

# Als heparine bloedstollend wordt: HIT

K. Roord, A.M. Poot \*

Een COVID-19-infectie is geassocieerd met een verhoogd risico op trombose en longembolieën (1). Heparine wordt dan ook vaak gegeven aan deze patiëntenpopulatie. De onderstaande casus laat zien dat heparine zelf ook paradoxale thrombusvorming kan geven. Het tijdig herkennen van deze zeldzame bijwerking is van levensbelang.

## Casuïstiek

Een 72-jarige man werd met een ernstige respiratoire insufficiëntie door COVID-19-infectie op de intensive care opgenomen. Wegens toename van zijn respiratoire insufficiëntie werd een CT-thorax gemaakt die segmentale longembolieën toonden, waarop gestart werd met een heparineperfusor.

Zes uur na start van de heparine ontwikkelde de patiënt opvallende donkerpaarse huidverkleuring met blaren aan beide onderbenen (foto 1a,1b) en in mindere mate aan de linkerarm, welke zich later ontwikkelden tot harde necrotische huidlagen (foto 2a,2b). Een echo van de beenvaten toonde beiderzijds geen diepveneuze trombose en er waren geen aanwijzingen voor arteriële insufficiëntie. De dermatoloog werd in consult gevraagd en dacht bij dit beeld van retiforme (stervormige) purpura aan een vaso-occlusief proces. Na afname van huidbiopten werd de volgende differentiaaldiagnose opgesteld: heparinegeïnduceerde huidnecrose, DIS (diffuse intravasale stolling), septische embolieën, cholesterolembolieën, calcifylaxie en vasculitis. Er werd ook bloedonderzoek naar de aanwezigheid van anti-heparine-plaatjesfactor 4 (anti-HEP-PF4) ingezet. In afwachting van de uitslagen werd de heparine



alvast vervangen door het anticoagulans argatroban en later omgezet naar fondaparinux.

## Van differentiaaldiagnose naar diagnose

De huidbiopten (PA en IF, zie kader) lieten uitgebreide intravasale stolling zien met beginnende necrose van de epidermis en tevens subepidermaal oedeem met een



Foto 1a. Livide (donkerpaarse) huidverkleuring onderbenen beiderzijds.



Foto 1b. Livide (donkerpaarse) huidverkleuring onderbenen beiderzijds.

Argatroban is een anticoagulans (een geneesmiddel dat helpt voorkomen dat zich bloedstolsels in de bloedsomloop vormen). Het blokkeert de werking van trombine, een stof in het bloed die een belangrijke functie heeft bij de bloedstolling (2).

Fondaparinux is ook een anticoagulans. Het is gerelateerd aan laagmoleculaire heparines. Dit middel wordt gebruikt ter voorkoming en behandeling van trombo-embolische aandoeningen (3).

subepidermale blaas. Dit beeld past bij heparinegeïnduceerde huidnecrose, maar ook bij diffuse intravasale stolling en septische embolieën. De biopsies lieten verder geen aanwijzingen zien voor vasculitis, calcifylaxie of cholesterolembolieën. Er was, afgezien van de COVID-19-infectie, klinisch geen verdenking op een andere infectiebron en het verdere bloedonderzoek paste niet bij diffuse intravasale stolling (DIS), wat zowel DIS als septische embolieën minder waarschijnlijk maakte. Wel waren in het bloed anti-HEP-PF<sub>4</sub> antistoffen aantoonbaar en was er sprake van een duidelijke tijdsrelatie tussen het starten van de heparine en het ontstaan van de huidafwijkingen daarna. Hiermee werd de diagnose heparine-geïnduceerde huidnecrose gesteld, in het kader van een heparine geïnduceerde trombocytopenie met trombose-type II (HITT).

### Heparine en HITT

Heparine wordt profylactisch gebruikt bij alle vasculaire en percutane interventies en therapeutisch ingezet bij de behandeling van onder andere veneuze trombose en longembolie. Het wordt verkregen uit runderlongen of slijmvliezen van varkens en schapen. Gezuiverd heparine veroorzaakt bij de meeste mensen geen bijwerkingen (4). Maar de toediening van heparine brengt ook een bloedingsrisico met zich mee. Een zeldzame bijwerking is het optreden van een Heparin Induced Thrombocytopenia (and Trombosis) (HIT(T)) waarbij er een trombocytopenie kan

PA weefselonderzoek of histologie is microscopisch onderzoek van lichaamsweefsel door de patholoog.

