

# Hepariinin indusoima trombosytopenia ja tromboosi (tyyppi II) ja antikoaguloiminen sydänkeuhkokoneen käyttöä varten

*Heikki Kropsu*

Hepariini on seos erikokoisia (6-20 kD) polysulfatoituneita glukoosiaminoglukaaneja, jotka on tavallisesti eristetty sian tai naudan limakalvolta. Hepariini estää veren hyytymistä, erityisesti trombiinia ja aktivoitunutta hyytymistekijä X:ää antitrombiinin avulla (1). Pilkkomalla hepariinia sopivasti on saatu aikaan homogeenisempia, spesifisemmin hyytymistekijä X:ää estäviä pienimolekyylisiä hepariineja. Alun perin Ruotsissa lääkkeeksi kehitetty hepariini on K-vitamiiniantagonistien ohella tärkein laskimoveritulppien ja keuhkoveritulppien ehkäisyyn ja hoitoon käytetty lääkeaine. Lisäksi sillä voidaan estää hyytymien muodostuminen erilaisiin kanyyleihin ja pitää avoimina erityisesti valtimo- ja laskimokanyylejä. Hepariinia käytetään joskus myös jänteiden rasitusvammojen hoitoon (2).

Hepariinin tavallisin ja pelätyin haittavaikutus on verenvuoto. Toinen kohtalaisen yleinen ilmiö on pian hoidon aloituksen jälkeen havaittava lievä trombosytopenia ( $100-150 \times 10^9/l$ ). Se johtuu ilmeisesti hepariinin suorasta reaktiosta trombosyyttien kanssa ja pienten trombosyyttiagregaatien muodostuksesta. Siinä ei tapahdu trombosyyttien aktivoitumista. Ilmiö ei aiheuta komplikaatioita, ja trombosytopenia korjaantuu, vaikka hoitoa jatketaan normaalisti (hepariinin indusoima trombosytopenia, HIT, tyyppi I) (3,4).

Hepariini aiheuttaa trombosytopeniaa myös vasta-aineiden välityksellä (HIT, tyyppi II), jolloin trombosytopenia voi olla vaikea ( $<50 \times 10^9/l$ ). Huolimatta vaikeasta trombosytopeniasta tilaan ei juuri liity vuototaipumusta vaan paradoksaalinen tukosalttius. Tukoksia voi ilmaantua moniin eri paikkoihin (laskimoon, valtimeen tai epätavalliseen paikkaan, kuten maksaan, lisämu-

nuaiseen, sydämen kammioon tai ihoon), joten niiden diagnosointi on vaikeaa. Myös sydän- ja aivoinfarkteja on kuvattu. Varhainen diagnoosi on välttämätön, sillä hepariinihoidon jatkaminen voi johtaa henkeä uhkaaviin komplikaatioihin (5). Usein käytetäänkin termiä hepariinin indusoima trombosytopenia ja tromboosi (HITT) korostamaan tukoksien merkitystä kyseisessä tilassa. Häiriön alkamisnopeus on 3-15 vuorokautta. Mikä tahansa hepariinin muoto ja pienikin määrä, kuten kanyylin huuhtelu tai hepariinipäällysteinen katetri, voivat saada aikaan häiriön (6).

Trombolyysi voidaan tehdä turvallisesti, vaikka trombosyyttitaso on matala. Streptokinaasia, urokinaasia ja reteplaasia on käytetty menestyksekkäästi sekä systeemisesti että paikallisesti (6).

