



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ ΥΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΗΠΑΡΙΝΗ: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ"

ΥΠΟ

ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ ΧΑΤΖΗ

Ειδικευόμενου Αναισθησιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2024

Επιβλέπουσα:

Ελένη Αρναούτογλου, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Ελένη Αρναούτογλου, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (Επιβλέπουσα),
2. Μεταξία Μπαρέκα, Επίκουρος Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Μαρία Νταλούκα, Αναισθησιολόγος, Επιμελήτρια Β΄ ΕΣΥ, Αναισθησιολογική
Κλινική, ΠΓΝ Λάρισας

Αναπληρωματικό μέλος:

Νικόλαος Ρούσας, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Heparin-induced thrombocytopenia: A literature review

Περίληψη:

Εισαγωγή: Η θρομβοπενία υπαγόμενη από την ηπαρίνη (Heparin-induced thrombocytopenia, HIT) αποτελεί μια σοβαρή επιπλοκή της χορήγησης ηπαρίνης, η οποία είναι δυνατόν να έχει καταστροφικές επιπτώσεις με κυριότερες τον θάνατο και τα θρομβωτικά επεισόδια. Σκοπός είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αναφορικά με τη χρήση μη ηπαρινούχων αντιπηκτικών στη θεραπεία ασθενών με HIT.

Μέθοδος: Η μεθοδολογία της βιβλιογραφικής ανασκόπησης περιλάμβανε την αναζήτηση προοπτικών και αναδρομικών μελετών καθώς επίσης και μεμονωμένων περιστατικών. Πηγή αναζήτησης αποτέλεσε η μηχανή αναζήτησης "PUBMED".

Αποτελέσματα: Η αναζήτηση βιβλιογραφικών αναφορών ανέδειξε 1081 αναφορές εκ των οποίων 183 ήταν εντός θεματολογίας της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Εν τέλει, συμπεριλήφθηκαν 17 μελέτες και 4 μεμονωμένα κλινικά περιστατικά.

Συμπεράσματα: Καμία από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν δεν κατάφερε να αναδείξει σαφή υπεροχή ενός συγκεκριμένου μη ηπαρινούχου αντιπηκτικού έναντι των υπολοίπων στη θεραπεία ασθενών με HIT. Για το λόγο αυτό η επιλογή μη ηπαρινούχου αντιπηκτικού οφείλει να είναι εξατομικευμένη σε κάθε ασθενή.

Λέξεις Κλειδιά: θρομβοπενία υπαγόμενη από την ηπαρίνη, θεραπεία, αντιμετώπιση

Abstract:

Introduction: Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a severe complication of heparin administration, which can lead to devastating consequences, including death and thrombotic events. The purpose of this study is to review the literature regarding the use of non-heparin anticoagulants in the treatment of patients with HIT.

Methods: The methodology of the literature review included the search for prospective and retrospective studies, as well as individual case reports. The search source was the "PUBMED" search engine.

Results: The literature search yielded 1,081 references, of which 183 were relevant to the scope of this review. Ultimately, 17 studies and 4 individual clinical cases were included.

Conclusions: None of the included studies demonstrated clear superiority of a specific non-heparin anticoagulant over others in the treatment of patients with HIT. Therefore, the choice of a non-heparin anticoagulant should be individualized for each patient.

Key words: Heparin-induced thrombocytopenia, treatment, therapy, management

Περιεχόμενα

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Περιγραφή νόσου	6
1.2 Παθοφυσιολογία	7
1.3 Επιδημιολογία	10
1.4 Κλινική εικόνα	11
1.5 Διάγνωση	12

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος μελέτης	20
2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού	20
2.3 Στρατηγική αναζήτησης	21
2.4 Εξαγωγή δεδομένων	21

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

22

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

44

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα

47

Ακρωνύμια

48

Βιβλιογραφία

49

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1

1.1 Περιγραφή νόσου

Η θρομβοπενία υπαγόμενη από την ηπαρίνη (HIT) είναι μία απειλητική για τη ζωή επιπλοκή μετά από έκθεση σε μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) ή ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους (LMWH). Η εμφάνισή της είναι ανεξάρτητη από τη δόση ή την οδό χορήγησης. Διακρίνεται σε δύο τύπους. Ο τύπος 1 χαρακτηρίζεται από μία ήπια και παροδική πτώση στον αριθμό των αιμοπεταλίων, εμφανίζεται συνήθως εντός των πρώτων δύο ημερών από την έκθεση και δεν χρήζει αντιμετώπισης. Ο τύπος 2 είναι μία ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη διαταραχή η οποία οφείλεται στην παρουσία αντισωμάτων έναντι του συμπλέγματος του παράγοντα 4 των αιμοπεταλίων (PF4) με την ηπαρίνη και εμφανίζεται τυπικά μετά την πέμπτη ημέρα από την έναρξη της αγωγής [1]. Ακολουθεί η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων γεγονός που μπορεί να επιπλέξει το HIT με την εμφάνιση αρτηριακών ή φλεβικών θρομβώσεων (HITT). Στο εξής ο όρος HIT θα χρησιμοποιείται αποκλειστικά για να περιγράψει τον τύπο 2.

Εκτιμάται ότι στις Ηνωμένες Πολιτείες περίπου 12 εκατομμύρια νοσηλευόμενων ασθενών εκτίθενται στην ηπαρίνη ετησίως. Η επίπτωση της νόσου μεταξύ αυτών των ασθενών κυμαίνεται από <0,1% έως 7% και εξαρτάται από τον τύπο της ηπαρίνης, τη διάρκεια της έκθεσης και τον πληθυσμό των ασθενών. Το ένα τρίτο έως και οι μισοί ασθενείς εξ αυτών θα εμφανίσει HITT [2].

Η θεραπεία της νόσου πρέπει να ξεκινάει επί ισχυρής υποψίας αυτής ακόμα και πριν την εργαστηριακή της επιβεβαίωση. Άμεσα οφείλει να διακοπεί η χορήγηση ηπαρίνης και να αντικατασταθεί από κάποιο άλλο μη ηπαρινικό αντιπηκτικό.

1.2 Παθοφυσιολογία

Η παθοφυσιολογία του συνδρόμου HIT περιλαμβάνει την αυτοάνοση απάντηση κατά την οποία IgG αντισώματα στοχεύουν έναντι του συμπλόκου της ηπαρίνης με τον PF4 [3, Εικόνα 1]. Ο PF4 είναι μία κατιονική πρωτεΐνη που βρίσκεται αποθηκευμένη στα α κοκκία των αιμοπεταλίων και απελευθερώνεται κατά την ενεργοποίηση αυτών δημιουργώντας ένα τετραμερές που συνδέεται και εξουδετερώνει την ηπαρίνη και άλλα ενδογενή μόρια πρωτεογλυκανών. Ο PF4 μετά τη σύνδεση του με την ηπαρίνη υφίσταται στερεοδομικές αλλαγές που οδηγούν στην αποκάλυψη επιτόπων με υψηλή ανοσογονικότητα [4]. Τα HIT αντισώματα προσδένονται στο σύμπλοκο ηπαρίνη-PF4 και στη συνέχεια συνδέονται στον Fc γ υποδοχέα IIA (FcγRIIA) που βρίσκεται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων. Μετά τη παραπάνω σύνδεση και μέσω ενδοκυττάριας σηματοδότησης πραγματοποιείται ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων με αποτέλεσμα την περαιτέρω απελευθέρωση PF4 και κατ' επέκταση τη δημιουργία ενός θετικού μηχανισμού ανατροφοδότησης [5].

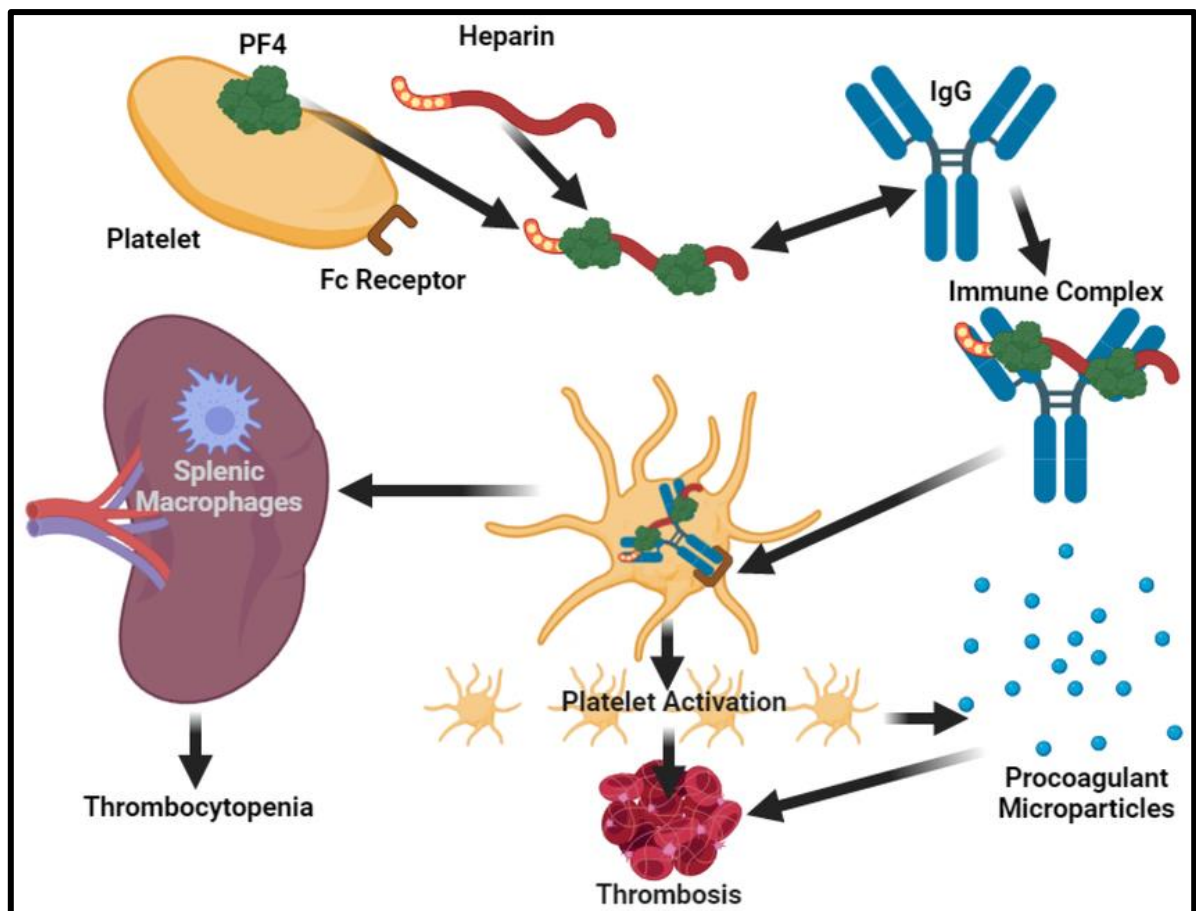
Η θρομβοπενία που χαρακτηρίζει το HIT μπορεί να αποδοθεί σε δύο μηχανισμούς. Ο πρώτος αφορά την απομάκρυνση από τη συστηματική κυκλοφορία των επικαλυμμένων με IgG αιμοπεταλίων από τα μακροφάγα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (π.χ. σπλήνα, ήπαρ, μυελός των οστών). Επιπλέον στις περιπτώσεις των ασθενών που η νόσος επιπλέκεται με θρομβώσεις, η κατανάλωση των αιμοπεταλίων κατά τον σχηματισμό των θρόμβων μπορεί να δικαιολογήσει την πτώση στον αριθμό τους.

Το HIT, σε αντίθεση με άλλες φαρμακοεπαγόμενες θρομβοπενίες, σχετίζεται με την εκδήλωση αρτηριακών και φλεβικών θρομβώσεων. Αρκετοί μηχανισμοί φαίνεται ότι παίζουν ρόλο στην εμφάνιση αυτού του παράδοξου φαινομένου. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μετά τη σύνδεση του IgG αντισώματος στον FcγRIIA οδηγεί στην απελευθέρωση πέραν του PF4 και άλλων προπηκτικών ουσιών [6]. Μία εξ αυτών είναι η φωσφατιδυλοσερίνη που εντοπίζεται στην κυτταρική των αιμοπεταλίων και φαίνεται ότι η αυξημένη παρουσία της ενισχύει τον ρυθμό ενεργοποίησης της προθρομβίνης σε θρομβίνη [7].

Πέραν όμως της απευθείας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, στη παθολογία του HIT εμπλέκεται και το ενδοθήλιο των αγγείων. Τα αντισώματα του HIT είναι δυνατόν να συνδεθούν στα ενδοθηλιακά κύτταρα και να τα ενεργοποιήσουν. Μέσα από αυτή τη διαδικασία αυξάνεται η έκφραση του ιστικού παράγοντα (TF) και κατά συνέχεια η παραγωγή θρομβίνης [8].

Πολυμορφισμοί του FcγRIIA είναι επίσης δυνατόν να προδιαθέτουν στην εμφάνιση θρομβώσεων. Συγκεκριμένα μία μελέτη σε 89 ασθενείς με HIT έδειξε πως μία συγκεκριμένη σημειακή μετάλλαξη του FcγRIIA σχετίζονταν με αυξημένο ποσοστό θρομβώσεων. Οι συγγραφείς αποδίδουν αυτό το γεγονός στη πιθανότητα αυξημένης ενεργοποίησης των κυττάρων από τα αντισώματα του HIT [9].

Τέλος στην εμφάνιση των θρομβώσεων συμμετέχουν οι εξωκυττάρειες παγίδες των ουδετερόφιλων (NETs). Τα NETs είναι δομές που δημιουργούνται όταν τα ουδετερόφιλα απελευθερώνουν το DNA τους ως μη περιελιγμένες έλικες χρωματίνης, οι οποίες ενσωματώνουν μέρος του κυτταρικού τους περιεχομένου όπως ιστόνες, μυελοϋπεροξειδάση και ελαστάση και κατέχουν σημαντική θέση στην άμυνα εναντίον λοιμώξεων. Στα πλαίσια του HIT τα ουδετερόφιλα μπορούν να ενεργοποιηθούν από τα HIT αντισώματα και τον PF4 γεγονός που προάγει την παραγωγή NETs τα οποία μπορούν να προσκολληθούν στο ενδοθήλιο των αγγείων ευοδώνοντας την εμφάνιση θρομβώσεων [10-12].



