

IN DEPTH REVIEW

Piastrinopenia indotta da eparina: patogenesi, manifestazioni cliniche e management in emodialisi



Pasquale Esposito¹, Carmelo Libetta¹, Ilaria Boretta¹, Marisa Barone², Michele Canevari¹, Claudia Martinelli¹, Francesca Montagna¹, Salvatore Romeo¹, Elisa Margiotta¹, Marta Calatroni¹, Edoardo La Porta¹, Antonio Dal Canton¹

(1) U.O. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Fondazione IRCCS Policlinico "San Matteo" e Università di Pavia, Italia

(2) U.O. Emostasi e Trombosi, Clinica Medica III, Fondazione IRCCS Policlinico "San Matteo", Pavia, Italia

Corrispondenza a: Pasquale Esposito; Piazzale Golgi 19, 27100 Pavia-Italy; Tel:+39 0382503883 Fax:+39 0382503883 Mail: p.esposito@smatteo.pv.it

Abstract

L'uso delle eparine, non frazionata e a basso peso molecolare, è il cardine della terapia anticoagulante in corso di emodialisi. Sebbene questi farmaci siano solitamente ben tollerati, possono in alcuni casi associarsi all'insorgenza di gravi effetti collaterali.

La piastrinopenia indotta dall'eparina (HIT) è una patologia immuno-mediata determinata dalla formazione di anticorpi anti complesso eparina-PF4 che porta all'attivazione delle piastrine e dei processi coagulativi. Lo stato protrombotico derivante da tali fenomeni può esitare clinicamente nell'evenienza di trombosi venose e arteriose determinando gravi morbidità e aumentata mortalità. La diagnosi di HIT si basa su criteri clinici e di laboratorio e per essere confermata richiede la dimostrazione della presenza o dell'attività degli anticorpi circolanti. Il trattamento della HIT comprende la sospensione dell'eparina, in tutte le sue forme, e la somministrazione di farmaci anticoagulanti. Superata la fase acuta della malattia per i pazienti emodializzati resta il problema di stabilire strategie di anticoagulazione intradialitica che siano prive di eparina.

L'uso dell'anticoagulazione regionale con citrato, l'utilizzo di farmaci come gli inibitori della trombina e gli eparinoidi o il passaggio in dialisi peritoneale sono tutti approcci che sono stati impiegati in corso di HIT.

In questo lavoro passiamo in rassegna i principali fattori patogenetici e aspetti clinici della HIT nei pazienti emodializzati.

Parole chiave: argatroban, citrato, emodialisi, inibitori della trombina, PF4, piastrinopenia indotta da eparina

Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis, clinical manifestations and management in hemodialysis.

Heparin has remained the most commonly used anticoagulant in hemodialysis patients (HD). Its use is usually safe but, in some cases, important adverse effects can occur. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is an immuno-mediated condition due to the formation of PF4/heparin/IgG complex leading to the activation of platelets and coagulative cascade.

The consequent prothrombotic hypercoagulable state may cause venous or arterial thrombosis, skin gangrene and acute platelet activation syndrome.

Clinical and laboratory findings may be suggestive for HIT, but formal diagnosis requires the demonstration of the presence of circulating antibodies.

Clinical management is complex including the withdrawal of any form of heparin and the administration of anticoagulants.

In addition, since anticoagulation is routinely required to prevent clotting of the dialysis lines and membranes, in HD patients presenting HIT it is mandatory to establish heparin-free anticoagulation strategies. Thus, the use of citrate, direct thrombin inhibitors or eparinods have been proposed as alternative anticoagulation approaches in HIT.

Here, we review the most important pathogenic factors and clinical features of HIT occurring in HD patients.

Key words: argatroban, PF4, citrate, direct thrombin inhibitors, hemodialysis, heparin-induced thrombocytopenia

Introduzione

In corso di emodialisi vi è un'attivazione della cascata coagulativa e delle piastrine dovute principalmente al contatto del sangue con il circuito extracorporeo [1].

L'uso di strategie di anticoagulazione è pertanto necessario al fine di prevenire la coagulazione delle linee e della membrana dialitica e garantire lo svolgimento di una dialisi adeguata [2].

L'eparina non frazionata (UFH) in bolo e in somministrazione continua costituisce il trattamento di routine nella maggior parte dei centri dialisi. Valide alternative sono le eparine a basso peso molecolare (LMWH) e il citrato, quest'ultimo impiegato soprattutto per l'anticoagulazione regionale in corso di dialisi continua (CRRT) in pazienti trattati in area critica.

L'uso dell'UFH sebbene sia considerato semplice, poco costoso e sicuro, può essere gravato dall'occorrenza di diversi effetti collaterali, che è giusto tenere in debita considerazione.

In particolare, oltre all'aumentato rischio emorragico legato a un'eccessiva dose, è stata descritta l'associazione tra uso di eparina e dislipidemia, osteoporosi e iperkaliemia [3].

Una complicanza temibile legata all'utilizzo dell'UFH, e in misura minore anche di LMWH, è l'insorgenza della trombocitopenia indotta da eparina (Heparin-Induced Thrombocytopenia-HIT), che può determinare importanti conseguenze cliniche e può sensibilmente complicare la gestione clinica del paziente emodializzato [4] [5].

HIT- Epidemiologia e classificazione

La HIT può essere classificata in due forme che si distinguono per una diversa patogenesi e un diverso andamento clinico.