## Syntymekanismi

Kyseessä on hepariinin annon aiheuttama immuunivälitteinen reaktio. Sen syntymekanismin kaikkia vaiheita ei tunneta vielä täysin. Nykykäsityksen mukaan syndrooman aiheuttaa hepariinin, trombosyyttien ja vasta-aineen reagointi keskenään. Hepariini ja trombosyyttien jyväsistä erittyvä trombosyyttitekijä 4 (PF4) muodostavat kompleksin, joka edelleen reagoi spesifisen IgG -vasta-aineen kanssa. Muodostuneet kompleksit sitoutuvat kiertäviin trombosyytteihin (Fc-reseptoreihin). Trombosyyttien aktivoitumisen seurauksena tapahtuu trombosyyttien hajoamista (trombosytopenia) tai agglutinoitumista (tromboosi). Lisäksi trombosyyttitekijä 4:ää erittyä enemmän kuin hepariinia riittää neutralisoimaan sitä. Vapaata trombosyyttitekijä 4:ää sitoutuu endoteelin pinnalle ja tähän sitoutuu edelleen vasta-aineita aiheuttaen endoteelivaurion. Kaiken

tämän seurauksena syntynyt trombosytopenia johtaa verenvuototaipumukseen sekä trombosyytien agglutinoituminen ja endoteelivaurio voivat saada aikaan valtimo- ja laskimotrombooseja. Tyypillisesti trombit ovat trombosyyttipitoisia (white clot syndrome) (6).

## Diagnoosi

Vasta-ainevälitteisen hepariinitrombosytopenian diagnoosi on kliininen (5). Diagnostisina kriteereinä on pidetty seuraavia seikkoja: 1) Trombosyttimäärä on normaali ennen lääkitystä, 2) ensimmäistä kertaa hepariinille altistuvalla potilaalla kehittyä trombosytopenia ( $<100 \times 10^9/l$ ) aikaisintaan viiden vuorokauden kuluttua hepariinihoidon alusta tai uusintahoidon aikana aikaisemminkin, ja 3) muut trombosytopenian syyt, kuten sepsis, on suljettu pois (2). Trombosytopeniaan ei siis tavallisesti liity vuototaipumusta vaan monimuotoinen tukostaipumus. Häiriötä tulee epäillä kliinisessä työssä, mikäli hepariinihoidon aikana ilmenee tromboosi, hepariinihoidon indusoinut tukos etenee tai hepariini tuntuu tehoavan huonosti.

Diagnoosi on siis kliininen ja laboratoriotutkimukset tukevat kliinistä diagnoosia. Suomessa laboratoriodiagnostiikka on keskitetty Suomen punaisen ristin laboratorioon Helsinkiin. Tutkimukset häiriön osoittamiseen voidaan jakaa kahteen eri tekniikkaan: 1) Funktionaaliset tutkimukset ja 2) serologiset testit (6). Suomessa on käytössä HIPAA-tutkimus (heparin induced platelet activation assay). Se on tuotu Saksasta alkuperäisenä formaattina. Siinä seerumista osoitetaan vasta-aineita, jotka reagoivat trombosyyttien kanssa vain hepariinin läsnäollessa. Tutkimustuloksen liitteenä seuraa mukana lausunto. Serologinen testi on seulontatutkimus, josta vastauksen saa samana päivänä kun näyte on tullut laboratorioon.

## Hoitovaihtoehtoja

Periaatteessa on useita eri vaihtoehtoja antikoaguloida potilas, jolla on hepariinin aiheuttama trombosytopenia tyyppi II: a) muun kuin hepariinin käyttö antikoagulanttina, b) hepariinin käyttö tehokkaan trombosyytti-inhibiittorin kanssa, ja c) defibrinogeenin lääkeaineen käyttö preoperatiivisesti (4).

Lepirudiini (Refludan<sup>R</sup>) on hiivasoluista eristetty rekombinantti DNA-valmiste (r-hirudiini). Pieninä määrinä luonnollista hirudiinia tuottaa