Εικόνα 1: Παθοφυσιολογία HIT (Ανατύπωση από: Acanfora D, Acanfora C, Ciccone MM, Scicchitano P, Bortone AS, Uguccioni M, et al. The Cross-Talk between Thrombosis and Inflammatory Storm in Acute and Long-COVID-19: Therapeutic Targets and Clinical Cases. Viruses. 2021 Sep 23;13(10):1904.)

1.3 Επιδημιολογία

Το HIT είναι μια προθρομβωτική κατάσταση που μπορεί να εμφανιστεί έως και στο 7% των νοσηλευόμενων ασθενών που τους χορηγείται ηπαρίνη [2]. Διαφορές στον επιπολασμό της νόσου προκύπτουν ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού των ασθενών και των χορηγούμενων σκευασμάτων ηπαρίνης.

Το HIT είναι συχνότερο στους χειρουργικούς ασθενείς που λαμβάνουν για μεγάλο χρονικό διάστημα θρομβοπροφύλαξη. Συγκεκριμένα οι χειρουργικοί ασθενείς παρουσιάζουν 3-4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης HIT συγκριτικά με τους παθολογικούς ασθενείς (OR 3,25, 95% CI 1,98-5,35) [13]. Μάλιστα οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις αναπτύσσουν έως και στο 20% των περιπτώσεων αντισώματα έναντι του συμπλόκου ηπαρίνης-PF4, παρόλα αυτά τα ποσοστά εμφάνισης HIT δεν διαφέρουν από τους υπόλοιπους χειρουργικούς ασθενείς [14].

Διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης του HIT παρουσιάζονται ανάλογα με το είδος ηπαρίνης που έλαβαν οι ασθενείς (UFH ή LMWH) καθώς και με τη χορηγούμενη δοσολογία. Σε μία μετανάλυση του 2005 σε 7.287 χειρουργικούς ασθενείς φάνηκε ότι ο απόλυτος κίνδυνος εμφάνισης HIT για τους ασθενείς που έλαβαν UFH ήταν 2,6%, ενώ για όσους έλαβαν LMWH μόλις 0,2% [15]. Από την άλλη πλευρά σε μία ανασκόπηση του 2007 σε 58.814 ασθενείς, HIT εμφάνισε το 0,76% των ασθενών που έλαβαν θεραπευτική δόση ηπαρίνης ενδοφλεβίως και λιγότερο από 0,1% όσων έλαβαν προφυλακτική δόση υποδορίως [16].

Επιπλέον το γυναικείο φύλο σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης HIT. Ειδικότερα οι γυναίκες παρουσιάζουν πάνω από δύο φορές υψηλότερο κίνδυνο για HIT συγκριτικά με τους άντρες (OR 2,37, 95% CI 1,37-4,09) [17].

1.4 Κλινική εικόνα

Η θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων $<150.000/\mu\text{l}$) αποτελεί την κυριότερη κλινική εκδήλωση του HIT και εμφανίζεται στο 85-90% των περιπτώσεων. Η χαμηλότερη τιμή που λαμβάνει συνήθως ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι περί τις $60.000/\mu\text{l}$ και σπανίως είναι μικρότερη των $20.000/\mu\text{l}$. Ένα 5% των ασθενών διατηρεί αριθμό αιμοπεταλίων $>150.000/\mu\text{l}$, παρουσιάζοντας όμως τουλάχιστον 50% πτώση του απόλυτου αριθμού τους συγκριτικά με τις τιμές αιμοπεταλίων προ της χορήγησης ηπαρίνης [18].

Το HIT εμφανίζεται συνήθως μετά την τέταρτη ημέρα από την έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής και συνηθέστερα 5-14 ημέρες αργότερα. Σε μικρή μερίδα ασθενών που έχουν εκτεθεί σε ηπαρίνη τις τελευταίες 100 ημέρες, το HIT μπορεί να εκδηλωθεί ακόμα και το πρώτο εικοσιτετράωρο [19]. Σπανιότερα μπορεί να παρουσιαστεί αρκετές ημέρες μετά την έναρξη της ηπαρίνης ακόμα και μετά την έξοδο του ασθενή από το νοσοκομείο [20,21].

Την πιο σοβαρή επιπλοκή του HIT αποτελεί η εμφάνιση θρομβώσεων. Πάνω από τους μισούς ασθενείς (55,6%) αναπτύσσουν μία ή περισσότερες θρομβοεμβολικές επιπλοκές, συχνότερα φλεβικής εντόπισης (71%) με τις συνηθέστερες να είναι η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (26,4%) και η πνευμονική εμβολή (23,8%). Όσον αφορά τις αρτηριακές θρομβώσεις αυτές κατά σειρά συχνότητας είναι η εμβολή άκρου (16,4%), το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (6,0%) και το έμφραγμα του μυοκαρδίου (2,3%) [22]. Ως απότοκα των θρομβώσεων η πορεία των ασθενείς με HIT μπορεί να επιλεχθεί με την εμφάνιση νεκρώσεων του δέρματος στα σημεία υποδόριας χορήγησης της ηπαρίνης, γάγγραινας των άκρων και ισχαιμίας και πολυοργανικής ανεπάρκειας [19].

1.5 Διάγνωση

Η διάγνωση του HIT αποτελεί πρόκληση στη καθημερινή κλινική πράξη. Στις περιπτώσεις που το HIT υποδιαγιγνώσκεται ο ασθενής παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων. Στον αντίποδα, όταν η νόσος υπερδιαγιγνώσκεται ο ασθενής κινδυνεύει τόσο από μείζονες αιμορραγίες λόγω της υπάρχουσας θρομβοπενίας, που λανθασμένα έχει αποδοθεί στο HIT, όσο και από θρομβώσεις στη περίπτωση που διακοπεί, στα πλαίσια της θεραπείας, η αντιπηκτική αγωγή [23].

Καθένα από τα ακόλουθα σημεία και συμπτώματα πρέπει να εγείρουν την υποψία HIT σε ασθενεί που λαμβάνουν ηπαρίνη ή έχουν λάβει τις τελευταίες 5 ημέρες [24]:

- Νέας έναρξης θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων $<150.000/\mu\text{l}$)
- Ποσοστιαία πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων $>50\%$ ακόμα και αν ο απόλυτος αριθμός παραμένει $>150.000/\mu\text{l}$
- Εμφάνιση φλεβικών ή αρτηριακών θρομβώσεων
- Νεκρώσεις του δέρματος στα σημεία χορήγησης της ηπαρίνης
- Συστηματικές εκδηλώσεις όπως ταχυκαρδία, δύσπνοια, εμπύρετο και φρίκια

Είναι σημαντικό η διάγνωση να τίθεται πριν την εμφάνιση των θρομβώσεων καθώς αυτές είναι που ευθύνονται σε μεγάλο βαθμό για τη νοσηρότητα και τη θνητότητα της νόσου. Αυτή θα βασιστεί στην ύπαρξη κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων. Ωστόσο, κάποιες από τις απαραίτητες εργαστηριακές εξετάσεις μπορεί να χρειάζονται ημέρες για να ολοκληρωθούν ή να μην είναι διαθέσιμες και να απαιτείται η αποστολή των δειγμάτων σε εξειδικευμένο εργαστήριο. Για τον λόγο αυτό, σε πρώτο χρόνο η διάγνωση του HIT βασίζεται κυρίως σε κλινικά ευρήματα και σε εργαστηριακές εξετάσεις που είναι άμεσα διαθέσιμες (αριθμός αιμοπεταλίων και αντισώματα HIT).

Το 4 T's score είναι ένα εύκολο στη χρήση εργαλείο που ποσοτικοποιεί τα κλινικά ευρήματα τα οποία σχετίζονται με το HIT και διαστρωματώνει τον κίνδυνο των ασθενών που λαμβάνουν ηπαρίνη και παρουσιάζουν θρομβοπενία για εμφάνιση του . Χρησιμοποιείται για την πιθανολογούμενη διάγνωση του HIT

4 T's score	2 Βαθμοί	1 Βαθμός	0 βαθμοί
Θρομβοπενία	Πτώση >50% και ελάχιστη τιμή >20.000	Πτώση 30-50% ή ελάχιστη τιμή 10.000-19.000	Πτώση <30% ή ελάχιστη τιμή <10.000
Χρόνος εμφάνισης	Σαφής έναρξη την 5 ^η -10 ^η ημέρα ή την 1 ^η ημέρα αν έχει προηγηθεί έκθεση τις τελευταίες 30 ημέρες	Σταθερή πτώση αλλά όχι σαφής την 5 ^η -10 ^η ημέρα ή την 1 ^η ημέρα αν έχει προηγηθεί έκθεση τις τελευταίες 30-100 ημέρες	Πτώση πριν τη 4 ^η ημέρα χωρίς να έχει προηγούμενη έκθεση
Θρόμβωση	Νέα θρόμβωση ή δερματική νέκρωση Αναφυλακτοειδής αντίδραση μετά την ενδοφλέβια χορήγηση ηπαρίνης	Υποτροπιάζουσα ή προοδευτική θρόμβωση Μη νεκρωτικές δερματικές βλάβες Πιθανή θρόμβωση που δεν έχει αποδειχθεί	Καμία
Άλλες αιτίες θρομβοπενίας	Μη εμφανείς	Πιθανές	Εμφανείς
Συνολική βαθμολογία	Υψηλού κινδύνου (6-8)	Μετρίου κινδύνου (4-5)	Χαμηλού κινδύνου (0-2)
Πιθανότητα HIT	64%	14%	<1%

Πίνακας 1: 4 T's score

έως ότου να είναι διαθέσιμα τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων. Στο 4 T's score συνεκτιμώνται η θρομβοπενία (Thrombocytopenia), ο χρόνος εμφάνισης της (Timing), η ύπαρξη θρόμβωσης (Thrombosis) και ο αποκλεισμός άλλων αιτίων θρομβοπενίας (Other explanations of thrombocytopenia) (Πίνακας 1). Καθένα από τα 4 κριτήρια λαμβάνει μία βαθμολογία 0-2 και από το τελικό άθροισμα προκύπτει η πιθανότητα κινδύνου για HIT. Ο ασθενής θεωρείται υψηλού κινδύνου όταν η συνολική βαθμολογία είναι 6-8, μετρίου 4-5 και χαμηλού 0-3 και παρουσιάζει αντίστοιχα πιθανότητα εμφάνισης HIT 64%, 14% και <1% [25].

Το 4 T's score εμπεριέχει τα κύρια κλινικά ευρήματα του HIT καθώς και την πιθανότητα αυτά να οφείλονται στη χορήγηση ηπαρίνης. Θεωρείται αυτονόητο πως όσoι ασθενείς λαμβάνουν ηπαρίνη κατά τη νοσηλεία τους βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβώσεων. Παρόλα αυτά μετά από ένα μεμονωμένο επεισόδιο θρόμβωσης, όπως η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, δεν θα προκύψει μία συνολική βαθμολογία που να κατατάσσει τον ασθενή σε μετρίου ή υψηλού κινδύνου για HIT.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η διάγνωση του HIT προκύπτει από συνδυασμό κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων. Μετά τη κατάταξη των ασθενών με βάση τον κίνδυνο για HIT με τη χρήση του 4 T's score, η διάγνωση πρέπει να επιβεβαιωθεί εργαστηριακά. Υπάρχουν δύο μεγάλες κατηγορίες εργαστηριακών εξετάσεων που εφαρμόζονται οι ανοσολογικές και οι λειτουργικές δοκιμασίες.

Οι ανοσολογικές δοκιμασίες ελέγχουν για τη παρουσία αντισωμάτων έναντι του συμπλόκου ηπαρίνης-PF4 αλλά όχι την ικανότητά τους να συνδέονται και να ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια. Τα αποτελέσματα μετριοούνται σε μονάδες οπτικής πυκνότητας (OD). Οι δοκιμασίες αυτές είναι ευρέως διαθέσιμες, γρήγορες και απλές στην ερμηνεία αλλά παρουσιάζουν μεγαλύτερο ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων σε σύγκριση με τις λειτουργικές δοκιμασίες. Παρουσιάζουν υψηλή ευαισθησία >99% και χαμηλή ειδικότητα 30-70% καθώς εντοπίζουν αντισώματα η παρουσία των οποίων όμως μπορεί να μην είναι κλινικά σημαντική [26]. Παρά το ότι οι δοκιμασίες αυτές είναι γρήγορες

στην εκτέλεση πολλά εργαστήρια συγκεντρώνουν δείγματα ασθενών και τις πραγματοποιούν συγκεκριμένες ημέρες της εβδομάδος. Οπότε στη περίπτωση που ο θεράπων ιατρός κρίνει επιβεβλημένη την άμεση εξέταση του δείγματος, οφείλει να επικοινωνεί με το αρμόδιο εργαστήριο. Τέλος, στο εμπόριο υπάρχουν διαθέσιμα kit διαφόρων εταιριών με διαφορές στην ειδικότητα και την ευαισθησία της πραγματοποιούμενης εξέτασης, γεγονός που πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων [27].

Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη ανοσολογική εξέταση είναι η σταθερής φάσης ELISA, η οποία ανιχνεύει την παρουσία αντισωμάτων έναντι του συμπλόκου ηπαρίνης-PF4 στον ορό του ασθενή. Η εξέταση πραγματοποιείται προσθέτοντας τον ορό του ασθενή σε μία πλάκα μικροπιλοποίησης επικαλυμμένη με σύμπλοκα ηπαρίνης-PF4 ή σύμπλοκα πολυανιόντος--PF4. Εάν αντισώματα του HIT είναι παρόντα στον ορό τότε θα συνδεθούν με τα σύμπλοκα της πλάκας και μπορούν να εντοπιστούν μετά τη προσθήκη ενός δεύτερου αντισώματος συζευγμένου με ένα ένζυμο για ανίχνευση. Στη συνέχεια με τη μέθοδο της χρωματομετρίας στα 405nm υπολογίζεται η συγκέντρωση των HIT αντισωμάτων στο δείγμα και εκφράζεται ως μια τιμή OD. Υψηλότεροι τίτλοι αντισωμάτων στον ορό αντιστοιχούν σε μεγαλύτερες τιμές OD [28].