- HIT I

È costituita da una forma di trombocitopenia non immuno-mediata ed è stata riportata fin nel 10-20% dei pazienti trattati con UFH [6].

È possibile che il riscontro della piastrinopenia in questo contesto sia soltanto legato ad un'aggregazione piastrinica "in vitro". La HIT tipo I si presenta precocemente (entro 2-3 giorni) dopo la somministrazione di eparina sotto forma di una piastrinopenia molto modesta (> 100.000) e non si associa a problematiche cliniche di rilievo.

La piastrinopenia è transitoria e si autorisolve dopo pochi giorni, senza bisogno di provvedimenti specifici.

- HIT II

La HIT tipo II è una sindrome immuno-mediata causata dalla presenza di anticorpi circolanti indotti dall'eparina. Essa è associata a piastrinopenia moderata (fino a 40.000) o a riduzione superiore al 50% nel numero di piastrine, non attribuibile ad altre cause [7] (full text).

La presenza di anticorpi eparina-indotti è stata descritta nel 20-30% dei pazienti esposti all'eparina ma sono l'1-3% di questi pazienti sviluppa una sindrome clinicamente manifesta [8] (full text).

Nei pazienti emodializzati è stata riportata un'incidenza di HIT II fino al 3% dei casi [9].

L'insorgenza di HIT II avviene solitamente 5-10 giorni dopo l'inizio della terapia eparinica ma sono stati descritti casi più precoci- quando il soggetto risulta già sensibilizzato- o più tardivi, con esordio clinico fino alle 3 settimane successive alla prima esposizione all'eparina [10].

Fattori di rischio per lo sviluppo di HIT II sarebbero il sesso femminile, l'uso di UFH ad alte dosi, soprattutto se di origine bovina, e gli interventi chirurgici.

È interessante notare che l'incidenza di HIT II è 5-10 volte maggiore nei pazienti trattati con UFH rispetto a quelli trattati con LMWH [11] (full text).

Data la rilevanza clinica di questa condizione, nel corso della successiva trattazione ci occuperemo solo di questa forma di HIT.

Patogenesi della HIT

La HIT II è determinata dalla presenza di anticorpi prevalentemente della classe IgG diretti contro il complesso eparina-platelet factor 4 (PF4).

Il PF4 è una piccola proteina tetramericata di 70 aa carica positivamente la cui funzione fisiologica non è completamente nota e che si trova nei granuli α delle piastrine.

Durante l'attivazione piastrinica il PF4 viene rilasciato e può interagire con l'eparina, carica negativamente, formando un complesso eparina-PF4 che, in seguito a un cambiamento conformazionale, può diventare immunogeno [12].

L'affinità dell'eparina per il PF4 dipende dal peso molecolare, dalla lunghezza della catena polisaccaridica e dalla carica elettrica. Questi fattori sono probabilmente alla base della diversa incidenza di HIT osservata con l'uso di eparine diverse (> con UFH) [13].

Una volta stabilizzato, il complesso eparina-PF4 stimola la risposta immune inducendo la sintesi di Ig specifiche e portando alla formazione di immunocomplessi eparina-PF4-Ig [14] (full text). Tali immunocomplessi sono capaci di attivare le piastrine attraverso i recettori Fc γ RIIa, determinando aggregazione piastrinica e quindi il consumo delle piastrine stesse, la conseguente trombocitopenia e il rilascio di microparticelle derivate dalla degradazione piastrinica. Queste microparticelle a loro volta agiscono da attivatori della coagulazione, liberando a loro volta nuovo PF4 [15].

Inoltre, il complesso antigeni-Ig è anche capace di interagire direttamente con i monociti, determinando la produzione e il rilascio di fattori tissutali e di causare un danno endoteliale anticorpo-mediato, attraverso l'interazione con i complessi PF4-eparansolfato presenti sulle cellule endoteliali [16].

Tutti questi processi hanno la capacità di attivare la cascata coagulativa e sono alla base dello stato protrombotico che contraddistingue la HIT anche dal punto di vista clinico.

Presentazione clinica

L'aspetto caratterizzante la HIT è la presenza di piastrinopenia che dà il nome alla sindrome.

La piastrinopenia in corso di HIT è solitamente di entità moderata e può essere assoluta, con conta piastrinica tra i 40.000 e 80.000 plt/mm³, o relativa ovvero con conta piastrinica nella norma ma con caduta delle piastrine >50% se comparate ai valori precedenti la somministrazione di eparina.

La piastrinopenia severa < 15.000 plt/mm³ è rara e deve far sospettare la presenza di altre cause di piastrinopenia [17].

Come già detto, l'insorgenza della piastrinopenia avviene nell'arco di pochi giorni dopo l'esposizione all'eparina ma può essere anticipata o ritardata.

L'attivazione acuta delle piastrine legata allo svilupparsi di una reazione immune anticorpo-mediata si può associare a sintomatologia sistemica con febbre, dispnea, ipertensione e dolore toracico. Nonostante la piastrinopenia le manifestazioni emorragiche sono rare, mentre dominano il quadro clinico le complicanze trombotiche che possono interessare sia il distretto vascolare venoso che quello arterioso [18].

Le basi fisiopatologiche dell'attivazione dei processi coagulativi in corso di HIT sono state precedentemente esposte.