verijuotikas *Hirudo medicinalis*. Lepirudiini on kehitetty 1990-luvulla hepariinin vaihtoehtoksi antitromboosilääkkeeksi. Se on erittäin spesifinen suora trombiininestäjä. Sen vaikutustapa ei riipu antitrombiini III:sta. Trombosyyttitekijä 4 ei estä lepirudiinia. Yksi hirudiinimolekyylsi sitoutuu yhteen trombiinimolekyylsiin ja salpaa siten trombiinin trombogeenisin vaikutuksen. Tuloksena on kaikkien trombiinista riippuvien hyytymisarvojen muuttuminen, esim. aPTT-aika pitee annoksesta riippuvalla tavalla. Immunologisesti se eroaa hepariinista. Se ei aiheuta trombosytopeniaa. Tällä hetkellä lepirudiinille ei ole spesifistä antidoottia. Tulokset kokeista sioilla osoittivat, että von Willebrand-tekijän anto (vWF, 66 IU/kg) lyhensi merkittävästi vuotoaika. Lepirudiinia on käytetty antikoagulanttina sydänkeuhkokoneen käytön yhteydessä turvallisesti. Sillä saadaan tehokas antikoagulaatio, ja sen puoliintumisaika on kaksi tuntia. Lepirudiinia käytettäessä on postoperatiivinen verenvuoto ollut hyväksyttävissä rajoissa. Vaikka lepirudiinihoitoa monitoroidaan aPTT:n avulla, se ei ole optimaalinen menetelmä, koska aPTT:n ja plasman vapaan lepirudiinipitoisuuden korrelaatio ei ole täydellinen. Näin varsinkin käytettäessä suuria annoksia lepirudiinia. Moderni keino monitoroida lepirudiinihoitoa on käyttää ECT-määrittystä (ecarin clotting time), joka korreloi hyvin plasman vapaan lepirudiinipitoisuuden kanssa. Koska lepirudiini metaboloituu ja erittyy lähes yksinomaan munuaisten kautta, on potilaan munuaistoiminta otettava huomioon ennen lääkkeen antoa. Hemodialyysipotilailla tai akuutissa munuaisten vajaatoiminnassa lepirudin-infuusiota tulee välttää tai se tulee keskeyttää. Hemodialyysillä lepirudiinia ei saada poistettua elimistöstä, mutta hemofiltratiolla selluloosa-asettaattifiltterillä sitä voidaan mahdollisesti poistaa elimistöstä. Toistoaltistuksesta on toistaiseksi kliinisissä tutkimuksissa saatu niin vähän tietoa, ettei sitä koskevia suosituksia ole voitu vielä antaa. Potilaalle, jolla on normaali munuaisfunktio, lepirudiinin annostus sydänkeuhkokonetta käytettäessä on: 0.25 mg/kg bolus iv., 0.2 mg/kg sydänkeuhkokoneen priming -liuokseen, infuusio 30 mg/h. Antikoagulaatiota monitoroidaan ECT:llä:  $> 2.5$  mikrog/ml ennen perfuusion aloitusta ja sen aikana 3.5-4.5 mikrog/ml. Infuusio lopetetaan 30 minuuttia ennen perfuusion lopettamista. Esimerkiksi OYS:ssa on varastoituna lepiru-

diinia 6 x 50 mg (amp.) = 300 mg, joka rittää yhden aikuispotilaan antikoagulanttihoidoksi sydänleikkauksessa (4,6,8,9).

Danaparoidi (Orgaran<sup>R</sup>) on glukoosiaminoglykaanien (heparaani, dermatani, kondroitiinisulfaatti) yhdistelmävalmiste. Se ei sisällä hepariinia tai hepariinin fragmentteja. Se on tehokas trombiinin muodostumisen estäjä. Se inaktivoi trombiinia hepariini kofaktori II:n kautta pienimolekulaarisia hepariineja tehokkaammin. Sillä on osoitettu olevan vähäinen (10-18%) ristireagointi trombosyyttien aggregaatiotestissä. Se eliminoidaan elimistöä maksan ja munuaisten avulla, joten näiden vajaatoiminta on huomioitava lääkettä käytettäessä. Puoliintumisaika on 25 tuntia. Spesifistä monitorointia ei danaparoidihoidolle ole. Hoitoa suositellaan monitoroitavaksi anti-Xa -aktivaation tai plasman pitoisuusmittauksen avulla. Danaparoidia on käytetty antikoagulanttina sydänkeuhkokoneen käytön yhteydessä. Sen käyttöön liittyy lisääntynyt verenvuotoriski. Danaparoidille ei ole spesifistä antidoottia. Vuotokomplikaatioissa anti-Xa -aktiiviteetti voidaan vain osittain kumota protamiinilla. Jääplasman tai trombosyyttien antaminen ei täysin varmista veren koaguloitumista (4,6,9).