IF (immunofluorescentie) is een techniek waarbij fluorescerende kleurstoffen worden gebruikt voor het kleuren van eiwitten of eiwitstructuren in een monster of op een weefsel. Doordat alleen een specifiek eiwit wordt aangekleurd, kan de aanwezigheid of plaats van dat eiwit worden onderzocht en heeft het een belangrijke rol in het diagnosticeren van auto-immuunziektes.

ontstaan. Dat wil zeggen dat de trombocyten (bloedplaatjes) verminderen en er een hoge kans op trombose en embolie bestaat. Dit is een ongewenste allergische reactie van het immuunsysteem en kan zeer ernstig verlopen (5). HIT(T) treedt meestal op bij gebruik van intraveneus toegediende standaard ongefractioneerde heparine (SH), maar kan ook optreden bij het gebruik van subcutaan toegediende laagmoleculair gewicht heparine (LMWH) (6). Bij ernstig zieke patiënten op de IC ontstaat frequent de verdenking op HIT(T) omdat zij veelvuldig gebruik maken van SH en LMWH en omdat trombocytopenie vaak voorkomt (6).

### Hoe ontstaat HITT

Het mechanisme gaat uit van een immuunrespons na toediening van heparine. Hierdoor worden de bloedplaatjes geactiveerd, die op hun beurt weer het stollingssysteem activeren. Dit leidt vervolgens tot een enorme 'stollingsstorm', waarbij de bloedplaatjes samenklonteren tot stolsels die de bloedbaan blokkeren (trombose); hierdoor vermindert het aantal bloedplaatjes in de bloedbaan. We kunnen twee typen onderscheiden (tabel 1).

#### Type I is een niet-immuungemedieerde trombocytopenie

Het verloop van deze aandoening heeft waarschijnlijk te maken met een directe activatie van de trombocyt door de heparine. Er is sprake van > 50% daling van de trombocyten tijdens heparinegebruik.

#### Type II betreft de immuungemedieerde vorm, waarbij er sprake is van > 30% daling van trombocyten plus trombotisch incident tijdens heparinegebruik

Bij HIT type II (HIT(T)) breekt het lichaam per ongeluk de eigen bloedplaatjes af. Er worden antilichamen gevormd tegen het neo-antigeencomplex tussen heparine en 'Platelet Factor' 4 (HEP/PF<sub>4</sub> = plaatjesfactor 4) op de membraan van de trombocyt wat uiteindelijk leidt, via een reeks van cel-reacties, tot plaatjesaggregatie, dus het samenklonteren van de bloedplaatjes. Aan het eind hiervan bindt het ontstane anti-HEP/PF<sub>4</sub> (antilichamen tegen heparine/plaatjes factor 4-complex) ook aan het heparan-sulfaat op de membraan van de endotheelcel. Hierdoor komt weefselfactor (tissue factor TF) vrij. En dit is een zeer krachtige factor binnen de stollingscascade waardoor de trombinevorming nog verder versterkt wordt. De mortaliteit van HIT(T) bedraagt 30%. (8) HIT(T) kan dus gecompliceerd worden door acute trombo-embolische complicaties (HITT) en in mindere mate bloedingscomplicaties.

### Klinische symptomatologie

Een groot deel van de patiënten heeft een asymptomatische daling van het aantal trombocyten. Maar ook arteriële

**Tabel 1. Kenmerken van HIT type I en HIT type II**

HIT type I	HIT type II
1 - 4 dagen na start heparine	5 - 10 dagen na start heparine
trombocytenaantal $100 \times 10^9 /l$	trombocytenaantal $30 - 55 \times 10^9 /l$ (in de literatuur is ook casuïstiek van hit type II met normale trombocyten, zoals in deze casus het geval was)
geen anti-HEP/PF <sub>4</sub> antilichamen	wel anti-HEP/PF <sub>4</sub> antilichamen
geen trombose	30% trombose
geen bloedingscomplicaties	zelden bloedingscomplicaties
heparine continueren	staken heparine

en veneuze trombo-embolieën komen voor, zoals een acuut hartinfarct of een ischemisch CVA en ischemie van de onderste extremiteiten.

Overige symptomen zijn huidafwijkingen op de plaats van de heparine-injecties, pijn in de benen, koorts, voorbijgaande geheugenstoornissen en acute systemische ontstekingsreacties.

Opvallend was dat bij de patiënt uit de casuïstiek geen trombopenie werd geconstateerd. Het opvallendste symptoom van HIT(T) is een trombocytopenie die bij meer dan 95% van de patiënten met een bewezen HIT(T) wordt waargenomen tijdens het beloop van de ziekte (7).