Le trombosi venose sono più comuni di quelle arteriose e possono comportare trombosi venosa profonda, embolia polmonare e più raramente trombosi dei seni venosi cerebrali.

La presenza di cateteri venosi centrali, come può avvenire nei pazienti emodializzati, è associata ad aumentato rischio di trombosi dell'arto omolaterale [19] (full text).

La trombosi arteriosa può, invece, determinare ischemia miocardica e/o cerebrale.

Una complicanza specifica dei pazienti emodializzati può essere la trombosi della fistola artero-venosa [20].

Le complicanze trombotiche in circa il 20% dei casi possono causare la morte del paziente o essere associate a disabilità permanenti conseguenti all'amputazione degli arti o allo stroke [21].

Altra complicanza di rilievo è la necrosi cutanea a livello del sito d'iniezione dell'eparina o in sedi a distanza che può interessare il 10-20% dei pazienti, e che è determinata dalla presenza di trombi piastrinici a livello microvascolare e nel derma [22].

Diagnosi

Il sospetto diagnostico di HIT è essenzialmente clinico.

Il riscontro di trombocitopenia o di una complicanza tromboembolica in un soggetto in terapia con eparina da almeno 5 giorni (o meno se già trattato con eparina nei 100 giorni precedenti) deve far sospettare una HIT.

È stato, a questo scopo, proposto un sistema di score clinico, lo score delle "4T", che prende in considerazione la 1) Trombocitopenia, 2) il Timing dell'insorgenza della piastrinopenia, 3) la Trombosi e 4) l'esclusione di altre cause di trombocitopenia (vedi Tabella 1) [23].

Una volta posto il sospetto di HIT, la diagnosi definitiva deve poi essere confermata dalla dimostrazione della presenza degli anticorpi anti complesso eparina-PF4. La ricerca degli anticorpi, che nella pratica clinica può richiedere ore o giorni, non deve però far ritardare l'inizio del trattamento che va instaurato prontamente in caso di un forte sospetto clinico.

Sono disponibili attualmente 2 tipologie di test di laboratorio, i test funzionali e la deteazione diretta degli anticorpi circolanti [24] (full text).

I test funzionali misurano l'attivazione piastrinica in presenza di siero del paziente e eparina. Tra questi menzioniamo il test di aggregazione piastrinica indotta dall'eparina (HIPA) e il test del rilascio della serotonina (SRA) [25].

La deteazione diretta degli anticorpi anti-PF4 viene invece eseguita con metodica ELISA. Questa tecnica è più semplice dei test funzionali ma può rilevare anche la presenza di anticorpi non patogenetici di HIT (falsi positivi) [26].

Nessuno di questi test possiede una sensibilità e specificità del 100%, e attualmente nuove metodologie sono in via di sviluppo [27] (full text).

La diagnosi differenziale della HIT comprende la coagulazione intravascolare diffusa (CID), la piastrinopenia autoimmune, la piastrinopenia da farmaci, la sepsi, la sindrome da anticorpi antifosfolipidi, la porpora trombotica trombocitopenica e l'overdosaggio di eparina [28] [29].

Inoltre è importante sottolineare come la diagnosi di HIT non escluda la compresenza di altre cause di piastrinopenia.

Trattamento

Nella gestione terapeutica della HIT è importante distinguere la terapia della fase acuta della malattia, corrispondente all'insorgenza della piastrinopenia e al maggior rischio di sviluppare complicanze trombotiche, dalla terapia a medio-lungo termine in cui permane un rischio di eventi trombotici legato alla persistenza di anticorpi circolanti anti eparina-PF4 [30]. Data l'elevata morbilità è buona norma iniziare prontamente la terapia e prendere gli opportuni provvedimenti profilattici in tutti i pazienti in cui vi sia il sospetto di HIT.

È utile in ogni caso avvalersi della consulenza di colleghi esperti nella gestione dei disturbi dell'emostasi.

In Figura 1 riassumiamo le azioni che fanno parte della gestione clinica immediata in caso di HIT [8] (full text). La base della terapia della fase acuta consiste nel sospendere ogni forma di eparina, sia UFH che LMWH, somministrata per via sistemica o topica, e iniziare il trattamento con un farmaco che possa attenuare l'attivazione della coagulazione, tra i quali anno-

Tabella 1. Score clinico (4T score) per la valutazione della probabilità di diagnosi di HIT II

Score	2	1	0
Trombocitopenia	Riduzione plt >50%	30%–50%	<30%
Insorgenza della trombocitopenia (Timing)	5–10 giorni	> 10 giorni	< 4 giorni
Trombosi	Nuova trombosi provata	Recidiva di precedente trombosi	No
Altre cause di trombocitopenia	No	Possibili	Si

Score totale: 0–3 scarsa probabilità; 4–5 moderata probabilità; 6–8 alta probabilità di HIT (modificato da Ref. 23)

veriamo gli inibitori diretti della trombina (DTI) e gli antagonisti del fattore X attivato (Xa) (Tabella 2) [31] [32].

a) TERAPIA DELLA FASE ACUTA

Inibitori diretti della trombina

Questa categoria di farmaci oltre ad avere un potente effetto anticoagulante, utile quindi a prevenire la trombosi, agisce sul meccanismo patogenetico della HIT, inibendo direttamente la trombina e bloccando così l'amplificazione della cascata coagulativa.