Tirofibaani (Aggrastat<sup>R</sup>) vaikuttaisi olevan parempi vaihtoehto trombosyyttien aggregaation estossa kuin prostaglandiinit, joilla on selviä hemodynaamisia vaikutuksia. Se inhiboi trombosyyttien aggregaatiota tehokkaasti. Päin vastoin kuin absiksimabi (ReoPro<sup>R</sup>) tirofibaani sitoo kompetitiivisesti glykoproteiini IIb-IIIa reseptoriin ja se inhiboi lyhytaikaisemmin trombosyyttifunktiota (puoliintumisaika noin kaksi tuntia). Sillä saadaan lyhyt kontrolloitu trombosyyttien aggregaation inhibitio. Se on hyvä vaihtoehto antitrombosyyttiksi hepariinia käytettäessä varsinkin munuaisten vajaatoimintapotilaita hoidettaessa (10).

Iloprosti (Ilomedin<sup>R</sup>) on prostasykliinianalogi. Se on tehokas estämään hepariinin aiheuttama trombosyyttien aktivoitumista. Sitä on käytetty trombosyyttien aggregaation estoon sydänleikkauksissa. Se on tehokas antikoagulantti, eikä sen käyttöön liity lisääntynyttä postoperatiivista verenvuotoa. Ongelmana sen käytön yhteydessä on varsin voimakas hypotensiotaipumus (4,6).

Epoprostenoli on prostaglandiini (PGI<sub>2</sub>). Se on vasodilataattori, jota on käytetty pulmonaalihypertension hoidossa. Se on tehokas trombosyyt-

ti-inhibiittori. Sitä on käytetty hepariinin kanssa HIT II -potilailla antikoagulaatiota tarvittaessa (mm. hemodialysissä, verisuoni- ja sydänleikkauksissa). Epoprostenolin käyttöä hepariinin rinnalla on suositeltu harkittavaksi sydänleikkauksessa potilaalle, jolla on munuaisten vajaatoiminta ja kiireellinen leikkauksen tarve. Ongelmana senkin käytön yhteydessä on voimakas hypotensio (4,6).

Ancrod on defibrinogenoiva entsyymi. Sitä on eristetty alun perin malaijilaisesta luolakäärmeestä. Sitä on käytetty varsin vähän antikoagulanttina sydänkeuhkokoneen käytön yhteydessä. Sille ei ole spesifistä antidoottia. Ennen sydänkeuhkokoneen käyttöä plasman fibrinogeeni tulisi laskea tasolle 0.5 g/l, mikäli suunnitellaan käyttää ancrodia. Valmistelu leikkaukseen kestää yli 12 tuntia. Ancrodia ei suositella yleisesti antikoagulantiksi sydänkeuhkokonetta käytettäessä (4,6,9).

Pienimolekyylisillä hepariineilla on enemmän vaikutusta anti-Xa -aktiiviteettiin kuin hepariinilla. Ne sitoutuvat vähemmän plasman proteiineihin, ja antikoagulaatioon riittää pienemmät annokset. Niillä on vähemmän interaktioita trombosyyttien kanssa. Neljässä raportoidussa tapauksessa sydänkeuhkokoneen käytön yhteydessä pienimolekulaaristen hepariinien käyttöön liittyi merkittävästi lisääntynyttä postoperatiivista verenvuotoa. Näissä todettiin anti-Xa -aktiivisuuden jääneen koholle postoperatiivisessa vaiheessa. Immunologinen ristireaktio hepariinin kanssa on todettu olevan yleinen (jopa 80 %) (6).