Het doormaken van een infectie, maar ook een postoperatieve fase, kan een trombocytopenie maskeren, omdat deze juist een verhoogd trombocytengehalte geven.

Er bestaat dus de kans dat bij de patiënt in de casuïstiek de SARS-CoV-2-infectie mogelijk de trombopenie heeft gemaskeerd (6-8).

### Laboratorium testen

Voor de diagnose HIT(T) vormt de kliniek nog steeds de gouden standaard en kunnen laboratoriumtesten de diagnose bevestigen (7).

De laboratoriumdiagnostiek van HIT(T) is gebaseerd op

het aantonen van de HIT-antistoffen. De HIT-antistoffen kunnen direct aangetoond worden in het serum van patiënten met ELISA-testen (anti-HEP/PF<sub>4</sub> ELISA), maar ook indirect met behulp van plaatjes aggregatietesten. Bij deze test wordt plaatjesloos plasma of serum van de patiënt in contact gebracht met plaatjesrijk plasma van een donor. Het plasma van de patiënt wordt pas gebruikt nadat alle heparine er uitgespoeld is. Wanneer daarna heparine (dezelfde soort die eerder aan de patiënt werd toegediend) aan het mengsel wordt toegevoegd, zal trombocytengregatie (samenklontering) optreden. De hoeveelheid kan worden gemeten met een trombocyten-aggregometer. De uitslag van de test is dan positief. De test is negatief wanneer er geen samenklontering optreedt zonder heparine (4).

### Behandeling

De belangrijkste stap in de behandeling van HIT(T) is het direct stoppen van alle heparinederivaten. De voorkeur gaat uit naar het gebruik van argatroban. Indien argatroban niet beschikbaar is, of als er sprake is van ernstig leverfalen, is de tweede keus voor de behandeling van HIT danaparoid. Derde keus in de behandeling van HIT(T) is fondaparinux, (maar dit middel is niet officieel geregis-



Foto 2a. Droge harde necrose in alle huidlagen.



Foto 2b. Full thickness-skinloss.



Foto 3a. Scherpe begrenzing tussen vitaal en necrotisch weefsel.



Foto 3b. Scherpe begrenzing tussen vitaal en necrotisch weefsel.

treerd voor deze indicatie). Een aantal 'case reports' heeft echter een goede respons aangetoond (8).

HIT(T) is zeldzaam en kan door alle vormen van heparine worden veroorzaakt. Iemand met een HIT(T) in de voorgeschiedenis mag geen heparine meer krijgen want dan doet deze reactie zich opnieuw voor en meestal sneller en heviger (5).

### Terug naar de casus

Het ontstaan van de necrose aan de onderbenen verloopt volgens een aantal principes. Vanwege de uitgebreide intravasculaire stolling zijn de bloedvaatjes naar de huid afgesloten en mede door het omringende oedeem ontstaat er een algeheel zuurstoftekort in de huid. De eerste signalen daarvan zijn de donkerpaarse verkleuringen op de onderbenen (foto 1a,1b). De huid kan zich vervolgens niet langer in stand houden en er ontstaan eerst blaren. Op de plek van de blaren droogt de epidermis in en ontstaat er vervolgens een huidnecrose die alle lagen van de huid heeft aangetast (full thickness-skin loss) (foto 2a,2b). Er is een scherpe begrenzing te zien tussen vitaal en necrotisch weefsel op het moment dat de necrose is ingedroogd. Dit maakt het voor de behandelaar ook direct inzichtelijk tot hoever het debridement kan worden uitgevoerd (foto 3a,3b).

Allereerst wordt gekeken hoe vast de necrose aanvoelt. Indien er fluctuaties onder de zwarte plaat bestaan, dien je een agressiever plan van aanpak te maken. Met fluctuaties wordt bedoeld dat wanneer men de necrotische plaat palpeert een weke massa voelbaar is onder de necrotische korst. Hierbij is het mogelijk dat er ook vocht of pus draineert langs de wondranden (foto 4). In dat geval wordt er sneller besloten tot een algehele necrotectomie van de necrotische plaat om infectiegevaar tegen te gaan. Droge necrose zonder infectieverschijnselen kan langere tijd in situ blijven en dient als een voorlopig biologisch verband. De verschillende opties voor het vlot sluiten van de defecten zijn met de patiënt besproken. Een mogelijkheid

voor een snellere sluiting was het chirurgisch verwijderen van de necrose tijdens een operatieve ingreep en het bedekken met een split skin graft (SSG). Hierbij wordt er een dun laagje huid van (meestal) het bovenbeen genomen en getransplanteerd naar de plek van de wond. Echter wordt er vanuit ons wondexpertisecentrum (WEC) besloten de wonden conservatief te behandelen, gezien de nog matige algehele gezondheidstoestand van de patiënt.