Τα αποτελέσματα της ELISA των περισσότερων εργαστηρίων εκφράζονται ως θετικά ή αρνητικά με βάση τις τιμές cutoff του κατασκευαστή του kit. Φαίνεται όμως ότι η ακριβής τιμή της OD σχετίζεται με την πιθανότητα εμφάνισης HIT. Συγκεκριμένα σε μία μελέτη 1553 ασθενών εξετάστηκε η συσχέτιση μεταξύ της OD της ELISA και της Serotonin release assay (SRA), που αποτελεί την ανοσολογική μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση του HIT [29]. Η μελέτη λοιπόν αυτή ανέδειξε ότι η πιθανότητα θετικής SRA με βάση τις τιμές της OD είναι οι εξής:

- OD <0,40 – SRA (+) στο 0-0,1%
- OD από 0,40 έως <1.00 – SRA (+) στο 1-5%
- OD από 1.00 έως <1.40 – SRA (+) στο 18-30%
- OD από 1.40 έως <2.00 – SRA (+) στο 50-58%
- OD >2.00 – SRA (+) στο 89-100%

Σε άλλη μελέτη εκτιμήθηκε η σχέση ανάμεσα στην τιμή της OD και της εμφάνισης θρομβώσεων. Σε σύνολο 318 ασθενών με κλινικά υποπτευόμενο HIT και μέση τομή $OD=0,85$, θρομβωτικά επεισόδια εμφάνισε το 23,3%. Φάνηκε ιδιαίτερα ότι η αύξηση της OD κατά μία μονάδα σχεδόν διπλασίαζε τον κίνδυνο θρομβώσεων (OR 1,9, 95% CI 1,5-2,6) [30].

Σε ορισμένες περιπτώσεις για να ξεπεραστεί το διαγνωστικό αδιέξοδο εξαιτίας της χαμηλής ειδικότητας της ELISA είναι χρήσιμη η πραγματοποίηση λειτουργικών δοκιμασιών. Οι εξετάσεις αυτές εκτιμούν την ικανότητα του αντισώματος του HIT να συνδέεται και να ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως θετικά ή αρνητικά. Οι λειτουργικές δοκιμασίες απαιτούν περισσότερη εμπειρία για να πραγματοποιηθούν και να ερμηνευτούν, είναι χρονοβόρες, αλλά θεωρούνται ειδικότερες στην επιβεβαίωση της διάγνωσης του HIT ιδιαίτερα στις περιπτώσεις όπου τα αποτελέσματα των ανοσολογικών εξετάσεων είναι ασαφή ή σε ασθενείς με υψηλή πιθανότητα για HIT βάσει του 4 T's score και αρνητικό ανοσολογικό έλεγχο. Ωστόσο δεν είναι ευρέως διαθέσιμες στα περισσότερα νοσοκομεία, με αποτέλεσμα να απαιτείται η αποστολή των δειγμάτων σε εξειδικευμένα εργαστήρια γεγονός που αυξάνει τον χρόνο μέχρι την έκδοση των αποτελεσμάτων τους.

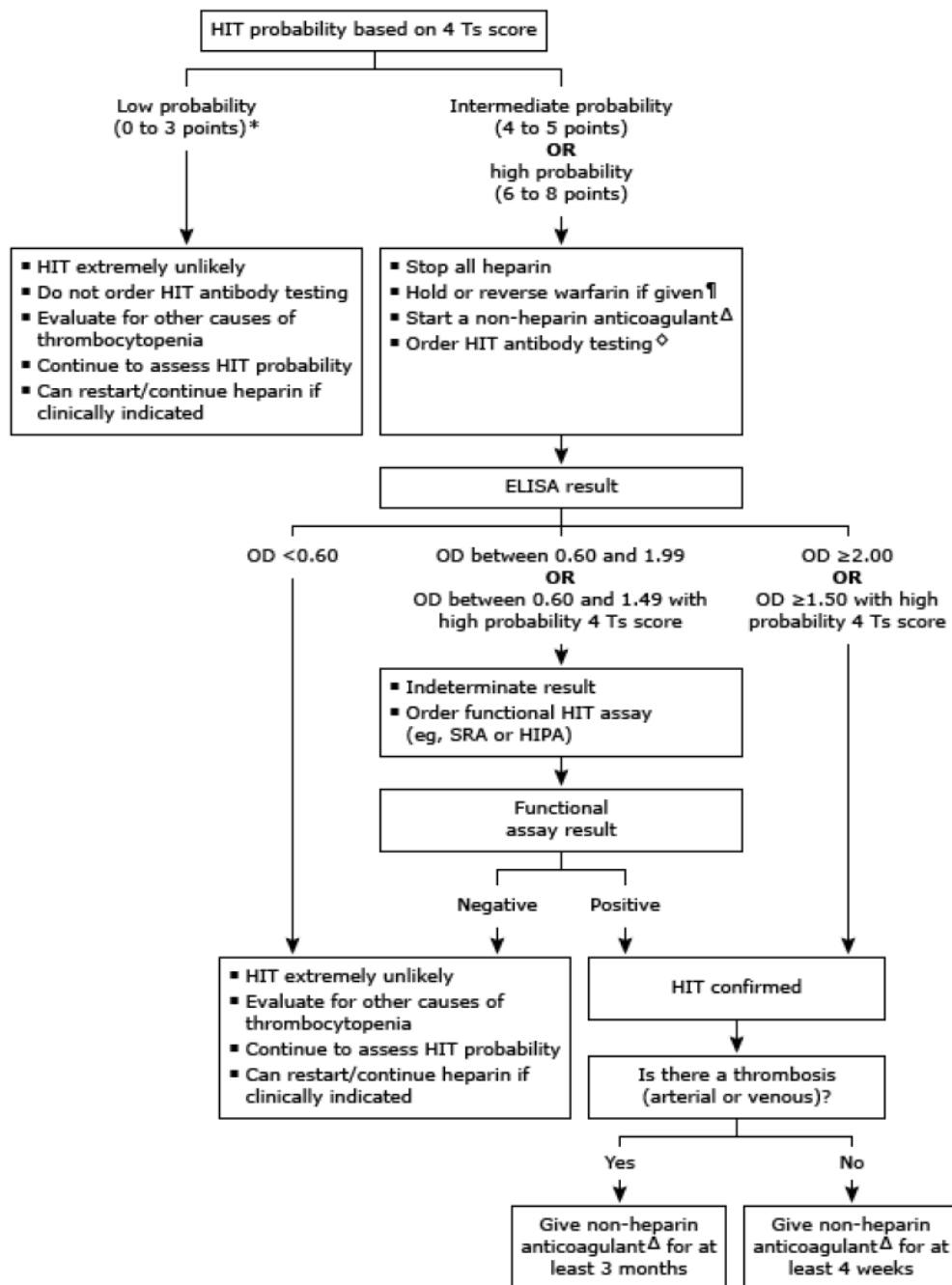
Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη λειτουργική δοκιμασία και ιδίως στις χώρες της Ευρώπης είναι η Heparin-induced platelet activation (HIPA). Στη συγκεκριμένη εξέταση ορός ή πλάσμα, από το οποίο έχουν αφαιρεθεί τα αιμοπετάλια, ασθενών με υποπτευόμενο HIT προστίθενται σε πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP) υγιών δοτών. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων εκτιμάται κυρίως μέσω της συσσώρευσης τους σε συνθήκες απουσίας ηπαρίνης και παρουσίας ηπαρίνης σε χαμηλές (0,1-1 IU/mL) και υψηλές (10-100 IU/mL) συγκεντρώσεις. Η αλλαγή στην εμφάνιση του μείγματος και συγκεκριμένα η μετατροπή του από θολό σε διαυγές αποτελεί ένδειξη συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Η δοκιμασία θεωρείται θετική όταν παρατηρείται ελάχιστη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων απουσία ηπαρίνης και σε υψηλή συγκέντρωση ηπαρίνης και έντονη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων σε χαμηλή συγκέντρωση ηπαρίνης [31].

Η SRA μετρά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων ανιχνεύοντας την απελευθέρωση σεροτονίνης από τα αιμοπετάλια παρουσία ηπαρίνης και ορού ασθενών. Η δοκιμασία απαιτεί αιμοπετάλια υγιών δοτών τα οποία ραδιοσημαίνονται με ^{14}C -σεροτονίνη και επωάζονται με ορό ασθενών και ηπαρίνη σε θεραπευτική (0,1 IU/mL) και υπέρμετρη (100 IU/mL) συγκέντρωση. Η δοκιμασία θεωρείται θετική όταν ανιχνεύεται απελευθέρωση της ^{14}C -σεροτονίνης μόνο στο δείγμα με την θεραπευτική συγκέντρωση της ηπαρίνης [31]. Πρόκειται για την πιο ακριβή λειτουργική δοκιμασία με ευαισθησία >92,1% και ειδικότητα >98,4% [32]. Στα μειονεκτήματα όμως της SRA ανήκουν το μεγάλο κόστος, οι υψηλές τεχνικές απαιτήσεις, η χρήση ραδιενεργών ισοτόπων και η καθυστέρηση στην έκδοση των αποτελεσμάτων.

Έχοντας λοιπόν στη φαρέτρα του ο κλινικός ιατρός τόσο το 4 T's score για την εκτίμηση του κινδύνου για HIT όσο και τις ανοσολογικές και λειτουργικές δοκιμασίες για την επιβεβαίωση της νόσου, προκύπτει ένας σαφής διαγνωστικός αλγόριθμος (Εικόνα 2). Ο αλγόριθμος καλύπτει όλα τα πιθανά κλινικά σενάρια και δίνονται οδηγίες για τις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Ασθενείς χαμηλού κινδύνου (4 T's score 0-3) δεν χρήζουν περαιτέρω ελέγχου με εργαστηριακές εξετάσεις, καθώς η πιθανότητα HIT είναι <1%. Στη περίπτωση όμως αλλαγής στην κλινική εικόνα ή στα εργαστηριακά ευρήματα του ασθενή (περαιτέρω πτώση των αιμοπεταλίων, εμφάνιση θρόμβωσης) το 4 T's score πρέπει να υπολογίζεται εκ νέου καθώς υπάρχει η πιθανότητα ο κίνδυνος του ασθενή για HIT να έχει διαφοροποιηθεί.
- Ασθενείς μετρίου ή υψηλού κινδύνου χρήζουν σε πρώτο χρόνο ανοσολογικού ελέγχου με ELISA. Εν αναμονή των αποτελεσμάτων ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπίζεται ως πάσχων από HIT για αυτό και διακόπτεται η χορήγηση ηπαρίνης και αντικαθίσταται με ένα μη ηπαρινούχο αντιπηκτικό. Οι τιμές της OD από την ELISA καθορίζουν τη συνέχεια στη διαγνωστική προσέγγιση του ασθενή. Συγκεκριμένα:
 - Για τιμές $\text{OD} < 0,6$, η διάγνωση του HIT μπορεί να αποκλειστεί. Σε ορισμένες περιπτώσεις υψηλού κινδύνου μπορεί να πραγματοποιηθεί περαιτέρω έλεγχος με ανοσολογικές δοκιμασίες.

- Ασθενείς μετρίου κινδύνου και τιμές OD 0,60-1,99 διερευνώνται περαιτέρω με ανοσολογικές δοκιμασίες, ενώ αν η τιμή της OD>2,00 επιβεβαιώνεται η διάγνωση του HIT.
- Ασθενείς υψηλού κινδύνου και τιμές OD 0,60-1,49 διερευνώνται περαιτέρω με ανοσολογικές δοκιμασίες, ενώ αν η τιμή της OD>1,50 επιβεβαιώνεται η διάγνωση του HIT.
- Σε όλους ασθενείς υποβλήθηκαν σε ανοσολογικό έλεγχο επιβεβαιώνεται ή αποκλείεται η διάγνωση του HIT επί θετικού ή αρνητικού αποτελέσματος αντίστοιχα. Επί μη διαθεσιμότητας ανοσολογικών δοκιμασιών κάθε ασθενής με OD>1,00 πρέπει να αντιμετωπίζεται ως πάσχων από HIT.



Εικόνα 2: Διαγνωστικός αλγόριθμος HIT (Ανατύπωση από: UpToDate “Clinical presentation and diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia”)

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία

2.1 Στόχος Μελέτης

Στόχος της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των μη ηπαρινούχων αντιπηκτικών στην αντιμετώπιση ασθενών με HIT.

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Στα κριτήρια ένταξης συμπεριλαμβάνονται οι προοπτικές και αναδρομικές μελέτες και οι δημοσιευμένες αναφορές περιστατικών. Η αναζήτηση περιορίστηκε σε μελέτες ενήλικων ασθενών, στην αγγλική γλώσσα.

Μελέτες των οποίων δεν ήταν δυνατή η ανεύρεση του πλήρους κειμένου, δεν είναι στην αγγλική γλώσσα ή δεν αναφέρονται σε ενήλικο πληθυσμό αποκλείστηκαν. Επίσης δεν συμπεριλήφθηκαν έρευνες οι οποίες δημοσιεύτηκαν ως μέρος συγγραμμάτων, μελέτες οι οποίες δεν ήταν εφικτό να ανευρεθούν, καθώς επίσης και ήδη υπάρχουσες βιβλιογραφικές και συστηματικές ανασκοπήσεις.

Τα κριτήρια PICO για τη παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση ορίστηκαν ως εξής (πίνακας 2):

1) Patients (Ασθενείς): Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη είναι ενήλικες ασθενείς με κλινικά υποπτευόμενο ή εργαστηριακά επιβεβαιωμένο HIT.

2) Interventions (Παρεμβάσεις): Οι παρεμβάσεις που μελετήθηκαν είναι η χρήση οποιουδήποτε μη ηπαρινούχου αντιπηκτικού όπως η αργατρομπάνη, η μπιβαλιρουδίνη, το fondaparinux και τα DOACs.

3) Comparisons (Συγκρίσεις): Στις μελέτες συγκρίθηκαν οι διάφορες θεραπευτικές επιλογές σε ασθενείς με HIT.

4) Outcomes (Αποτελέσματα): Τα αποτελέσματα περιλαμβάνουν τη θνητότητα, την εμφάνιση νέων θρομβοεμβολικών επεισοδίων και τις μείζονες αιμορραγίες.

P	Ασθενείς με κλινικά υποπτευόμενο ή εργαστηριακά επιβεβαιωμένο HIT
I	Διακοπή ηπαρίνης και έναρξη μη ηπαρινούχου αντιπηκτικού
C	Σύγκριση θεραπευτικών επιλογών
O	Θνητότητα, νέα θρομβοεμβολικά επεισόδια, μείζονες αιμορραγίες

Πίνακας 2: PICO

2.3 Στρατηγική αναζήτησης

Πηγή αναζήτησης για την παρούσα μελέτη είναι η μηχανή αναζήτησης “PubMed” η οποία παρέχει πρόσβαση στη βάση δεδομένων “MEDLINE”. Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν είναι [(heparin induced thrombocytopenia) AND ((management) AND (treatment) AND (therapy))].