## HITT II ja sydänleikkaus

Sydänleikkauksissa hepariinia käytetään antikoagulanttina sydänkeuhkokoneen käytön yhteydessä. Myös lyöväällä sydämellä tehtävien sydänleikkausten yhteydessä sitä käytetään rutiinisti. Näihin tarkoituksiin hepariini on hyvä valmiste sen vaikutuksen ennustettavuuden, nopean vaikutuksen ja protamiinilla kumoutumisen vuoksi. Sydänleikkaukseen tulevalle potilaalle hepariinin indusoima trombosytopenia ja tromboosi tyyppi II on harvinainen, mutta potentiaalisesti vaarallinen tila. Arviot vasta-ainevälitteisen hepariinitrombosytopenian esiintyvyydestä sydänleikkauksipotilailla vaihtelevat suuresti (0.12-1.9 %). Erot voivat johtua vasta-ainetestien herkkyyseroista, trombosytopenian määrittelystä ja vaikeuksista diagnosoida tauti. Hepariinin käyttö tällaisessa tilanteessa voi johtaa tromboembolioiden muo-

dostumiseen, runsaaseen verenvuotoon ja äkilliseen kuolemaan. Näiden vakavien komplikaatioiden vuoksi tulisi olla vaihtoehtoisia keinoja antikoaguloita potilas ilman hepariinia tai välttää hepariinin aiheuttama trombosyyttien aggregaatio. Lapsipotilailla vasta-ainevälitteisestä hepariinin aiheuttamasta trombosytopeniasta on julkaisuja varsin vähän. Näissä on käytetty lepirudiinia ja danaparodia menestyksekkäästi. Aikuisille laadittuja annossuosituksia voidaan käyttää apuna annostusta arvioitaessa, mutta hoitoa on monitoroitava tarkasti (9).

Kun potilaalla on todettu hepariinin aiheuttama trombosytopenia tyyppi II, on hepariinin anto lopetettava välittömästi. Myös kanyyliin huuhtelu hepariinilla on lopetettava. Hepariinipäälysteisten keuhkovaltimokatetriin ja perfuusiolehtokustojen käytöstä on pidättäydyttävä. Trombosyyttien anto ei ole indisoitua, koska seurauksena voi olla tromboosien kehittyminen tai jo kehittyneiden tromboosien paheneminen. Tänä päivänä hyviä vertailevia tutkimuksia antikoagulaatiohoidoista ei ole käytettävissä, koska tapaukset ovat niin harvinaisia ettei suurissakaan keskuksissa kerry riittävästi kokemuksia kyseisestä ongelmasta.

Potilaalle, jolla on aikaisemmin diagnosoitu vasta-ainepositiivinen hepariinin aiheuttama trombosytopenia, mutta trombosyyttien aggregaatiotesti on negatiivinen, voidaan antaa kertaannos hepariinia sydänkeuhkokoneen käytön yhteydessä. Postoperatiivisesti tällaiselle potilaalle ei tule antaa lisäannoksia hepariinia. Mikäli vasta-ainepositiivinen hepariinin aiheuttama trombosytopenia on diagnosoitu vastikään ja trombosyyttien aggregaatiotesti on vielä positiivinen, on suositeltavaa siirtää leikkausta mahdollisuuksien mukaan kunnes vasta-aineet ovat hävinneet (4). Käytännössä on suositeltavaa siirtää leikkausta ainakin 6-8 viikkoa (6).

## HITT II ja kiireellinen sydänleikkaus

Vasta-ainevälitteinen hepariinitrombosytopenia voi ilmetä sydänpotilaalle milloin tahansa hoidon aikana, myös akuutissa tilanteessa. Mikäli potilaan tila edellyttää kiireellistä sepelvaltimoiden ohitusleikkausta, on suositeltavaa harkita toimenpiteen suorittamista lyöväällä sydämellä. Tällöin hepariinille vaihtoehtoisten antikoagulanttien annos on huomattavasti matalampi verrattuna

sydänkeuhkokoneen käytön yhteydessä tarvittavaan annokseen. Tämä saattaa vähentää leikkauksen jälkeistä verenvuotoa (11). Mikäli potilaan tila edellyttää akuutissa vaiheessa leikkausta ja sydänkeuhkokoneen käyttöä, tulisi hepariinille olla vaihtoehtoinen antikoagulantti käytettävissä. Ideaalitapauksessa sen tulisi olla nopeasti käytettävissä ja taata turvallinen perfuusio. Leikkauksen loputtua sen tulisi metaboloitua elimistöstä nopeasti tai sille tulisi olla vasta-aine käytettävissä, jotta postoperatiivinen hemostaasi onnistuisi eikä liiallista verenvuotoa esiintyisi (4).