Tabella 2. Farmaci utilizzati nella terapia della fase acuta della HIT II

Categoria	Farmaco	Eliminazione	Bolo iniziale	Dose Mantentimento	Target
<i>Inibitori diretti trombina</i>					
	Lepirudina (non in commercio)	Renale	0.4 mg/kg	0.15 mg/kg/h	aPTT 1,5-2,5 vn
	Desirudina	Renale	-	15-30 mg s.c. 12h	aPTT 1,5-2,5 vn
	Bilavirudina	Renale/ enzimatica	0.75 mg/kg	0.25-1.75 mg/kg/h	ACT 365±100 sec
	Argatroban	Epatica	-	2 mcg/kg/h	aPTT 1,5-3 vn
<i>Inibitori Xa</i>					
	Danaparoid (non disponibile in Italia)	Renale	1550-3750 UI (in base a peso)	400 UI/h e poi a scalare fino a 100 UI/h	anti-Xa 0,5-0,8 U/ml
	Fondaparinux	Renale	2.5 mg s.c. prime 24h	1.5-2.5 mg 24h s.c.	anti-Xa 0,5-0,8 U/ml

DA FARE	DA "NON" FARE
Sospendere ed evitare ogni forma di eparina	Non usare LMWH
Iniziare inibitore diretto della trombina o altro anticoagulante non eparinico	Non iniziare TAO prima che la conta piastrinica sia risalita
Cercare anticorpi anti eparina-PF4	Non trasfondere piastrine
Aspettare la risalita della conta piastrinica	Non inserire filtro cavale
Valutare la presenza di TVP	

Figura 1.

Azioni da intraprendere e da evitare in caso di sospetto clinico o diagnosi di HIT II in fase acuta.

Abbreviazioni: LMWH= eparine a basso peso molecolare, TAO= terapia anticoagulante orale con dicumarolici, TVP= trombosi venosa profonda

L'effetto collaterale più temibile è il sanguinamento anche considerando che non esiste un antagonista specifico per questi farmaci, che vanno pertanto usati con la dovuta cautela.

In base alla loro struttura i DTI possono essere suddivisi in due gruppi: 1) bivalenti- lepirudina, desirudina e bivalirudina- e 2) monovalenti- argatroban, melagatran e ximelagatran [33].

I DTI bivalenti sono derivati sintetici dell'irudina della grandezza rispettivamente di 65 (lepirudina e desirudina) e 20 (bivalirudina) aminoacidi che legano sia il sito catalitico che il sito di riconoscimento del substrato della trombina. Essi vengono somministrati per via endovenosa o sottocutanea (desirudina) e hanno un'eliminazione prevalentemente renale; richiedono pertanto aggiustamento del dosaggio in corso di insufficienza renale [34].

Tra i DTI monovalenti solo l'argatroban è disponibile sul mercato italiano.

L'argatroban è un derivato sintetico della L-arginina, viene somministrato per via endovenosa e presenta un'emivita di circa 50 min. Il farmaco è eliminato per via epatica e non necessita di aggiustamenti in corso di insufficienza renale [35].

La dose di attacco è di 2 mcg/kg/min e va aggiustata in base all'APTT che dovrebbe mantenersi tra gli 1.5 e 3 volte i valori normali. In studi clinici è stato dimostrato che l'uso di argatroban in corso di HIT è correlato a una minor incidenza di complicanze trombotiche, quali amputazioni e trombosi venose [36] [37].

Antagonisti del fattore X attivato.

Questa categoria di farmaci include il Danaparoid e il Fondaparinux.

Il Daparinoide, non disponibile in Italia, in realtà è costituito da una miscela di glicosaminoglicani (eparan solfato 83%, dermatan solfato, e condroitina solfato) che inibisce il fattore Xa attraverso l'attivazione dell'AT III. Trova indicazione nella HIT in quanto gli eparinoidi presentano un basso grado di cross-reattività con gli anticorpi anti eparina-PF4 [38].

Il Fondaparinux, invece, è un pentasaccaride sintetico fortemente affine al fattore Xa. Può essere somministrato per via endovenosa o sottocute, ma essendo eliminato per via renale, si accumula in corso d'insufficienza renale e risulta controindicato nei pazienti con filtrato glomerulare ridotto (clearance < 20 ml/min). Inoltre, sono stati riportati casi di HIT associati allo stesso Fondaparinux, mettendo in discussione l'uso del farmaco in questo specifico contesto clinico [39] [40]. Comunque, l'uso del Fondaparinux per il trattamento della HIT è attualmente off-label.

Nuovi farmaci anticoagulanti orali

Sono da poco a disposizione o in fase di studio nuovi anticoagulanti orali, quali il rivaroxaban e l'apixaban, inibitori diretti del Xa, o il dabigatran che è invece un inibitore diretto della trombina.

Questi farmaci hanno dimostrato la loro efficacia in diversi contesti clinici, quali l'anticoagulazione in corso di fibrillazione atriale, trombosi venosa profonda e embolia polmonare [41] (full text).

Dato il loro meccanismo di azione e la mancanza di cross-reattività con PF4 questi farmaci costituirebbero teoricamente una terapia ideale per la HIT [42] (full text). Le esperienze con tali farmaci sono però solamente aneddotiche e non sono disponibili dati certi che ne dimostrino l'efficacia e la sicurezza, ricordando che il farmaco più studiato di questa categoria- il dabigatran- è controindicato nei pazienti con insufficienza renale [43].