2.4 Εξαγωγή δεδομένων

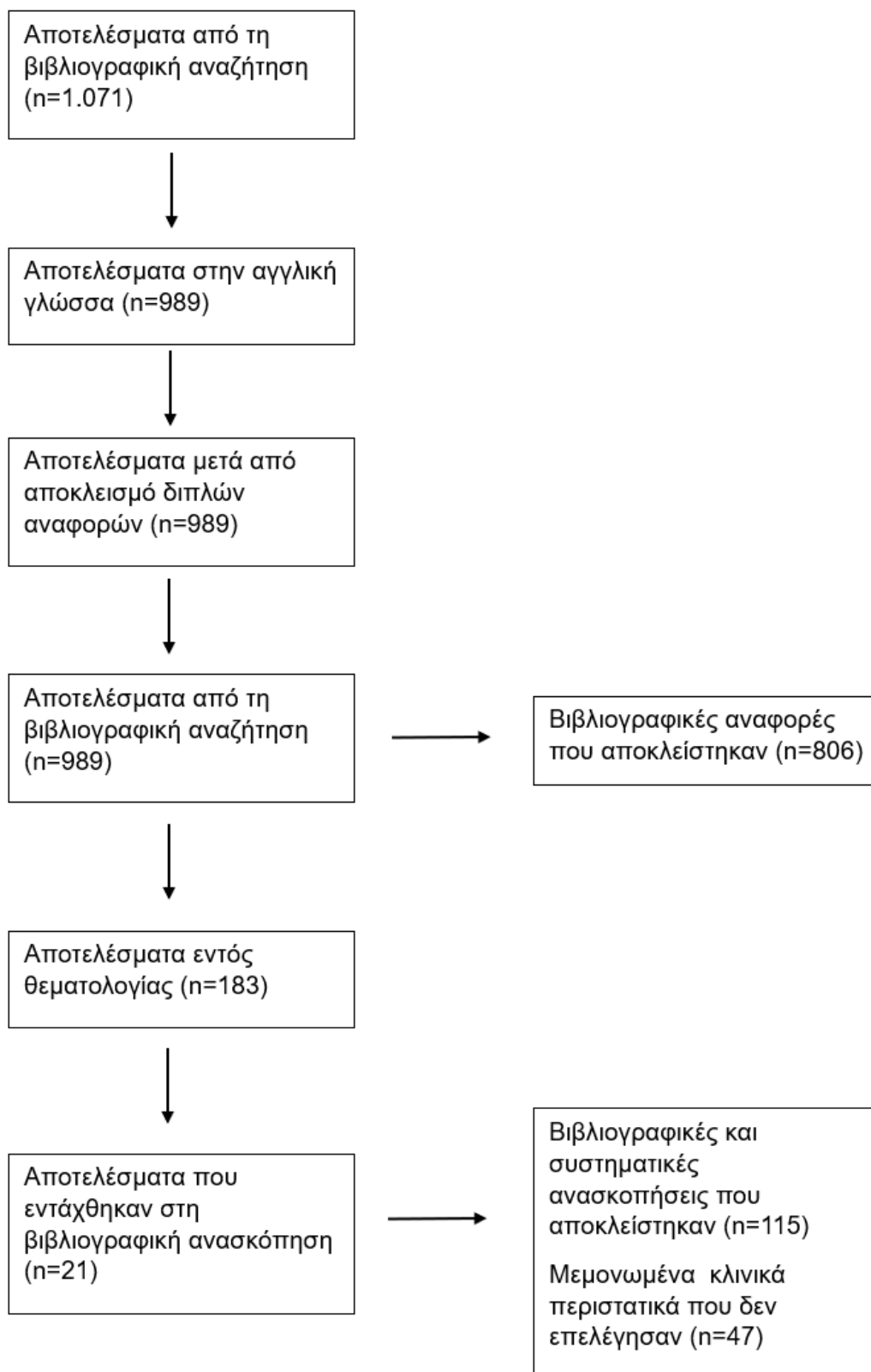
Από τις μελέτες οι οποίες εντάχθηκαν στη παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση, εξάχθηκαν τα εξής δεδομένα:

- i. Συγγραφέας και έτος δημοσίευσης
- ii. Μέγεθος δείγματος που εξετάστηκε
- iii. Μη ηπαρινούχο αντιπηκτικό που επιλέχθηκε για τη θεραπεία ασθενών με HIT
- iv. Στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των θεραπευτικών επιλογών, οριζόμενες μέσα από την εμφάνιση νέων θρομβώσεων και θανάτου ή την εμφάνιση μείζονων αιμορραγιών αντίστοιχα.

Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα

Η αναζήτηση στη βάση δεδομένων ανέσυρε 1071 δημοσιεύσεις εκ των οποίων οι 989 ήταν στην αγγλική γλώσσα. 806 αποκλείστηκαν λόγω θεματολογίας. Εκ των εναπομενόντων 183 δημοσιεύσεων και μετά τον αποκλεισμό των βιβλιογραφικών και συστηματικών ανασκοπήσεων καθώς επίσης και μεγάλου μέρους των κλινικών περιστατικών στη παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 17 μελέτες σχετικά με τη διαχείριση ασθενών με κλινικά υποπτευόμενο ή εργαστηριακά επιβεβαιωμένο HIT και 4 ενδιαφέροντα κλινικά περιστατικά.

Ακολουθεί το διάγραμμα PRISMA που αποτυπώνει όσα αναφέρθηκαν προηγουμένως. (Πίνακας 3)



Πίνακας 3: Διάγραμμα PRISMA

Cosmi et al (2023)

Η μελέτη του Cosmi και των συνεργατών του εξέτασε αναδρομικά σε μία περίοδο 11 ετών (2007-2018) την επίπτωση του HIT και την έκβαση αυτών των ασθενών. Σε σύνολο 52.171 νοσηλευόμενων ασθενών με 2.125 ύποπτες περιπτώσεις, το HIT επιβεβαιώθηκε με ELISA 96 ασθενείς, εκ των οποίων 6 εξαιρέθηκαν λόγω έλλειψης δεδομένων, και σε 82/90 ήταν θετική και η λειτουργική δοκιμασία. Σε όλους τους ασθενείς διακόπηκε άμεσα η χορήγηση ηπαρίνης (UFH ή LMWH) και αντικαταστάθηκε από μη ηπαρινούχο αντιπηκτικό.

Εκ των 90 ασθενών, σε 31 συνυπήρχε και θρόμβωση τη στιγμή της διάγνωσης (HITT). Η αργατρομπάνη χορηγήθηκε σε 27 ασθενείς με 4 (15%) να εμφανίζουν αιμορραγικές επιπλοκές και 8 (29,6%) να καταλήγουν. Στην ομάδα της λεπιρουδίνης ανήκαν 12 ασθενείς και καταγράφηκαν 2 (13%) θάνατοι. Στη πλειονότητα των ασθενών, και συγκεκριμένα σε 42, μετά τη διάγνωση του HIT χορηγήθηκε fondaparinux και οι επιπλοκές που εμφανίστηκαν ήταν 2 (4,7%) μείζονες αιμορραγίες, 3 (7,1%) νέα θρομβοεμβολικά επεισόδια και 7 (16,6%) θάνατοι. Μόλις 2 ασθενείς έλαβαν ασπιρίνη και βαρφαρίνη χωρίς οι συγγραφείς να εξηγούν την επιλογή των θεραπόντων. Τέλος 8 ασθενείς, εκ των οποίων οι 6 κατέληξαν, δεν έλαβαν καμία αγωγή εξαιτίας των πολύ σοβαρών συννοσηροτήτων τους.

Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα πως το HIT είναι μία σπάνια επιπλοκή της χορήγησης ηπαρίνης με υψηλά ποσοστά θνητότητας παρά τη χρήση μη ηπαρινούχων αντιπηκτικών [33].

Duewell et al (2021)

Η ομάδα του Duewell μελέτησε την αποτελεσματικότητα της αργατρομπάνης και της μπιβαλιρουδίνης σε ασθενείς με HIT θέτοντας ως στόχο την επίτευξη δύο συνεχόμενων θεραπευτικών τιμών aPTT ($\times 1,5-3$ για την αργατρομπάνη και $\times 1,5-2,5$ για τη μπιβαλιρουδίνη σε σύγκριση με τις τιμές προ της έναρξης της αγωγής) και δευτερευόντως την έκβαση των ασθενών.

Συνολικά 45 ασθενείς έλαβαν αργατρομπάνη και 46 ασθενείς μπιβαλιρουδίνη. Η μελέτη έδειξε ότι η αργατρομπάνη επιτυγχάνει ταχύτερα

θεραπευτικά επίπεδα ($4,71 \pm 2,69$ ώρες) συγκριτικά με τη μπιβαλιρουδίνη ($9,8 \pm 9,9$ ώρες, $p < 0,01$). Όσον αφορά την ασφάλεια των δύο φαρμάκων δεν υπήρχε διαφορά ούτε στη συχνότητα νέων θρομβωτικών επεισοδίων (3 με την αργατρομπάνη και 6 με την μπιβαλιρουδίνη, $p = 0,49$) ούτε στην εμφάνιση ισχαιμίας άκρου ή θανάτου (1 με την αργατρομπάνη και 2 με τη μπιβαλιρουδίνη, $p = 1,00$). Αντιθέτως παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στις μείζονες αιμορραγίες οι οποίες εμφανίστηκαν σε 18 ασθενείς της μπιβαλιρουδίνη έναντι μόνο 6 της αργατρομπάνης ($p < 0,01$).

Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης τους οι συγγραφείς συμπεραίνουν πως η αργατρομπάνη πιθανόν να προσφέρει το πλεονέκτημα της ταχύτερης επίτευξης θεραπευτικού αποτελέσματος ταυτόχρονα με την μειωμένη πιθανότητα εκδήλωσης αιμορραγικών επιπλοκών έναντι της μπιβαλιρουδίνης [34].

Kang et al (2015)

Ο Kang και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν μια αναδρομική μελέτη στην οποία συνέκριναν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του fondaparinux με άλλα μη ηπαρινούχα αντιπηκτικά (αργατρομπάνη και danaparoid) σε ασθενείς με HIT. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 133 ασθενείς που είχαν λάβει fondaparinux και 60 ασθενείς ως ομάδα ελέγχου.

Ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών δεν προέκυψαν διαφορές στην αποτελεσματικότητα των χορηγούμενων αντιπηκτικών καθώς όσοι έλαβαν fondaparinux εμφάνισαν θρομβωτικά επεισόδια σε ποσοστό 16,5% έναντι 21,4% στην ομάδα ελέγχου ($p = 0,424$). Ομοίως στο θέμα της ασφάλειας στην ομάδα του fondaparinux 21,1% των ασθενών παρουσίασε επεισόδιο μείζονας αιμορραγίας έναντι 20% των ασθενών της ομάδας ελέγχου ($p = 0,867$).

Η συγγραφική ομάδα καταλήγει ότι το fondaparinux μπορεί να αποτελεί μία αποτελεσματική και ασφαλή εναλλακτική αγωγή στη διαχείριση ασθενών με HIT [35].

Schindewolf et al (2017)

Στην πολυκεντρική αναδρομική μελέτη του Schindewolf και των συνεργατών του συγκρίθηκε το fondaparinux με την αργατρομπάνη, τη μπιβαλιρουδίνη και τη λεπιρουδίνη ως προς την εμφάνιση επιπλοκών (θρομβωτικά επεισόδια, ακρωτηριασμοί, νεκρώσεις δέρματος), αιμορραγίας και τον θάνατο. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 195 ασθενείς με 4 T's score ενδιάμεσου ή υψηλού κινδύνου.

Fondaparinux έλαβαν 84 ασθενείς ενώ 46, 4 και 61 ασθενείς έλαβαν αργατρομπάνη, μπιβαλιρουδίνη και λεπιρουδίνη αντίστοιχα. Κανένας ασθενής που έλαβε fondaparinux δεν εμφάνισε νέο θρομβωτικό επεισόδιο ή νέκρωση δέρματος ούτε υποβλήθηκε σε ακρωτηριασμό σε αντίθεση με το 11,7% των ασθενών που έλαβε διαφορετική αντιπηκτική αγωγή. Ομοίως κανένας ασθενής στην ομάδα του fondaparinux δεν κατέληξε, ενώ καταγράφηκαν 18 θάνατοι ασθενών στην ομάδα των υπόλοιπων αντιπηκτικών. Τέλος στο κομμάτι των αιμορραγιών η ομάδα του fondaparinux παρουσίασε χαμηλότερα ποσοστά 4,8% έναντι 6,3%.

Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η μελέτη τους ενισχύει την χρήση fondaparinux ως μια πιθανή θεραπεία σε ασθενείς με κλινικά υποπτευόμενο HIT [36].

Bevilacqua et al (2024)

Η ομάδα του Bevilacqua πραγματοποίησε μία μεγάλη αναδρομική μελέτη σε ένα καρδιοχειρουργικό κέντρο όπου συμπεριέλαβε 13,178 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις σε μία περίοδο 10 ετών. Με βάση τα στοιχεία η διάγνωση του HIT, επιβεβαιωμένη με HIPA, τέθηκε σε 29 ασθενείς (0,22%).

Στο σύνολο των ασθενών διακόπηκε η χορήγηση ηπαρίνης και αντικαταστάθηκε από μη ηπαρινούχο αντιπηκτικό ενώ επίσης 5 ασθενείς έχρηζαν διακοπής του ανταγωνιστή της βιταμίνης K λόγω της υπάρχουσας θρομβοπενίας (αριθμός αιμοπεταλίων <150,000/μl). Συγκεκριμένα 18 ασθενείς έλαβαν fondaparinux, 3 μπιβαλιρουδίνη, 1 DOAC, 1 danaparoid και σε 19 ασθενείς συνεχίστηκε ή έγινε έναρξη ανταγωνιστή της βιταμίνης K εξαιτίας της

φύσης της επέμβασης. Εντός των πρώτων 30 ημερών κατέληξαν 2 ασθενείς (6,9%), ποσοστό υπερδιπλάσιο από τη συνολική θνητότητα στο συγκεκριμένο κέντρο (3,3%). Από τις κύριες επιπλοκές του HIT 6 ασθενείς εμφάνισαν νέο θρομβοεμβολικό επεισόδιο και 13 οξεία νεφρική βλάβη με τους 4 από αυτούς να τίθενται σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.