Lepirudiini on yleisesti hyväksytty käytettäväksi kyseisessä tilanteessa. Se on nykyään hyväksytty Yhdysvalloissa, Kanadassa ja Euroopassa kliiniseen käyttöön iv-lääkkeeksi (11). Munuaisten vajaatoiminta on huomioitava hoitoa suunniteltaessa ja monitorointi olisi paras hoitaa ECT-mitausten avulla (4,10). Myös danaparoidilla on antikoagulaatio hoidettu menestyksellisesti kyseisessä tilanteessa. Ongelmina ovat pitkäkestoinen antikoagulaatio, jota ei voi kumota ja vaikeudet hoidon monitoroinnissa. Sitä ei suositella ensimmäiseksi vaihtoehdoksi antikoagulanttia valittaessa (11). Orgaran on FDA:n hyväksymä valmiste. Sen heikkouksia ovat metaboloituminen maksan ja munuaisten avulla, pitkä puoliintumisaika, hoidon monitorointi anti-Xa -aktivaation tai plasman pitoisuuden avulla. Tirofibaanin käyttöä hepariinihoidon kanssa on syytä harkita varsinkin munuaisten vajaatoimintapotilasta hoidettaessa. Viimeaikaiset tutkimustulokset ovat olleet rohkaisevia tirofibaania käytettäessä. Ancrod ja iloprosti ovat periaatteessa mahdollisia vaihtoehtoja, joskaan ne eivät ole saavuttaneet FDA:n hyväksyntää (4).

## Lopuksi

Hepariinin indusoima trombosytopenia ja tromboosi tyyppi II on sydänleikkauspotilailla harvainen, mutta potentiaalisesti henkeä uhkaava tila. Eri hoitovaihtoehtoja on harkittava tarkasti. Ensisijaisena vaihtoehtona on siirtää leikkausta, kunnes trombosyyttien aggregaatiotesti on negatiivinen. Mikäli kiireelliseen leikkaushoitoon on ryhdyttävä, on antikoagulaatiostrategia suunniteltava käytettävien mahdollisuuksien ja hoitavan henkilökunnan kokemuksen mukaan.

Kiitokset dos. Riitta Kekomäelle puhelinkeskustelussa annetuista tiedoista.

## Kirjallisuusviitteet

1. Ikkala E, Myllylä G. Uudet hepariinit – muuttuvatko laskimotromboosin ehkäisy ja hoito. *Duodecim* 1993; 109: 1753-1759.
2. Kauppila M, Seppälä O-P, Koski T, Kekomäki R. Heparinin aiheuttama trombosytopenia ja tromboosi. *Duodecim* 1996; 112: 412-416.
3. Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Rev* 1988; 2: 108-114.
4. Aouifi A, Blanc P, Piriou V, ym. Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in patients with type II heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 678-683.
5. Aster R. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1374-1375.
6. Follis F, Schmidt CA. Cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 2173-2181.
7. Chong B. Heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1995; 89: 431-439.
8. *Pharmaca Fennica* 2001 III, s. 1689-1692. Lääketietokeskus. Kirjapaino Oy West Point, Rauma 2000.
9. Greinacher A. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1999; 82: 457-467.
10. Koster A, Kukucka M, Bach F, ym. Anticoagulation during cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia type II and renal impairment using heparin and the platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist tirofiban. *Anesthesiology* 2001; 94: 245-251.
11. Poetsch B, Madlener K. Management of cardiopulmonary bypass anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Kirjassa: *Heparin-induced thrombocytopenia*, second edition, s. 429-444. Toim. Warkentin TE, Greinacher A. Marcel Dekker, Inc., Basel 2001.

---

Heikki Kropsu, LL, anesthesiologian  
erikoislääkäri  
Anestesiaklinikka, OYS



Kuva: Juhani Lassander