È importante, infine, sottolineare che, attualmente in Italia, dopo il ritiro dal mercato della lepirudina nel 2012, solo l'argatroban è riconosciuto dall'AIFA come indicato per il trattamento della HIT tipo II.

b) TERAPIA DI MEDIO-TERMINE

Anticoagulanti orali dicumarolici

Nel momento in cui si diagnostica una HIT, la terapia anticoagulante orale (TAO) con farmaci dicumarolici va sospesa. Infatti, tale terapia nella fase acuta della HIT può determinare un peggioramento delle complicanze trombotiche. Pertanto, se vi è indicazione clinica alla TAO (presenza di trombosi, fibrillazione atriale etc), la terapia anticoagulante va iniziata solo quando la HIT sia controllata, come evidenziato da una conta piastrinica stabilmente risalita (valori > 100.000/mm³) e solo dopo aver imbricato la TAO con l'argatroban per almeno 4-5 giorni. Bisogna considerare che anche l'argatroban condiziona l'INR, pertanto si consiglia di interrompere l'infusione di argatroban solo quando l'INR sia > 4 [44].

La durata della terapia anticoagulante dovrà essere decisa in base all'indicazione dell'anticoagulazione.

Gestione successiva

Non è chiaro se a distanza di tempo dopo che la HIT sia stata trattata sia possibile riprendere la somministrazione di eparina. Tale manovra andrebbe tentata solo dopo che sia dimostrata l'assenza di anticorpi circolanti anti eparina-PF4, considerando che gli anticorpi scompaiono dalla circolazione in media in circa 100 giorni [45].

Data la scarsità di dati attualmente disponibili si consiglia, comunque, di usare anticoagulanti non eparinici anche nel lungo-medio termine nel timore di una recidiva di HIT [17]. Nei pazienti che debbano essere sottoposti a manovre invasive o interventi chirurgici (ad esempio confezionamento FAV o cardiocirurgia) è consigliabile posticipare l'intervento fino a che la fase acuta della HIT non sia controllata e comunque poi prevedere, anche a distanza di tempo, l'utilizzo di anticoagulanti non eparinici.

HIT nei pazienti emodializzati

La presenza di anticorpi anti complesso eparina-PF4 è stata riportata fino nel 17% dei pazienti in emodialisi, ma nella maggior parte dei casi non si associa a nessuna conseguenza clinica [46]. La HIT deve essere sospettata in presenza di trombocitopenia e/o coagulazione del circuito dialitico che avvenga entro 2-3 settimane dall'inizio della dialisi (e quindi dalla prima esposizione all'eparina) [47].

Inoltre gli interventi chirurgici maggiori sembrano rappresentare un trigger per la HIT anche se eseguiti dopo lungo tempo dall'inizio della dialisi.

La presentazione clinica è simile a quella nei pazienti non dializzati, considerando però che la condizione pro-trombotica può compromettere in maniera irreversibile l'accesso vascolare, sia che si tratti di CVC che di FAV.

Ugualmente la gestione clinica della HIT in dialisi deve seguire le indicazioni sovra espresse e prevedere la sospensione dell'eparina in tutte le sue forme (evitare l'eparina sia nel riempimento delle linee del circuito che nel lock di chiusura del CVC).

La gestione della HIT in emodialisi extracorporea è comunque più complicata che nella popolazione non dialitica. Infatti mentre durante la fase acuta del trattamento iniziale della HIT la terapia con DTI o inibitore di Xa può essere continuata durante la seduta dialitica, una

volta che la fase acuta piastrinopenica della malattia sia stata risolta persiste la necessità di prevedere un'anticoagulazione senza eparina del circuito dialitico [38].

A tale scopo sono state proposte diverse strategie che includono la dialisi senza anticoagulante (eseguendo lavaggi periodici del circuito), la dialisi con anticoagulazione regionale con citrato, l'utilizzo di eparinoidi, argatroban, fondaparinux oppure il passaggio in dialisi peritoneale (vedi Tabella 3).

L'anticoagulazione regionale con citrato che è ormai è entrata come standard in corso di CRRT, è raramente usata in corso di emodialisi intermittente.

Diversi schemi di trattamento sono stati proposti che comportano la somministrazione del citrato e l'uso di soluzioni di dialisato tradizionali o prive di calcio, monitorando i livelli di calcio ionizzato pre e post-filtro per valutare l'adeguatezza dell'anticoagulazione [48] [49] [50] (full text).

La trattazione delle diverse strategie riportate esula dallo scopo del presente lavoro, ma come già avvenuto per la CRRT, la validazione di algoritmi semplificati renderà probabilmente in un prossimo futuro l'anticoagulazione con citrato più facilmente realizzabile anche nella pratica clinica della dialisi intermittente.

L'argatroban offre il vantaggio di non accumularsi in corso d'insufficienza renale e di non essere rimosso dalla dialisi.