Οι συγγραφείς στα συμπεράσματα τους κάνουν ειδική αναφορά στους ανταγωνιστές της βιταμίνης K. Γνωρίζουν, όπως και έπραξαν, πως βάσει των διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών η συγκεκριμένη φαρμακευτική αγωγή οφείλει να διακόπτεται σε ασθενείς με HIT και αριθμό αιμοπεταλίων $<150,000/\mu\text{l}$. Στις περιπτώσεις όμως που τους επιτρέπονταν έκαναν έναρξη αυτής ή την συνέχιζαν. Διατυπώνουν λοιπόν το υπόθεση ότι πιθανόν σε ασθενείς με HIT στους οποίους γίνεται έναρξη ανταγωνιστή της βιταμίνης K πιθανόν να επιτυγχάνεται ικανοποιητικό αντιπηκτικό αποτέλεσμα πριν την δημιουργία επαρκών αντισωμάτων έναντι του συμπλόκου ηπαρίνης-PF4. Σε κάθε περίπτωση όμως τονίζουν ότι απαιτείται εξατομικευμένη προσέγγιση σε αυτή τη κατηγορία ασθενών [37].

Treschan et al (2014)

Η Treschan και οι συνεργάτες της σχεδίασαν και πραγματοποίησαν μία τυχαιοποιημένη μελέτη σε 66 βαρέως πάσχοντες χειρουργικούς ασθενείς με υποπτευόμενο HIT συγκρίνοντας την αργατρομπάνη και τη λεπιρουδίνη. Από το σύνολο των ασθενών, 28 έχριζαν θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Πρωταρχικός στόχος της μελέτης να εκτιμήσει την αποτελεσματικότητα των δύο φαρμάκων στους ασθενείς με νεφρική βλάβη μετρώντας τον μέσο χρόνο ζωής των φίλτρων αιμοδιήθησης. Δευτερευόντως μετρήθηκαν και οι επιπλοκές του HIT στις δύο ομάδες ασθενών.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες με τους 34 να λαμβάνουν αργατρομπάνη και τους υπόλοιπους 32 λεπιρουδίνη. Αναφορικά με το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης δεν παρατηρήθηκε διαφορά ως προς τον μέσο χρόνο ζωής των χρησιμοποιούμενων φίλτρων αιμοδιήθησης ανάμεσα στις 2 ομάδες. Συγκεκριμένα ο μέσος χρόνος ζωής των φίλτρων στους 12 ασθενείς της αργατρομπάνης ήταν 32 ± 25 ώρες και στους 16 ασθενείς της λεπιρουδίνης ήταν 27 ± 21 ώρες ($p=0,227$). Σχετικά με τις επιπλοκές του HIT,

στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 2 ομάδες υπήρχε μόνο στην εκδήλωση αιμορραγιών καθώς παρατηρήθηκαν σε 4 ασθενείς στην ομάδα της αργατρομπάνης έναντι 11 στην ομάδα της λεπιρουδίνης ($p=0,040$).

Η συγγραφική ομάδα συμπεραίνει πως και τα δύο φάρμακα είναι εξίσου αποτελεσματικά σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς που χρήζουν θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Τονίζουν όμως ότι παρατήρησαν αυξημένα ποσοστά αιμορραγιών σχετιζόμενα με τη νόσο στους ασθενείς που έλαβαν λεπιρουδίνη [38].

Hassan et al (2024)

Η ομάδα του Hassan πραγματοποίησε μία αναδρομική μελέτη από το 2012 έως το 2023 σε ασθενείς με HIT ή HITT που είχαν λάβει κάποιο DOAC ή ανταγωνιστή της βιταμίνης K. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 79 ασθενείς και το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η εμφάνιση νέας θρόμβωσης ή η επέκταση ήδη υπάρχουσας. Μεταξύ των δευτερογενών σημείων που μελετήθηκαν ήταν η εμφάνιση αιμορραγίας, η διάρκεια νοσηλείας και ο χρόνος επαναφοράς των αιμοπεταλίων.

Σε αγωγή με DOAC τέθηκαν 49 ασθενείς και με ανταγωνιστή της βιταμίνης K 30 ασθενείς, με την επιλογή του θεραπευτικού πλάνου να επαφίεται στη κρίση των θεραπόντων. Στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων με 4 θρομβωτικά επεισόδια να υπάρχουν στους ασθενείς υπό DOAC και 1 σε ασθενή υπό κουμαρινικό αντιπηκτικό ($p=0,66$). Ομοίως και στο κομμάτι των αιμορραγιών με 16 ασθενείς σε αγωγή με DOAC και με 7 ασθενείς σε αγωγή με ανταγωνιστή της βιταμίνης K ($p=0,38$).

Οι μελετητές καταλήγουν ότι ανάμεσα στις δύο κατηγορίες των αντιπηκτικών δεν υπάρχουν στατιστικώς σημαντικές διαφορές τόσο στο πρωτογενές όσο και στα δευτερογενή καταληκτικά σημεία. Παρά ταύτα σχολιάζουν ότι σε απόλυτο αριθμό ασθενών παρατηρούνται αριθμητικά κλινικά σημαντικές διαφοροποιήσεις, γεγονός που αποδίδουν στο μέγεθος του δείγματός τους [39].

Tardy-Poncet et al (2015)

Η Tardy-Poncet και οι συνεργάτες της μελέτησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της αργατρομπάνης σε υψηλού αιμορραγικού κινδύνου ασθενείς με HIT. Συμπεριλήφθηκαν 20 ασθενείς με την πλειονότητα (70%) αυτών να νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας.

Συνολικά σε 6 ασθενείς κατέληξαν κατά τη διάρκεια της μελέτης, με τον θάνατό τους να αποδίδεται από τους ερευνητές στα υποκείμενα νοσήματα που υπήρχαν. Νέες θρομβώσεις ή επέκταση προϋπάρχουσων θρομβώσεων παρατηρήθηκαν σε 5 ασθενείς (25%) σε διάστημα 30 ημερών από την έναρξη της αγωγής. Τέλος καταγράφηκαν 3 μείζονα αιμορραγικά επεισόδια (15%) και 2 μικρότερης κλινικής σημασίας.

Οι συγγραφείς καταλήγουν πως η αργατρομπάνη αποτελεί μια ασφαλή θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση του HIT σε ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου [40].

Koster et al (2007)

Η ομάδα του Koster σχεδίασαν και υλοποίησαν μια πολυκεντρική προοπτική μελέτη σε ασθενείς με HIT που επρόκειτο να υποβληθούν σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG). Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 49 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν μπιβαλιρουδίνη ως αντιπηκτικό παράγοντα κατά τη διάρκεια της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (CPB). Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο καθορίστηκε η βραχυπρόθεσμη επιτυχία της επέμβασης οριζόμενη με βάση την επιβίωση, την εκδήλωση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, την ανάγκη για επαναγγείωση των στεφανιαίων και την εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου έως την έβδομη μετεγχειρητική ημέρα ή την έξοδο του ασθενή από το νοσοκομείο. Τα ίδια σημεία καθώς και τα αιμορραγικά επεισόδια εξετάστηκαν δευτερογενώς στις 30 ημέρες και 12 εβδομάδες μετά την επέμβαση.

Από το σύνολο των 49 ασθενών, οι 43 εμφάνιζαν κλινικά ενεργό HIT προεγχειρητικά με θετικό ανοσολογικό ή λειτουργικό έλεγχο ενώ στους εναπομείναντες 6 αναφέρονταν από το ιστορικό τους η εκδήλωση HIT χωρίς όμως να ανιχνεύεται η παρουσία αντισωμάτων έναντι του συμπλόκου ηπαρίνη-

PF4 ή να υπάρχει θρομβοπενία προ της επέμβασης. Με βάση το πρωτογενές καταληκτικό σημείο η επέμβαση είχε επιτυχή έκβαση σε 46 (94%) ασθενείς καθώς ένας ασθενής κατέληξε διεγχειρητικά λόγω ρήξης του δεξιού κόλπου, ένας παρουσίασε ανάγκη επαναιμάτωσης των στεφανιαίων αγγείων και ένας ακόμα εκδήλωσε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία στους 1 και 3 μήνες μετεγχειρητικά επιτεύχθηκαν σε 42 (86%) και 40 (82%) ασθενείς αντίστοιχα.

Οι ερευνητές διατυπώνουν στα συμπεράσματά τους πως η μπιβαλιρουδίνη αποτελεί ένα ασφαλή και αποτελεσματικό αντιπηκτικό παράγοντα που μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις κατά τη διάρκεια της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης σε ασθενείς με υποπτευσόμενο ή επιβεβαιωμένο HIT. Μάλιστα στα προτερήματα της ανήκουν ο μικρός χρόνος ημίσειας ζωής που επιτρέπει τον γρήγορο τερματισμό της δράσης της παρά την απουσία παράγοντα αναστροφής καθώς και η δυνατότητα παρακολούθησης της αποτελεσματικότητάς της μέσω του ACT [41].

Eisenberger et al (2023)

Ο Eisenberger και οι συνεργάτες τους περιγράφουν τη περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών με HIT που υποβλήθηκαν σε επέμβαση τοποθέτησης συσκευής υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας (LVAD). Συνολικά οι ερευνητές κλήθηκαν να διαχειριστούν 7 ασθενείς με HIT χωρίς την παρουσία θρομβώσεων στους οποίους εμφυτεύθηκε η HeartMate 3 (Heartmate 3™ Abbott, Chicago, IL, USA).

Λόγω της σύνθετης φύσης της επέμβασης αποφασίστηκε οι ασθενείς να λάβουν μπιβαλιρουδίνη προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά ενώ ως αντιπηκτική αγωγή για τις ανάγκες της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης χρησιμοποιήθηκε η ηπαρίνη. Οι λόγοι που οδήγησαν τους ερευνητές να επιλέξουν την ηπαρίνη για τη διεγχειρητική περίοδο ήταν η δυνατότητα της άμεσης αναστροφής της μέσω της θειικής πρωταμίνης και της μειωμένης πιθανότητας διεγχειρητικής αιμορραγίας συγκριτικά με την μπιβαλιρουδίνη. Σε κανέναν από τους ασθενείς δεν παρουσιάστηκαν διεγχειρητικές επιπλοκές. Μόνο ένας ασθενής χρειάστηκε επανεπέμβαση λόγω αιμορραγίας, οι απώλειες αίματος από τους θωρακικούς

σωλήνες θεωρήθηκαν αποδεκτές και κανένας ασθενής δεν κατέληξε κατά τη διάρκεια των πρώτων 30 μετεγχειρητικών ημερών.

Οι συγγραφείς σχολιάζουν ότι το πλάνο τους προσφέρει ένα μία ασφαλή εναλλακτική για τη περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών που υποβάλλονται σε τοποθέτηση LVAD συγκριτικά με την αποκλειστική χορήγηση μπιβαλιρουδίνης διεγχειρητικά [42].

Al-Ali et al (2016)

Η ομάδα του Al-Ali εφάρμοσε ένα πρωτόκολλο για τη διαχείριση αιμοκαθαιρόμενων ασθενών με HIT χορηγώντας μπιβαλιρουδίνη κατά τη διάρκεια των συνεδριών αιμοκάθαρσης για την αποφυγή ανάπτυξης θρομβώσεων. Συνολικά κλήθηκε να παράσχει θεραπεία υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας σε 5 ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση HIT για ένα μέσο διάστημα $4,6 \pm 2$ μηνών στο οποίο πραγματοποιήθηκαν 66 ± 24 συνεδρίες.

Σε 2 ασθενείς οι συνεδρίες αιμοκάθαρσης πραγματοποιούνταν μέσω μόνιμου καθετήρα, για τη διατήρηση της βατότητας του οποίου χρησιμοποιούνταν ενεργοποιητής του ιστικού πλασμινογόνου αντί της ηπαρίνης. Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν μπιβαλιρουδίνη κατά τη διάρκεια των συνεδριών και δεν παρατηρήθηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια εφαρμογής του εν λόγω πρωτοκόλλου. Η δόση της μπιβαλιρουδίνης τιτλοποιούνταν ανάλογα του σωματικού βάρους, των τιμών aPTT με τον επιθυμητό στόχο να έχει τεθεί σε επίτευξη τιμών 1,5 - 2,5 φορές μεγαλύτερες του φυσιολογικού και μετά από επεισόδια εξωσωματικής θρόμβωσης κατά τη διάρκεια των συνεδριών.

Η συγγραφική ομάδα καταλήγει στο συμπέρασμα πως το πρωτόκολλο της συνιστά έναν απλό τρόπο διαχείρισης ασθενών, με τελικού σταδίου νεφρική νόσο που χρήζουν υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, μέσω της χορήγησης μπιβαλιρουδίνης κατά τη διάρκεια των συνεδριών αιμοκάθαρσης [43].

Dulicek et al (2020)

Ο Dulicek και οι συνεργάτες του μελέτησαν τη χορήγηση του fondaparinux σε ασθενείς με HIT, δυο εκ των οποίων έπασχαν από σοβαρή νεφρική νόσο. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 10 ασθενείς, 9 εκ των οποίων είχαν εκτεθεί σε LMWH και ένας σε ηπαρίνη κατά τη διενέργεια συνεδριών αιμοκάθαρσης.

Η θεραπεία με fondaparinux ήταν επιτυχής στο σύνολο των ασθενών με την επαναφορά του αριθμού των αιμοπεταλίων συνήθως 5-7 ημέρες από την έναρξη της αγωγής. Η δόση του fondaparinux εξατομικεύονταν για κάθε ασθενή με βάση τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου. Οι 2 ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο έλαβαν προφυλακτική αγωγή χορηγούμενη ανά 48 ώρες. Πέραν του θανάτου ενός ασθενή λόγω υποκείμενης κακοήθειας δεν παρατηρήθηκε άλλη επιπλοκή στα πλαίσια της θεραπείας. Σε 6 ασθενείς η αγωγή συνεχίστηκε μακροπρόθεσμα με μετάβαση σε από του στόματος αντιπηκτικό (1 βαρφαρίνη και 5 DOACs)

Οι συγγραφείς καταλήγουν πως το fondaparinux παρά το γεγονός πως δεν έχει έγκριση για χρήση σε ασθενείς με HIT, μπορεί να αποτελέσει μία ασφαλή και αποτελεσματική εναλλακτική θεραπεία. Ιδιαίτερη προσοχή στο δασολογικό σχήμα χρειάζεται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο [44].

Ghaziri et al (2023)

Σε συνέχεια της προηγούμενης μελέτης η ομάδα του Ghaziri δημιούργησε ένα πρωτόκολλο για τη διαχείριση ασθενών με σοβαρή νεφρική νόσο και κλινικά υποπτευόμενο HIT οι οποίοι έλαβαν fondaparinux ως αντιπηκτική αγωγή. Στη μελέτη έλαβαν μέρος 10 ασθενείς με πρόσφατη ή υπό αγωγή με UFH ή LMWH, χωρίς όμως κάποιος εξ αυτών να εμφάνιζε θρόμβωση τη δεδομένη χρονική στιγμή. Ο καθορισμός της δόσης γίνονταν βάσει του σωματικού βάρους και τιτλοποιούνταν ανάλογα με τα επίπεδα του anti-Xa παράγοντα μετρούμενα 4 ώρες μετά τη πρώτη δόση, έχοντας ως στόχο τιμές 0,6–1,3 Units/mL.

