with many "ELISA positive only" patients and about 200 yearly of them with ODs >2. In rare cases it may be an evolving HIT, but in the majority the functional test stays negative in follow up samples. These patients should not become the Diagnosis Heparin induced thrombocytopenia.
It is known that the ELISA OD >2 patients frequently have a worse outcome compared to those with ODs <2, and because of this we suggest a change of the anticoagulant (e.g. Fonaparinux, rarely Argatroban, while Orgaran is rarely available nowadays).
I hope this answers your questions, but feel free to ask or more information. The number of the OD >2 patient is a (hopefully good) guess, because I am in Denmark until the 8th of May.
Best wishes

-----Original-Nachricht-----
Betreff: WG: [EXTERN] ELISA Heparin-PF4-complex (GTI) OD >2 with neg. functional tests
Datum: 2020-04-22T16:19:23+0200
Von: ---
An: ---

Lieber ---,
kannst du hier antworten?
Vielen Dank !

Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. ---
F. f. Laboratoriumsmedizin

Asklepios Gesundheitszentrum Nord
Hausanschrift: Asklepios Gesundheitszentrum Labor Altona Paul-Ehrlich Straße 1, D-22763 Hamburg
Tel.: +49 (040) 1818-81 5967 - Fax: +49 (040) 1818-81 4948
E-mail: --- / www.asklepios.com

Asklepios MVZ Nord GmbH Sitz der Gesellschaft: Hamburg Registergericht Hamburg HRB 100724

Geschäftsführer: ---, ---

Diese E-Mail kann vertrauliche Informationen enthalten. Falls diese irrtümlich an Sie adressiert wurde, verständigen Sie bitte den Absender und löschen Sie die E-Mail. Unerlaubtes Kopieren sowie unbefugte Übermittlung sind verboten und verstößen unter Umständen gegen gesetzliche Bestimmungen.
Bitte prüfen Sie, ob diese Mail wirklich ausgedruckt werden muss!

Von: ---
Gesendet: Mittwoch, 22. April 2020 11:08
An: ---; ---
Betreff: [EXTERN] ELISA Heparin-PF4-complex (GTI) OD >2 with neg. functional tests

Dear Colleague

Our laboratory is lucky enough to use your services to help our clinicians diagnose suspected HIT patients.

Because we are refreshing our local guidelines for HIT diagnosis, we would like to ask you the following:

We noticed that occasionally you suggest the continued use of drugs approved for HIT despite of negative functional tests. For instance sample ID 104227 195058, with ELISA Heparin-PF4-complex (GTI) OD of 3,2; but negative platelet aggregation and HIPA tests.

Therefore: Does a high ELISA OD influence your evaluation even when functional tests are negative? And if so, what is the basis and or sources for that practice?

American Society of Hematology has the newest guidelines on HIT, and they only briefly mention functional test might not be necessary with ELISA OD >2, but not how to evaluate ELISA OD >2 in the presence of negative functional tests. It seems ELISA OD has relation to the risk of thrombosis (PMID: 22075045), but it's not known if that relation is only reflective of higher ELISA ODs higher degree of Serotonin-release Assay (SRA) positivity (PMID: 18489711) and as such a higher sensitivity for HIT.

Looking forward to your reply! Thanks for your time.

Sincerely

---, resident, Department of Clinical Pharmacology and Biochemistry,
University Hospital of Odense, Denmark