Se il paziente emodializzato è già in trattamento con argatroban (come può avvenire nella fase acuta della HIT), la terapia può essere continuata durante la dialisi alla dose già in atto. Nel caso invece che l'argatroban venga somministrato solo in occasione della seduta dialitica, la terapia può iniziare con un bolo iniziale (250 mcg /kg) seguito da un'infusione continua di 2 mcg /kg/min, sospendendo l'infusione un'ora prima della fine della procedura. Il target range è di APTT 1,5-3 volte la norma o di tempo di coagulazione attivato (ACT) compreso tra 170-230 secondi [37] [51] [52].

Tabella 3. Strategie terapeutiche utilizzate nell'anticoagulazione dialitica in pazienti con pregressa diagnosi di HIT II

Strategia (Ref)	Modalità	Note
Dialisi senza anticoagulazione	Flush di fisiologica Prediluizione Filtri alta biocompatibilità	
Anticoagulazione con citrato (48-50)	Diversi schemi riportati con utilizzo di dialisato con e senza calcio	Monitorare calcemia pre-post filtro
Argatroban (51-53)	Bolo iniziale di 250 mcg/kg poi 2 mcg/kg/h fino a 1h fine dialisi	Target: aPTT 1,5-3 vn
Danaparoid (55) (non in commercio in Italia)	3750 UI bolo a inizio prima e seconda dialisi, 3000 UI terza dialisi e poi aggiustare in base a anti-Xa	Target: anti-Xa 0,5-0,8 U/ml
Sulodexide (56)	30 mg a inizio dialisi	
Dermatan solfato (57,58)	HD: bolo 75 mg e poi 10 mg/h HDF: bolo 100 mg e poi 20 mg/h	Target: aPTT 1,5-2 vn
Fondaparinux (59-61)	1.5-2.5 mg i.v. a inizio dialisi HDF: 0.03 mg/kg	Target: anti-Xa 0,3-0,4 U/ml post-dialisi
Passaggio a Dialisi Peritoneale		

È utile sottolineare che l'argatroban può essere usato anche per l'anticoagulazione in corso di CRRT, considerando però che il farmaco è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica grave [53].

Tra gli eparinoidi i farmaci che hanno trovato impiego più largamente come anticoagulanti in emodialisi sono il daparanoid, il sulodexide e il dermatan solfato [54] [55] [56].

In particolare, quest'ultimo farmaco è stato oggetto di un recente studio cross-over che ne ha comparato l'efficacia con UFH in pazienti in emodialisi cronica con diverse tecniche.

I risultati di tale studio hanno dimostrato che il dermatan solfato, somministrato in bolo a inizio della seduta dialitica e poi in continuo durante la dialisi, presentava una capacità di anticoagulazione simile all'eparina, mostrando al contempo un ottimo profilo di sicurezza [57] (full text).

L'uso del fondaparinux come trattamento anticoagulante in dialisi è stato, invece, riportato in casi sporadici. Infatti, mentre l'efficacia del farmaco sembra essere accertata, resta da capire la dose adeguata da usare, considerando che il fondaparinux si accumula in corso d'insufficienza renale.

L'indicazione generale potrebbe essere quella di iniziare a una dose bassa e poi monitorarne l'effetto in base alla valutazione dell'attività del fattore Xa, ma sono senz'altro necessari studi specifici di farmacodinamica prima di usare questo farmaco su scala più ampia [58] [59] [60].

Infine, una soluzione che potrebbe aiutare a semplificare la gestione clinica del paziente emodializzato con HIT è il passaggio alla dialisi peritoneale. Questa opzione dovrebbe essere presa in considerazione e proposta a ogni paziente con HIT, compatibilmente alle condizioni generali e del peritoneo.

Prevenzione

Diverse misure preventive potrebbero essere utili per ridurre l'incidenza di HIT [61]:

- ridurre la durata dell'uso delle eparine e iniziare precocemente la TAO nei pazienti per cui si prevede una anticoagulazione cronica
- evitare la UFH di origine bovina
- evitare l'uso di eparina per il lock dei cateteri venosi e arteriosi
- validare e implementare la diffusione di strategie di anticoagulazione dialitica prive di eparina

Conclusioni

La HIT è una condizione clinica potenzialmente associata a gravi morbidità e mortalità, il cui riconoscimento e diagnosi precoce sono essenziali per controllarne l'evoluzione.

I pazienti in emodialisi, essendo cronicamente esposti all'eparina, rappresentano una popolazione particolarmente a rischio per lo sviluppo della HIT. La gestione della HIT è complessa e include la sospensione dell'eparina in tutte le sue forme e la somministrazione di farmaci anticoagulanti che possano bloccare l'attivazione dei fenomeni protrombotici che costituiscono la più grave conseguenza della HIT.

Problema peculiare per la gestione dei pazienti dializzati è la necessità di prevedere comunque, durante le sedute emodialitiche, strategie di anticoagulazione che in corso di HIT devono necessariamente essere senza eparina.

Sono state descritte diverse strategie per ovviare a questo problema ma le esperienze cliniche sono ancora limitate.

Il nefrologo dovrebbe avere coscienza dell'eventualità di insorgenza della HIT e sapere quali azioni evitare e quali intraprendere in caso di sospetto clinico.