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης και παρά την επίτευξη θεραπευτικών τιμών anti-Xa παράγοντα ένας ασθενής εμφάνισε νέο

θρομβωτικό επεισόδιο, συγκεκριμένα ασυμπτωματική θρόμβωση κάτω άκρου η οποία ανευρέθηκε τυχαία κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο. Ένας ακόμα ασθενής στον οποίο η δόση που ελάμβανε ήταν εσκεμμένα υποθεραπευτική ($\text{anti-Xa} = 0,3 \text{ Units/mL}$) λόγω του υψηλού αιμορραγικού κινδύνου εξαιτίας της συνυπάρχουσας κακοήθειας (διάχυτο λέμφωμα μεγάλων Β κυττάρων, DLBCL), εμφάνισε σημαντική αιμορραγία.

Η συγγραφική ομάδα καταλήγει στο συμπέρασμα πώς βάσει του πρωτοκόλλου της το *fondaparinux* δύναται να αποτελέσει μία ασφαλή επιλογή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο, εξατομικεύοντας τη δόση για κάθε ασθενή και μετρώντας τα επίπεδα του *anti-Xa* παράγοντα [45].

Davis et al (2022)

Στην πολυκεντρική αναδρομική μελέτη του Davis και των συνεργατών του εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των DOACs σε ασθενείς με εργαστηριακά επιβεβαιωμένο HIT. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η εκδήλωση νέας φλεβικής ή αρτηριακής θρόμβωσης, η γάγγραινα και η σοβαρή ισχαιμία άκρου που απαιτούσε ακρωτηριασμό για διάστημα 90 ημερών από την έναρξη της αγωγής.

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 77 ασθενείς με τους 38 να παρουσιάζουν θρομβωτικό επεισόδια προ της διάγνωσης. Σε αγωγή με απιξαμπάνη τέθηκε η πλειονότητα των ασθενών (51) ακολουθούμενη από τη ριβαροξαμπάνη (24) και μόλις 2 ασθενείς έλαβαν δαμπιγκατράνη. Σε 63 ασθενείς της έναρξης DOAC προηγήθηκε η θεραπεία με παρεντερικό αντιπηκτικό (αργατρομπάνη ή μπιβαλιρουδίνη) για ένα μέσο διάστημα 5 ημερών. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο εκδηλώθηκε σε 9 ασθενείς, εκ των οποίων όλοι είχαν λάβει αρχικά ένα παρεντερικό αντιπηκτικό ($p=0,132$). Επεισόδια μείζονας αιμορραγίας παρατηρήθηκαν συνολικά σε 5 (6,5%) ασθενείς και συγκεκριμένα σε 4 (6,3%) που είχαν λάβει αρχικά παρεντερικό αντιπηκτικό και σε 1 (7,1%) που τέθηκε εξ αρχής σε αγωγή με DOAC ($p=0,913$). Μη στατιστικά σημαντική ήταν και η διαφορά στη θνητότητα των ασθενών στις 30 και 90 ημέρες.

Οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι τα DOACs σχετίζονται με παρόμοια ποσοστά θρομβωτικών και αιμορραγικών εκδηλώσεων σε σύγκριση

με τις συμβατικές θεραπευτικές επιλογές του HIT, παρότι στη δικιά τους σειρά ασθενών δεν παρατηρήθηκε κάποιο θρομβωτικό επεισόδιο σε όσους ασθενείς έλαβαν μονοθεραπεία με DOAC [46].

Albuloushi et al (2022)

Παρόμοιος ήταν και ο σκοπός της μελέτης της ομάδας του Albuloushi όπου περιέγραψαν τη θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με εργαστηριακά επιβεβαιωμένο HIT. Στα αποτελέσματα της μελέτης περιλαμβανόταν το DOAC και η δόση που χορηγήθηκε, ο αριθμός των ασθενών που αρχικά έλαβε παρεντερικό αντιπηκτικό καθώς επίσης και η εμφάνιση επιπλοκών και ο χρόνος επαναφοράς του αριθμού των αιμοπεταλίων.

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 26 ασθενείς, από τους οποίους οι 21 έλαβαν αρχικά αγωγή με παρεντερικό αντιπηκτικό και κυρίως μπιβαλιρουδίνη (18 ασθενείς) για ένα μέσο χρονικό διάστημα 7 ημερών (IQR 4 – 18). Το συχνότερα χορηγούμενο DOAC ήταν η απιξαμπάνη σε 21 ασθενείς αρχικά σε δόση 10 mg δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες και στη συνέχεια 5 mg δύο φορές ημερησίως. Οι υπόλοιποι 5 ασθενείς έλαβαν 15 mg δύο φορές ημερησίως ριβαροξαμπάνη για 21 ημέρες και στη συνέχεια 20 ημερησίως. Η μετάβαση από τη μπιβαλιρουδίνη στο DOAC πραγματοποιήθηκε σε 11 (61,1%) ασθενείς μετά την επαναφορά των αιμοπεταλίων, σε 5 (27,8%) ασθενείς κατά τη φάση σταθερής αύξησής τους και στους εναπομείναντες 2 (11,1%) με το εξιτήριο τους από το νοσοκομείο. Σε 23 ασθενείς επιτευχθεί η επαναφορά των αιμοπεταλίων σε 5 ημέρες (IQR 2,8 – 8,3) μετά τη διάγνωση του HIT. Κανένα νέο θρομβωτικό ή αιμορραγικό επεισόδιο δεν παρατηρήθηκε κατά τις πρώτες 30 ημέρες από τη διάγνωση του HIT.

Οι συγγραφείς διατυπώνουν στα συμπεράσματά τους ότι η χορήγηση DOAC αποδείχθηκε αποτελεσματική και ασφαλής σε ασθενείς με HIT, ενώ επίσης δεν εμφανίστηκαν σημεία νέας ή προοδευτικής θρόμβωσης [47].

Nasiripour et al (2019)

Ο Nasiripour και οι συνεργάτες του μελέτησαν αναδρομικά τη χρήση δαμπιγκατράνης σε ασθενείς ενδιάμεσου ή υψηλού κινδύνου για HIT με βάση το 4 T's score. Ο σκοπός της μελέτης ήταν η καταγραφή των επεισοδίων

θρόμβωσης, της έκβασης και των ανεπιθύμητων ενεργειών της δαμπιγκατράνης.

Συμπεριελήφθησαν 40 ασθενείς με τους 33 (82,5%) να λαμβάνουν 110 mg δύο φορές ημερησίως και τους υπόλοιπους 7 (16,5%) 75 mg δύο φορές ημερησίως λόγω έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Από το σύνολο των ασθενών μόνο σε έναν εκδηλώθηκε ένα επεισόδιο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και σε 2 ακόμα ασθενείς παρουσιάστηκαν ελάσσονες αιμορραγίες με τη μορφή δερματικών εκχυμώσεων που δεν έχρηζαν ιδιαίτερης αντιμετώπισης. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων ανέκαμψε σε όλους πλην 2 ασθενών σε ένα διάστημα 7.4 ± 4.3 ημερών. Η συνολική θνητότητα στους 12 μήνες ανήλθε στο 20%, η οποία όμως σε καμία των περιπτώσεων δεν οφείλονταν σε νέο θρομβοεμβολικό επεισόδιο ή σημαντική αιμορραγία.

Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα πως η δαμπιγκατράνη είναι ασφαλής και αποτελεσματική στη πρόληψη θρομβώσεων και στην επαναφορά των τιμών των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με υποπτευσόμενο HIT [48].

Cirbus (2022)

Στη αναδρομική μελέτη της ομάδας του Cirbus εκτιμήθηκε η χρήση ριβαροξαμπάνης και απιξαμπάνης στη θεραπεία ασθενών με υποπτευσόμενο ή επιβεβαιωμένο HIT.

Συνολικά 12 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για HIT. Στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης ανήκαν 7 (58%) ασθενείς από τους οποίους οι 6 έλαβαν αρχικά αργατρομπάνη, ενώ σε αγωγή με απιξαμπάνη τέθηκαν 5 (42%) ασθενείς από τους οποίους οι 4 έλαβαν αρχικά αργατρομπάνη. Θεραπευτική δόση με ριβαροξαμπάνη και απιξαμπάνη έλαβαν 5 και 1 ασθενείς αντίστοιχα. Σε κανέναν από τους 12 ασθενείς κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους δεν εμφανίστηκε νέο επεισόδιο θρόμβωσης μετά την έναρξη του από του στόματος αντιπηκτικού. Επιπλέον σε 8 ασθενείς που ήταν δυνατή η παρακολούθηση τους για διάστημα 6 μηνών, δεν υπήρξε κάποιο νέο θρομβοεμβολικό επεισόδιο.

Στα συμπεράσματά τους οι συγγραφείς δηλώνουν πως τα αποτελέσματα τους συμφωνούν με την υπάρχουσα βιβλιογραφία υπέρ της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των DOACs σε ασθενείς με HIT [49].

Στη συνέχεια παρατίθεται ένας συνοπτικός πίνακας με τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση. (Πίνακας 4)

Μελέτες	Είδος μελέτης	Συμμετέχοντες	Στόχος	Συμπεράσματα
Cosmi et al (2023)	Αναδρομική	90 ασθενείς	Καταγραφή έκβασης ασθενών με HIT (αργατρομπάνη, λεπιρουδίνη, fondaparinux και βαρφαρίνη)	Το HIT εμφανίζει υψηλά ποσοστά θνητότητας παρά τη χρήση μη ηπαρινούχων αντιπηκτικών
Duewell et al (2021)	Αναδρομική	91 ασθενείς	Σύγκριση αποτελεσματικότητας και ασφάλειας αργατρομπάνης και μπιβαλιρουδίνης	Ταχύτερη επίτευξη θεραπευτικού αποτελέσματος και εμφάνιση λιγότερων αιμορραγικών επιπλοκών με την αργατρομπάνη
Kang et al (2015)	Αναδρομική	133 ασθενείς	Σύγκριση αποτελεσματικότητας και ασφάλειας fondaparinux έναντι αργατρομπάνης και danaparoid	Το fondaparinux αποτελεί μια αποτελεσματική και ασφαλή επιλογή
Schindewolf et al (2017)	Αναδρομική	195 ασθενείς	Σύγκριση αποτελεσματικότητας και ασφάλειας fondaparinux έναντι αργατρομπάνης και danaparoid	Το fondaparinux είναι αποτελεσματικό και ασφαλές σε ασθενείς με υποπτευόμενο HIT
Bevilacqua et al (2024)	Αναδρομική	29 καρδιοχειρουργικοί ασθενείς	Σύγκριση αποτελεσματικότητας και ασφάλειας fondaparinux έναντι αργατρομπάνης και danaparoid	Υψηλά ποσοστά θνητότητας παρά τη χρήση μη ηπαρινούχων αντιπηκτικών και ανάγκη για εξατομικευμένη προσέγγιση καρδιοχειρουργικών ασθενών

Μελέτες	Είδος μελέτης	Συμμετέχοντες	Στόχος	Συμπεράσματα
Treschan et al (2014)	Προοπτική	66 χειρουργικοί ασθενείς	Εκτίμηση αποτελεσματικότητάς και ασφάλειας αργατρομπάνης και λεπιρουδίνης σε ασθενείς με υποπτεούμενο HIT που χρήζουν θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας	Παρόμοια αποτελεσματικότητα, αυξημένα ποσοστά αιμορραγιών σε ασθενείς που έλαβαν λεπιρουδίνη
Hassan et al (2024)	Αναδρομική	79 ασθενείς	Σύγκριση εμφάνισης νέων θρομβώσεων σε ασθενείς υπό DOAC ή ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ	Μη στατιστικώς σημαντική διαφορά
Tardy-Poncet et al (2015)	Αναδρομική	20 ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου	Εκτίμηση αποτελεσματικότητάς και ασφάλειας της αργατρομπάνης σε υψηλού αιμορραγικού κινδύνου ασθενείς	Ασφαλής θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου
Koster et al (2007)	Προοπτική	49 καρδιοχειρουργικοί ασθενείς	Εκτίμηση αποτελεσματικότητας της μπιβαλιρουδίνης κατά τη διάρκεια της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης	Ασφαλές αντιπηκτικό σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις
Eisenberger et al (2023)	Αναδρομική	7 ασθενείς που τοποθετήθηκε LVAD	Περιγραφή περιεγχειρητικής διαχείρισης ασθενών που τοποθετήθηκε συσκευή υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας	Ασφαλής η περιεγχειρητική χρήση μπιβαλιρουδίνης και μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης

Μελέτες	Είδος μελέτης	Συμμετέχοντες	Στόχος	Συμπεράσματα
Al-Ali et al (2016)	Προοπτική	5 αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς	Ανάπτυξη πρωτοκόλλου για τη χορήγηση μπιβαλιρουδίνης σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς	Απλό και ασφαλές πρωτόκολλο για τη διαχείριση αιμοκαθαιρόμενων ασθενών
Dulicek et al (2020)	Αναδρομική	10 αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς	Εκτίμηση αποτελεσματικότητάς και ασφάλειας του fondaparinux σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς	Ασφαλής και αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή
Ghaziri et al (2023)	Προοπτική	10 αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς	Ανάπτυξη πρωτοκόλλου για τη διαχείριση ασθενών με σοβαρή νεφρική νόσο και υποπτευόμενο HIT	Ασφαλής η χρήση fondaparinux, ανάγκη τιτλοποίησης με βάση τα επίπεδα του anti-Xa παράγοντα
Davis et al (2022)	Αναδρομική	77 ασθενείς	Εκτίμηση αποτελεσματικότητάς και ασφάλειας των DOACs σε ασθενείς με επιβεβαιωμένο HIT	Αντίστοιχα ποσοστά θρομβώσεων και αιμορραγιών σε σύγκριση με τα υπόλοιπα μη ηπαρινούχα αντιπηκτικά
Albuloushi et al (2022)	Αναδρομική	26 ασθενείς	Θεραπευτική προσέγγιση για τη χορήγηση DOACs σε ασθενείς με επιβεβαιωμένο HIT	Ασφαλής και αποτελεσματική η χορήγηση DOACs
Nasiripour et al (2019)	Αναδρομική	40 ασθενείς	Εκτίμηση αποτελεσματικότητάς και ασφάλειας της δαμπιγκατράνης σε ασθενείς ενδιάμεσου ή υψηλού κινδύνου	Αποτελεσματική στη πρόληψη θρομβώσεων

Μελέτες	Είδος μελέτης	Συμμετέχοντες	Στόχος	Συμπεράσματα
Cirbus et al (2022)	Αναδρομική	12 ασθενείς	Εκτίμηση αποτελεσματικότητάς και ασφάλειας της ριβαροξαμπάνης και της απιξαμπάνης σε ασθενείς με υποπτευόμενο ή επιβεβαιωμένο HIT	Ασφαλείς και αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές

Ενδιαφέροντα κλινικά περιστατικά

Κατά την αναζήτηση της βιβλιογραφίας για τη παρούσα εργασία βρέθηκε πληθώρα δημοσιεύσεων που αφορούσε τη διαχείριση μεμονωμένων κλινικών περιστατικών με HIT. Στη συνέχεια παρατίθεται ένα μικρό μέρος αυτών.

Ο **Durost** περιγράφει την περίπτωση ενός ασθενή 48χρονου υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή λόγω σύγκλισης ωοειδούς τρήματος που ανευρεθεί μετά από έμφρακτο της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. Κατά την διαδερμική σύγκλιση του σύγκλισης ωοειδούς ο ασθενής έλαβε 6.000 IU UFH. Τη 14^η ημέρα από την παρέμβαση προσέρχεται εκ νέου αιτιώμενος άλγος δεξιού κάτω άκρου και κεφαλαλγία από 3ημέρου. Ο απεικονιστικός έλεγχος ανέδειξε θρόμβωση δεξιάς ιγνυακής αρτηρίας, ασυμπτωματική αμφοτερόπλευρη πνευμονική εμβολή, θρόμβωση δεξιάς έσω καρωτίδας και παρουσία θρόμβου στην συσκευή σύγκλεισης του ωοειδούς τρήματος. Ο εργαστηριακός έλεγχος ανέδειξε σοβαρή θρομβοπενία (36,000/μl). Οι θετικές ανοσολογικές και λειτουργικές δοκιμασίες, επιβεβαίωσαν τη διάγνωση του HIT.

Αρχικά ο ασθενής έλαβε danaparoid για 4 ημέρες και στη συνέχεια αργατρομπάνη για την αντιμετώπιση της νόσου, χωρίς οι συγγραφείς να δικαιολογούν αυτή τους την επιλογή. Εντούτοις, παρά τη μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και τη λήψη αργατρομπάνης ο ασθενής εμφάνισε παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, οπότε και υποβλήθηκε σε διοισοφάγειο υπερηχογράφημα που ανέδειξε την παρουσία θρόμβου οι διαστάσεις του οποίου είχαν αυξηθεί σε σύγκριση με τη στιγμή της διάγνωσης. Ως εκ τούτου αποφασίστηκε η διενέργεια καρδιοχειρουργικής επέμβασης.

Για τη περιεγχειρητική διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής οι θεράποντες αποφάσισαν τη διακοπή της αργατρομπάνης 2 ώρες προ του χειρουργείου και τη χορήγηση κανγκρελόρης και ηπαρίνης διεγχειρητικά για τις ανάγκες της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. Η χορήγηση της αργατρομπάνης συνεχίστηκε 2 ώρες μετά την ολοκλήρωση της επέμβασης.

Μετεγχειρητικά οι θωρακικοί σωλήνες αφαιρέθηκαν την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα ενώ ο ασθενής δεν έχρηζε ανάγκης μεταγγίσεων. Την 26^η ημέρα από το χειρουργείο και υπό αγωγή με αργατρομπάνη, έγινε έναρξη

βαρφαρίνης. 7 μήνες μετά την επέμβαση ο ασθενής είχε επανέλθει πλήρως και ο ανοσολογικός έλεγχος για αντισώματα του HIT ήταν αρνητικός γεγονός που επέτρεψε την διακοπή του κουμαρινικού αντιπηκτικού και τη συνέχιση μόνο της ασπιρίνης.

Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι ο συνδυασμός κανγκρελόρης και ηπαρίνης μπορεί να αποτελέσει μια εναλλακτική επιλογή για τις ανάγκες της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης σε ασθενείς με HIT [50].

Η ομάδα του **Ferry** περιγράφει την περίπτωση μίας 62χρονης η οποία την 9^η μετεγχειρητική ημέρα από αορτοστεφανιαία παράκαμψη προσήλθε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών αιτιώμενη αδυναμία, κακουχία και ζάλη. Ο εργαστηριακός της έλεγχος ανέδειξε αναιμία (Hct=19%) και θρομβοπενία (19.000/μl) ενώ από τον απεικονιστικό έλεγχο ανευρέθηκαν έμφρακτο της σπληνικής φλέβας, αιμοπεριτόναιο αποδιδόμενο σε αυτόματη αιμορραγία της θρομβωμένης σπληνικής φλέβας και έλλειμα πλήρωσης του δεξιού κόλπου οφειλόμενα σε παρουσία θρόμβου όπως αποδείχθηκε από το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα. Με βάση το υψηλό 4 T's score και τον θετικό ανοσολογικό έλεγχο τέθηκε η διάγνωση του HITT.

Με βάση τα ανωτέρω ευρήματα η ασθενής τέθηκε σε αγωγή με μπιβαλιρουδίνη. Την 4^η ημέρα από την έναρξη της αντιπηκτικής αγωγή ο αριθμός των αιμοπεταλίων επανήλθε σε φυσιολογικά επίπεδα. Η ασθενής εξήλθε υπό κουμαρινικό αντιπηκτικό και κατά την παρακολούθηση στους 3 μήνες είχα παρατηρηθεί πλήρης λύση του θρόμβου εντός του δεξιού κόλπου.

Η συγγραφική ομάδα καταλήγει πως η αιμορραγική μετατροπή φλεβικών θρομβώσεων σε ασθενείς με πρόσφατη λήψη ηπαρίνης πρέπει να εγείρει υψηλές υποψίες υπέρ της εκδήλωσης HIT [51].

Η **Lovatt** παρουσιάζει τη περίπτωση μίας 41χρονης εγκύου στην 11^η εβδομάδα της κύησης, σε κλινοστατισμό για διάστημα 5 εβδομάδων λόγω υπερέμεσης της κύησης, η οποία προσήλθε λόγω άλγους και οιδήματος του αριστερού κάτω άκρου. Ο εργαστηριακός της έλεγχος ήταν φυσιολογικός και ο υπέρηχος κάτω άκρων ανέδειξε την ύπαρξη εκτεταμένης εν τω βάθει

φλεβοθρόμβωσης, οπότε και η ασθενής τέθηκε σε αντιπηκτική αγωγή με δαλτεπαρίνη σε θεραπευτικοί δόση.

Την 12^η ημέρα αγωγής και δίχως τα συμπτώματα να έχουν υποχωρήσει, υποβλήθηκε σε νέο εργαστηριακό έλεγχο από τον οποίο και ανευρέθηκε θρομβοπενία (34.000/μl). Υπολογίστηκε το 4 T's score (5) κατατάσσοντας την ασθενή ως ενδιάμεσου κινδύνου για HIT ενώ θετικός ήταν επίσης ο ανοσολογικός έλεγχος. Έχοντας τεθεί πλέον η διάγνωση του HIT, έγινε διακοπή της δαλτεπαρίνης και αντικατάσταση της από fondaparinux.

Η ασθενής έλαβε fondaparinux σε θεραπευτική δόση για διάστημα 3 μηνών και στη συνέχεια προφυλακτική δόση για το υπόλοιπο της κύησης καθώς και 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Σε όλη τη πορεία της παρακολούθησης δεν καταγράφηκαν επιπλοκές από τη μητέρα ή το έμβρυο.

Στα συμπεράσματά του οι συγγραφείς δηλώνουν πως το fondaparinux τόσο σε θεραπευτική όσο και σε προφυλακτική δόση αποδείχθηκε αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση του HIT κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης [52].

Τέλος ο **Illuminati** και η ομάδα του παρουσιάζουν μία σειρά 4 διαδοχικών ασθενών με HIT που υποβλήθηκαν σε αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις και συγκεκριμένα δύο σε μασχαλομηριαία παράκαμψη, ένας σε μηροϊγνυακή παράκαμψη και ένας σε αποκατάσταση ανευρύσματος σπληνικής αρτηρίας. Όλοι οι ασθενείς μετά την επιβεβαίωση του HIT και τη διακοπή της ηπαρίνης τέθηκαν σε αγωγή με fondaparinux. Κανένας από τους ασθενείς δεν εμφάνισε μετεγχειρητικά νέα θρομβωτικά επεισόδια ή μείζονες αιμορραγίες.

Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι το fondaparinux φαίνεται ως μία ασφαλής και αποτελεσματική επιλογή στη διαχείριση ασθενών με HIT που πρόκειται να υποβληθούν σε αγγειοχειρουργικές παρεμβάσεις [53].

Κεφάλαιο 4: Συζήτηση

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση προσφέρει μια ανάλυση της θρομβοπενίας υπαγόμενης από την ηπαρίνη (HIT), με έμφαση στην θεραπεία της. Τα αποτελέσματα της ανασκόπησης υπογραμμίζουν τη σημασία της εξατομικευμένης προσέγγισης ασθενών με HIT.

Καμία από τις μελέτες δεν κατάφερε να αναδείξει σαφή υπεροχή ενός και μόνο μη ηπαρινούχου αντιπηκτικού ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα έναντι των υπόλοιπων διαθέσιμων επιλογών. Το γεγονός αυτό αντικατοπτρίζεται και στις οδηγίες που εξέδωσε η Αμερικανική Εταιρία Αιματολογίας το 2018 όπου ενώ τονίζει την ανάγκη για άμεση διακοπή της ηπαρίνης και αντικατάσταση της από μη ηπαρινούχο αντιπηκτικό, κάνει σύσταση για επιλογή ενός εκ των αργατρομπάνης, μπιβαλιρουδίνης, danaparoid, fondaparinux ή DOAC [2].

Η επιλογή ενός συγκεκριμένου μη ηπαρινούχου αντιπηκτικού, όπως αναφέρουν και πολλοί εκ των συγγραφέων οφείλει να εξατομικεύεται ανάλογα με τα χαρακτηριστικά και τις ανάγκες του εκάστοτε ασθενή. Σε κάθε περίπτωση ο κλινικός ιατρός καλείται να λάβει υπόψιν του πληθώρα συνισταμένων μεταξύ των οποίων είναι η διαθεσιμότητα, το κόστος, η δυνατότητα εργαστηριακής παρακολούθησης της αντιπηκτικής δράσης, η νεφρική λειτουργία και ο αιμορραγικός κίνδυνος.

Οι αναστολείς της θρομβίνης, αργατρομπάνη και μπιβαλιρουδίνη, αποτελούν τα δύο παλαιότερα φάρμακα που είναι διαθέσιμα για την αντιμετώπιση του HIT. Αξίζει βέβαια να σημειωθεί ότι η αργατρομπάνη είναι το μοναδικό σκεύασμα που έχει έγκριση για τη θεραπεία ασθενών με HIT. Από τη μεριά της η μπιβαλιρουδίνη έχει εγκριθεί αποκλειστικά και μόνο για χρήση κατά τη διάρκεια διαδερμικών παρεμβάσεων στα στεφανιαία αγγεία, εντούτοις στη πράξη χρησιμοποιείται σε αρκετές ακόμα περιπτώσεις ασθενών.

Η αργατρομπάνη, λόγω της φαρμακοκινητικής της, φαίνεται να αποτελεί μια αποτελεσματική επιλογή σε ασθενείς που είναι επιθυμητή η όσον το δυνατό ταχύτερη έναρξη της αντιπηκτικής δράσης. Επιπλέον σε σύγκριση με τη μπιβαλιρουδίνη, τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι στο κομμάτι της ασφάλειας η

αργατρομπάνη σέβεται περισσότερο τους ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου.

Από τη μεριά της η μπιβαλιρουδίνη αποτελεί τον συχνότερο χρησιμοποιούμενο παράγοντα για τη περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών με HIT κατά κύριο λόγο σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις κατά τη διάρκεια πρωτίστως της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. Ο μικρός χρόνος ημίσειας ζωής της την καθιστά κατάλληλο αντιπηκτικό για τη CPB παρά την απουσία αντιδότη. Καθώς όμως εμφανίζει υψηλότερο ποσοστό αιμορραγιών συγκριτικά με άλλα μη ηπαρινούχα αντιπηκτικά, διάφοροι ερευνητές έχουν καταφύγει και σε εναλλακτικά μοντέλα κατά τη διάρκεια της CPB, όπως ο συνδυασμός κανγκρελόρης και ηπαρίνης ή η αποκλειστική χορήγηση ηπαρίνης διεγχειρητικά σε συνδυασμό με μπιβαλιρουδίνη προ και μετά του χειρουργείου. Η μπιβαλιρουδίνη αποτελεί επίσης έναν αποτελεσματικό παράγοντα κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο που χρήζουν θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας αντί της καθιερωμένης χρήσης της ηπαρίνης.

Νέοι ορίζοντες στη διαχείριση ασθενών με HIT άνοιξε η εισαγωγή στη κλινική πράξη του πεντασακχαρίτη fondaparinux, το οποίο δεν φάνηκε να υστερεί σε αποτελεσματικότητα και ασφάλεια συγκριτικά με τους αναστολείς της θρομβίνης. Η χρήση του έχει δοκιμαστεί και σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο με αντίστοιχα αποτελέσματα. Ιδίως όμως σε αυτούς τους ασθενείς είναι σημαντική όμως η τιτλοποίηση της δοσολογίας με βάση τα επίπεδα του anti-Xa παράγοντα. Επίσης στη βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές για αποτελεσματική χορήγηση του τόσο σε έγκυο ασθενή στο πρώτο τρίμηνο της κύησης όσο και σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοχειρουργικές παρεμβάσεις.

Τα DOACs αποτελούν τη τελευταία επιλογή που προστέθηκε στη φαρέτρα για τη διαχείριση ασθενών με HIT, οπότε και συγκεντρώνουν το περισσότερο ενδιαφέρον στη πιο πρόσφατη βιβλιογραφία. Με βάση τα αποτελέσματα των παρουσιάζουν αντίστοιχη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα με τις ήδη υπάρχουσες θεραπευτικές επιλογές. Βέβαια στους περισσότερους ασθενείς της χορήγησης του στην οξεία φάση προηγούνταν για λίγες ημέρες η χρήση ενός ενδοφλέβιου αναστολέα της

θρομβίνης. Ακόμα όμως και στους ασθενείς που έλαβαν αποκλειστικά DOAC για την αντιμετώπιση του HIT τα αποτελέσματα δεν φάνηκε να διαφέρουν.