Bibliografia

- [1] Basmadjian D, Sefton MV, Baldwin SA et al. Coagulation on biomaterials in flowing blood: some theoretical considerations. *Biomaterials* 1997 Dec;18(23):1511-22
- [2] Zerbi S, Pedrini LA [Anticoagulation and chronic hemodialysis.]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2007 Sep-Oct;24(5):381-95
- [3] Alban S Adverse effects of heparin. *Handbook of experimental pharmacology* 2012;(207):211-63
- [4] Dutt T, Schulz M. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT)—an overview: what does the nephrologist need to know and do? *Clin Kidney J.* 2013;6: 563-567
- [5] Davenport A Antibodies to heparin-platelet factor 4 complex: pathogenesis, epidemiology, and management of heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2009 Aug;54(2):361-74
- [6] Fischer KG Essentials of anticoagulation in hemodialysis. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis* 2007 Apr;11(2):178-89
- [7] Shaikh N Heparin-induced thrombocytopenia. *Journal of emergencies, trauma, and shock* 2011 Jan;4(1):97-102 (full text)
- [8] Girolami B, Prandoni P, Stefani PM et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2003 Apr 15;101(8):2955-9 (full text)
- [9] Yamamoto S, Koide M, Matsuo M et al. Heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1996 Jul;28(1):82-5
- [10] Lubenow N, Kempf R, Eichner A et al. Heparin-induced thrombocytopenia: temporal pattern of thrombocytopenia in relation to initial use or reexposure to heparin. *Chest* 2002 Jul;122(1):37-42
- [11] Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *The New England journal of medicine* 1995 May 18;332(20):1330-5 (full text)
- [12] Amiral J, Bridey F, Dreyfus M et al. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thrombosis and haemostasis* 1992 Jul 6;68(1):95-6
- [13] Amiral J, Bridey F, Wolf M et al. Antibodies to macromolecular platelet factor 4-heparin complexes in heparin-induced thrombocytopenia: a study of 44 cases. *Thrombosis and haemostasis* 1995 Jan;73(1):21-8
- [14] Kelton JG, Smith JW, Warkentin TE et al. Immunoglobulin G from patients with heparin-induced thrombocytopenia binds to a complex of heparin and platelet factor 4. *Blood* 1994 Jun 1;83(11):3232-9 (full text)
- [15] Thachil J The prothrombotic potential of platelet factor 4. *European journal of internal medicine* 2010 Apr;21(2):79-83
- [16] Reilly RF The pathophysiology of immune-mediated heparin-induced thrombocytopenia. *Seminars in dialysis* 2003 Jan-Feb;16(1):54-60
- [17] Warkentin TE, Greinacher A Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 Sep;126(3 Suppl):311S-337S
- [18] Arepally GM, Ortel TL Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *The New England journal of medicine* 2006 Aug 24;355(8):809-17
- [19] Hong AP, Cook DJ, Sigouin CS et al. Central venous catheters and upper-extremity deep-vein thrombosis complicating immune heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2003 Apr 15;101(8):3049-51 (full text)
- [20] Tsai YF, Chen CA, Kuo C et al. Anti-PF4/heparin antibodies are associated with arteriovenous fistula thrombosis in non-diabetic hemodialysis patients. *Clinical and experimental nephrology* 2012 Apr;16(2):300-5
- [21] Seigerman M, Cavallaro P, Itagaki S et al. Incidence and outcomes of heparin-induced thrombocytopenia in patients undergoing cardiac surgery in north america: an analysis of the nationwide inpatient sample. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2014 Feb;28(1):98-102
- [22] Nazliel B, Batur Caglayan HZ, Yildirim Capraz I et al. Heparin-induced thrombocytopenia leading to stroke, lower extremity arterial occlusive disease, and skin necrosis: a case report. *Platelets* 2014;25(2):129-31
- [23] Warkentin TE Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *British journal of haematology* 2003 May;121(4):535-55