Σχετικά με το δοσολογία κυρίως του fondaparinux και των DOACs στο ερώτημα της θεραπευτικής έναντι της προφυλακτικής δόσης, οι ερευνητές τείνουν προς την χορήγηση θεραπευτικής. Γίνεται βέβαια από όλους ειδική μνεία στους ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία όπου απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Τέλος, και τα κουμαρινικά αντιπηκτικά έχουν χρησιμοποιηθεί στη αντιμετώπιση ασθενών με HIT εμφανίζοντας παρόμοια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα με τα DOACs. Εξαίρεση αποτελούν, και βάσει των οδηγιών του 2018, οι ασθενείς με HIT στη χρονική περίοδο πριν την επαναφορά του αριθμού των αιμοπεταλίων όπου η χορήγηση τους όχι μόνο αντενδείκνυται αλλά σε περίπτωση που έχουν χορηγηθεί οφείλει να αναστραφεί η δράση τους [2].

Οι περιορισμοί που περιλαμβάνει η συγκεκριμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση η χρήση μίας μόνο βάσης δεδομένων, η συμπερίληψη μελετών αποκλειστικά στην αγγλική γλώσσα και η πραγματοποίηση της αναζήτησης από ένα άτομο. Επιπλέον, εξαιτίας της φύσης της νόσου οι περισσότερες μελέτες είχαν αναδρομικό χαρακτήρα και συμπεριελάμβαναν μικρό αριθμό συμμετεχόντων.

Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, μέσα από την υπάρχουσα βιβλιογραφία είναι δύσκολο να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για την ανωτερότητα ενός εκ των διαθέσιμων μη ηπαρινούχων αντιπηκτικών στη διαχείριση του HIT. Αναμφισβήτητα ζωτικής σημασίας είναι η διακοπή της ηπαρίνης και η αντικατάστασή της με ένα εκ των επιλογών που έχουν ήδη αναφερθεί. Η τελική επιλογή οφείλει να εξατομικεύεται στον κάθε ασθενή ανάλογα με τα κλινικά του χαρακτηριστικά.

Ακρωνύμια

HIT (Heparin-Induced Thrombocytopenia): Θρομβοπενία υπαγόμενη από την ηπαρίνη, **UFH** (Unfractionated Heparin): μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, **LMWH** (Low-Molecular-Weight Heparin): ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους, **HITT** (Heparin-Induced Thrombocytopenia with Thrombosis): Θρομβοπενία υπαγόμενη από την ηπαρίνη με θρόμβωση, **NETs** (Neutrophil Extracellular Traps): Εξωκυττάρειες παγίδες ουδετερόφιλων, **OD** (Optical Density): Οπτική πυκνότητα, **SRA** (Serotonin-Release Assay): Δοκιμασία απελευθέρωσης σεροτονίνης, **HIPA** (Heparin-Induced Platelet Aggregation): Δοκιμασία συσσώρευσης αιμοπεταλίων επαγόμενη από την ηπαρίνη, **PRP** (Platelet Rich Plasma): Πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια, **DOAC** (Direct Oral AntiCoagulants): Άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά, **CABG** (Coronary Artery Bypass Grafting): Αορτοστεφανιαία παράκαμψη, **CPB** (CardioPulmonary Bypass): Καρδιοπνευμονική παράκαμψη, **ACT** (Active Clotting Time): Ενεργοποιημένος χρόνος πήξης, **LVAD** (Left Ventricular Assist Device): Συσκευή υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας

Βιβλιογραφία

1. Nicolas D, Nicolas S, Hodgens A, Reed M. Heparin-Induced Thrombocytopenia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Nov 9].
2. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Advances*. 2018 Nov 27;2(22):3360–92.
3. Visentin GP, Ford SE, Scott JP, Aster RH. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells. *J Clin Invest*. 1994 Jan 1;93(1):81–8.
4. Lee GM, Arepally GM. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013 Jun;27(3):541–63.
5. Newman PM, Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia: new evidence for the dynamic binding of purified anti-PF4-heparin antibodies to platelets and the resultant platelet activation. *Blood*. 2000 Jul 1;96(1):182–7.
6. Hughes M, Hayward CP, Warkentin TE, Horsecwood P, Chorneyko KA, Kelton JG. Morphological analysis of microparticle generation in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2000 Jul 1;96(1):188–94.
7. Lentz BR. Exposure of platelet membrane phosphatidylserine regulates blood coagulation. *Prog Lipid Res*. 2003 Sep;42(5):423–38.
8. Cines DB, Tomaski A, Tannenbaum S. Immune endothelial-cell injury in heparin-associated thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 1987 Mar 5;316(10):581–9.
9. Rollin J, Pouplard C, Sung HC, Leroux D, Saada A, Gouilleux-Gruart V, et al. Increased risk of thrombosis in FcγRIIA 131RR patients with HIT due to defective control of platelet activation by plasma IgG2. *Blood*. 2015 Apr 9;125(15):2397–404.
10. Gollomp K, Johnston I, Rauova L, Cines DB, Kowalska MA, Poncz M. A Special Role for Neutrophil Extracellular Traps (NETs) and Neutrophils in the Prothrombotic Nature of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Blood*. 2016 Dec 2;128(22):1023–1023.
11. Gollomp K, Kim M, Johnston I, Hayes V, Welsh J, Arepally GM, et al. Neutrophil accumulation and NET release contribute to thrombosis in HIT. *JCI Insight*. 2018 Sep 20;3(18):e99445, 99445.
12. Perdomo J, Leung HHL, Ahmadi Z, Yan F, Chong JJH, Passam FH, et al. Neutrophil activation and NETosis are the major drivers of thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia. *Nat Commun*. 2019 Mar 21;10(1):1322.

13. Stein PD, Hull RD, Matta F, Yaekoub AY, Liang J. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am J Med.* 2009 Oct;122(10):919–30.
14. Welsby IJ, Krakow EF, Heit JA, Williams EC, Arepally GM, Bar-Yosef S, et al. The association of anti-platelet factor 4/heparin antibodies with early and delayed thromboembolism after cardiac surgery. *J Thromb Haemost.* 2017 Jan;15(1):57–65.
15. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood.* 2005 Oct 15;106(8):2710–5.
16. Smythe MA, Koerber JM, Mattson JC. The Incidence of Recognized Heparin-Induced Thrombocytopenia in a Large, Tertiary Care Teaching Hospital. *Chest.* 2007 Jun;131(6):1644–9.
17. Warkentin TE, Sheppard JAI, Sigouin CS, Kohlmann T, Eichler P, Greinacher A. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2006 Nov 1;108(9):2937–41.
18. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, 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 Feb;141(2 Suppl):e495S–e530S.
19. Hogan M, Berger JS. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management. *Vasc Med.* 2020 Apr;25(2):160–73.
20. Naji FS, Shafie M, Issaiy M, Zarei Jalalabadi N, Parsa S. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia complicated with saddle embolus. *Clinical Case Reports.* 2022 Jul;10(7):e6085.
21. Omran AS, Karimi A, Ahmadi H, Yazdanifard P. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia presenting with multiple arteriovenous thromboses: case report. *J Med Case Reports.* 2007 Dec;1(1):131.
22. Greinacher A, Farner B, Kroll H, Kohlmann T, Warkentin TE, Eichler P. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost.* 2005 Jul;94(1):132–5.
23. Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, Warkentin TE. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2012 Nov 15;120(20):4160–7.
24. Warkentin TE. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and its differentiation from non-HIT thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 2016 Sep;116(11):813–22.

25. Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, Warkentin TE. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2012 Nov 15;120(20):4160–7.
26. Lee GM, Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:668–74.
27. Sun L, Gimotty PA, Lakshmanan S, Cuker A. Diagnostic accuracy of rapid immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2016 Dec 2;115(5):1044–55.
28. Visentin GP, Moghaddam M, Beery SE, McFarland JG, Aster RH. Heparin is not required for detection of antibodies associated with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis. *J Lab Clin Med*. 2001 Jul;138(1):22–31.
29. Warkentin TE, Sheppard JI, Moore JC, Sigouin CS, Kelton JG. Quantitative interpretation of optical density measurements using PF4-dependent enzyme-immunoassays. *J Thromb Haemost*. 2008 Aug;6(8):1304–12.
30. Baroletti S, Hurwitz S, Conti NAS, Fanikos J, Piazza G, Goldhaber SZ. Thrombosis in suspected heparin-induced thrombocytopenia occurs more often with high antibody levels. *Am J Med*. 2012 Jan;125(1):44–9.
31. Tardy B, Lecompte T, Mullier F, Vayne C, Pouplard C. Detection of Platelet-Activating Antibodies Associated with Heparin-Induced Thrombocytopenia. *JCM*. 2020 Apr 24;9(4):1226.
32. Rubino JG, Arnold DM, Warkentin TE, Smith JW, Kelton JG, Nazy I. A comparative study of platelet factor 4-enhanced platelet activation assays for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021 Apr;19(4):1096–102.
33. Cosmi B, Legnani C, Cini M, Borgese L, Sartori M, Palareti G. Incidence and clinical outcomes of heparin-induced thrombocytopenia: 11 year experience in a tertiary care university hospital. *Intern Emerg Med*. 2023 Oct;18(7):1971–80.
34. Duewell BE, Briski MJ, Feih JT, Rinka JRG, Tawil JN. Argatroban Versus Bivalirudin in the Treatment of Suspected or Confirmed Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Journal of Pharmacy Practice*. 2021 Aug;34(4):529–34.
35. Kang M, Alahmadi M, Sawh S, Kovacs MJ, Lazo-Langner A. Fondaparinux for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia: a propensity score–matched study. *Blood*. 2015 Feb 5;125(6):924–9.
36. Schindewolf M, Steindl J, Beyer-Westendorf J, Schellong S, Dohmen PM, Brachmann J, et al. Use of Fondaparinux Off-Label or Approved Anticoagulants for Management of Heparin-

Induced Thrombocytopenia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 Nov;70(21):2636–48.

37. Bevilacqua S, Stefàno P, Berteotti M, Del Pace S, Pieri M, Mandarano R, et al. Heparin-induced thrombocytopenia after cardiac surgery. A single-center, retrospective cohort study. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2024 May;8(4):102465.

38. Treschan TA, Schaefer MS, Geib J, Bahlmann A, Brezina T, Werner P, et al. Argatroban versus Lepirudin in critically ill patients (ALicia): a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2014 Oct 25;18(5):588.

39. Hassan K, Kinan R, Casey A, Dermady M, Mizuki B, Stanilova K, et al. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Isolated Heparin-Induced Thrombocytopenia or Heparin-Induced Thrombocytopenia With Thrombosis. *European J of Haematology*. 2024 Nov 14;ejh.14350.

40. Tardy-Poncet B, Nguyen P, Thiranos JC, Morange PE, Biron-Andréani C, Gruel Y, et al. Argatroban in the management of heparin-induced thrombocytopenia: a multicenter clinical trial. *Crit Care*. 2015 Dec;19(1):396.

41. Koster A, Dyke CM, Aldea G, Smedira NG, McCarthy HL, Aronson S, et al. Bivalirudin During Cardiopulmonary Bypass in Patients With Previous or Acute Heparin-Induced Thrombocytopenia and Heparin Antibodies: Results of the CHOOSE-ON Trial. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2007 Feb;83(2):572–7.

42. Eisenberger J, Somer S, Ram E, Nachum E, Frogal J, Levin S, et al. Treating Heparin-Induced Thrombocytopenia in Patients Undergoing HeartMate 3 Left Ventricular Assist Device Implantation. *Isr Med Assoc J*. 2023 Nov;25(11):757–9.

43. Al-Ali FS, Elsayed M, Khalifa S, Abdulla AE, Tolba H, Bouanane H, et al. Successful use of a bivalirudin treatment protocol to prevent extracorporeal thrombosis in ambulatory hemodialysis patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Hemodialysis International*. 2016 Apr;20(2):204–7.

44. Dulicek P, Ivanova E, Kostal M, Fiedlerova Z, Sadilek P, Hirmerova J. Heparin-induced thrombocytopenia treated with fondaparinux: single center experience. *Int Angiol [Internet]*. 2020 Mar [cited 2024 Dec 15];39(1). Available from:

45. Ghaziri D, Dehaini H, Msheik M, Bahmad M, Zorkot M, Saad GA. Novel fondaparinux protocol for anticoagulation therapy in adults with renal failure and suspected heparin-induced thrombocytopenia: a retrospective review of institutional protocol. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2023 Jan 13;24(1):2.

46. Davis K, Sebaaly J, Wooten L, Khouli C, Mihm A, Nisly SA. A Multicenter Retrospective Evaluation of Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2022 Jul;22(4):417–24.
47. Albuloushi A, Rhoten M, Kelly J, Sylvester KW, Grandoni J, Connors JM. Evaluation of the use of direct oral anticoagulants for the management of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis*. 2022 Nov;54(4):597–604.
48. Nasiripour S, Saif M, Farasatinasab M, Emami S, Amouzegar A, Basi A, et al. Dabigatran as a Treatment Option for Heparin-Induced Thrombocytopenia. *The Journal of Clinical Pharma*. 2019 Jan;59(1):107–11.
49. Cirbus K, Simone P, Austin Szwak J. Rivaroxaban and apixaban for the treatment of suspected or confirmed heparin-induced thrombocytopenia. *Clinical Pharmacy Therapeu*. 2022 Jan;47(1):112–8.
50. Durost MB, Marlu R, Piliero N, Sebestyen A, Bedague D. Cangrelor for cardiopulmonary bypass in delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia: a case report. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2023 Oct;7(7):102230.
51. Ferry J, Youssef S, Wu P, Hegerova L. Heparin-induced thrombocytopenia presenting as splenic hemorrhage following cardiac surgery: a case report. *Thrombosis J*. 2021 Dec;19(1):4.
52. Lovatt CA, Crowther MA. Challenging anticoagulation cases: A case of heparin-induced-thrombocytopenia in the first trimester of pregnancy. *Thrombosis Research*. 2021 Nov;207:58–61.
53. Illuminati G, Calio' FG, Pizzardi G, Amatucci C, Masci F, Palumbo P. Fondaparinux for intra and perioperative anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia candidates for peripheral vascular surgery: Report of 4 cases. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2016;28:251–4.