- [24] Jang IK, Hursting MJ When heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2005 May 24;111(20):2671-83 (full text)
- [25] Harenberg J, Huhle G, Giese C et al. Determination of serotonin release from platelets by enzyme immunoassay in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *British journal of haematology* 2000 Apr;109(1):182-6
- [26] Francis JL A critical evaluation of assays for detecting antibodies to the heparin-PF4 complex. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2004 Jun;30(3):359-68
- [27] Cuker A, Rux AH, Hinds JL et al. Novel diagnostic assays for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2013 May 2;121(18):3727-32 (full text)
- [28] Levi M The coagulant response in sepsis. *Clinics in chest medicine* 2008 Dec;29(4):627-42, viii
- [29] Zidane M, Schram MT, Planken EW et al. Frequency of major hemorrhage in patients treated with unfractionated intravenous heparin for deep venous thrombosis or pulmonary embolism: a study in routine clinical practice. *Archives of internal medicine* 2000 Aug 14-28;160(15):2369-73
- [30] Ahmed I, Majeed A, Powell R et al. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. *Postgraduate medical journal* 2007 Sep;83(983):575-82
- [31] Kelton JG, Arnold DM, Bates SM et al. Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. *The New England journal of medicine* 2013 Feb 21;368(8):737-44
- [32] Bakchoul T, Greinacher A Recent advances in the diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Therapeutic advances in hematology* 2012 Aug;3(4):237-51
- [33] Selleng K, Warkentin TE, Greinacher A et al. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Critical care medicine* 2007 Apr;35(4):1165-76
- [34] Kam PC, Kaur N, Thong CL et al. Direct thrombin inhibitors: pharmacology and clinical relevance. *Anaesthesia* 2005 Jun;60(6):565-74
- [35] Hursting MJ, Alford KL, Becker JC et al. Novastan (brand of argatroban): a small-molecule, direct thrombin inhibitor. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 1997;23(6):503-16
- [36] Bates D, Griffin S, Angel B et al. Clinical experience with argatroban for heparin-induced thrombocytopenia in a large teaching hospital. *The Canadian journal of hospital pharmacy* 2009 Jul;62(4):290-7
- [37] Bambah RK, Pham DC, Rana F et al. Argatroban in heparin-induced thrombocytopenia: rationale for use and place in therapy. *Therapeutic advances in chronic disease* 2013 Nov;4(6):302-4
- [38] Suranyi M, Chow JS Review: anticoagulation for haemodialysis. *Nephrology (Carlton, Vic.)* 2010 Jun;15(4):386-92
- [39] Gevaert A, Smets H, Vercauteren R et al. Fondaparinux in heparin-induced thrombocytopenia. *Acta cardiologica* 2013 Oct;68(5):517-20
- [40] Bhatt VR, Aryal MR, Shrestha R et al. Fondaparinux-associated heparin-induced thrombocytopenia. *European journal of haematology* 2013 Nov;91(5):437-41
- [41] Hankey GJ, Eikelboom JW Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation* 2011 Apr 5;123(13):1436-50 (full text)
- [42] Krauel K, Hackbarth C, Füll B et al. Heparin-induced thrombocytopenia: in vitro studies on the interaction of dabigatran, rivaroxaban, and low-sulfated heparin, with platelet factor 4 and anti-PF4/heparin antibodies. *Blood* 2012 Feb 2;119(5):1248-55 (full text)
- [43] Gonsalves WI, Pruthi RK, Patnaik MM et al. The new oral anticoagulants in clinical practice. *Mayo Clinic proceedings* 2013 May;88(5):495-511
- [44] Sheth SB, DiCicco RA, Hursting MJ et al. Interpreting the International Normalized Ratio (INR) in individuals receiving argatroban and warfarin. *Thrombosis and haemostasis* 2001 Mar;85(3):435-40
- [45] Kelton JG Heparin-induced thrombocytopenia: an overview. *Blood reviews* 2002 Mar;16(1):77-80
- [46] Carrier M, Knoll GA, Kovacs MJ et al. The prevalence of antibodies to the platelet factor 4-heparin complex and association with access thrombosis in patients on chronic hemodialysis. *Thrombosis research* 2007;120(2):215-20
- [47] Chang JJ, Parikh CR When heparin causes thrombosis: significance, recognition, and management of heparin-induced thrombocytopenia in dialysis patients. *Seminars in dialysis* 2006 Jul-Aug;19(4):297-304
- [48] von Brecht JH, Flanigan MJ, Freeman RM et al. Regional anticoagulation: hemodialysis with hypertonic trisodium citrate. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1986 Sep;8(3):196-201
- [49] Richtrova P, Rulcova K, Mares J et al. Evaluation of three different methods to prevent dialyzer clotting without causing systemic anticoagulation effect. *Artificial organs* 2011 Jan;35(1):83-8
- [50] Cheng YL, Yu AW, Tsang KY et al. Anticoagulation during haemodialysis using a citrate-enriched dialysate: a feasibility study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2011 Feb;26(2):641-6 (full text)
- [51] Barginear MF, Donahue L, Allen SL et al. Heparin-induced thrombocytopenia complicating hemodialysis. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2008 Jan;14(1):105-7
- [52] Hursting MJ, Murray PT Argatroban anticoagulation in renal dysfunction: a literature analysis. *Nephron. Clinical practice* 2008;109(2):c80-94
- [53] Tolwani AJ, Wille KM Anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Seminars in dialysis* 2009 Mar-Apr;22(2):141-5
- [54] Henny CP, ten Cate H, Surachno S et al. The effectiveness of a low molecular weight heparinoid in chronic intermittent haemodialysis. *Thrombosis and haemostasis* 1985 Aug 30;54(2):460-2
- [55] Borawski J, Zbroch E, Rydzewska-Rosolowska A et al. Sulodexide for hemodialysis anticoagulation in heparin-induced thrombocytopenia type II. *Journal of nephrology* 2007 May-Jun;20(3):370-2
- [56] Taliani MR, Agnelli G, Nenci GG et al. Dermatan sulphate in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *British journal of haematology* 1999 Jan;104(1):87-9

[57] Vitale C, Berutti S, Bagnis C et al. Dermatan sulfate: an alternative to unfractionated heparin for anticoagulation in hemodialysis patients. *Journal of nephrology* 2013 Jan-Feb;26(1):158-63 (full text)

[58] Solak Y, Demircioglu S, Polat I et al. Heparin-induced thrombocytopenia in a hemodialysis patient treated with fondaparinux: nephrologists between two fires. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis* 2013 Apr;17(2):320-3

[59] Ho G, Leblanc K, Selby R et al. Use of fondaparinux for circuit patency in hemodialysis patients. *American journal of kidney*

diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2013 Mar;61(3):525-6

[60] Mahieu E, Claes K, Jacquemin M et al. Anticoagulation with fondaparinux for hemodiafiltration in patients with heparin-induced thrombocytopenia: dose-finding study and safety evaluation. *Artificial organs* 2013 May;37(5):482-7

[61] Linkins LA, Dans AL, Moores LK et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 Feb;141(2 Suppl):e495S-530S