De consequentie daarvan is dat het herstelproces via de natuurlijke genezing langer duurt. Bovendien geniet het revalidatieproces van de patiënt voorrang boven chirurgische interventies waarvan de uitkomsten in een reeds verzwakt lichaam niet te overzien zijn.

Voordat de patiënt met ontslag naar het revalidatiecentrum vertrekt, wordt er op de wondpoli van het WEC zoveel mogelijk (losse) necrose verwijderd door middel van scherp debridement (foto 5).

We schrijven het behandelplan op een overdrachtsformulier; op de open plekken van de verwijderde necrose maken we langs de randen gebruik van povidonjodium viscosesagen. Dit ter preventie van infectie (foto 6).

Op de gebieden waar de necrose het meest of volledig verwijderd is, wordt een alginogel ingezet. Hiermee wordt een vochtig wondklimaat gecreëerd, hetgeen de wondgenezing ten goede komt.

Tevens volgt in het behandelplan voor de wondverpleegkundige van het revalidatiecentrum de duidelijke instructie op welk moment de necrose moet worden verwijderd. Dat wil zeggen dat alle losse necrotische wondranden weggeknipt of -gesneden dienen te worden zodat re-epithelialisatie vanuit de wondranden op gang kan komen. Dit proces gebeurt onder supervisie van de revalidatiearts van de afdeling. De patiënt volgt in het revalidatiecentrum een uitgebreid re-activeringsprogramma waarin activiteit en rust goed op elkaar zijn afgestemd. Tevens is er aandacht voor voeding om de wondgenezing te ondersteunen.

Na opname en ontslag uit het revalidatiecentrum wordt de (wond)zorg voortgezet door het wondzorgteam van de



Foto 4. Necrose palperen om pus op te sporen onder de necrotische plaat.



Foto 7. A-vitale tibialis-anteriorpees.



Foto 5. Scherp debridement t.b.v. de meest (losse) necrose.



Foto 8. Pees 'begraven' onder debris op wondbed.



Foto 6. Inadine gazen op de open delen t.b.v. infectiepreventie.



Foto 9. Granulatiefase gehele wondbed.

thuiszorg, welke de regie krijgt over het behandelplan. Enkele maanden nadien is er een wondconsult vanuit het WEC gepland in de thuissituatie. De meest wonden zijn inmiddels grotendeels genezen. De wond pre-tibiaal rechterzijde laat echter een wond zien met zicht op een stuk tibialis-anterieurpees. De buitenzijde van deze pees oogt niet langer vitaal (foto 7). De functie van het been is ongestoord. De pees ligt enigszins ‘begraven’ onder een laag debris waardoor deze niet direct wordt opgemerkt (foto 8). De wondbehandeling bestaat uit een niet-verklevend acetaatgaas. Er volgt een resectie van de buitenste avitale peesweefsels en de wondbehandeling wordt aangepast naar een hydrogel. Dit om het blootliggende peesoppervlak niet te laten uitdrogen. Wekelijks vindt er een scherp debridement plaats in de thuissituatie en om de paar weken wordt de voortgang geëvalueerd op de wondpoli van het WEC. Granulatie neemt de overhand en het gehele wondbed raakt overgroeid (foto 9,10). Echter, waar het genezingsproces in eerste instantie bijna volledig tot re-epithelialisatie is gekomen ontstaan er gaandeweg ook weer nieuwe defecten in het reeds genezen wondbed. In de laatste fase van de wondgenezing veranderen de fibroblasten in myofibroblasten, die de wondranden samentrekken en daarmee zorgen voor de wondcontractie: het oppervlak wordt kleiner. Dit proces van re-epithelialisatie stopt wanneer in het centrum van de wond de epitheelcellen elkaar raken. In deze tijd is het jonge epitheel nog erg kwetsbaar en kan snel blaarvorming geven bij mechanische belasting en/of druk/wrijving. Zeker na diepe wonden die dieper gaan dan de huid en die tot in de subcutis lopen, treedt vaak verkleefing op met de onderlaag. Maar meer aan de oppervlakte van het litteken, in de buurt van het epitheel, kunnen ook problemen ontstaan. Zeker na verloop van tijd kunnen blaren ontstaan omdat het epitheel nog niet stevig vast zit aan de dermis. Dat komt omdat de lijmlaag, het basaalmembraan, nog niet sterk is (11,12). Bij de patiënt in deze casus zag men dit terug aan nieuwe defecten met daaroverheen wat crusta, ingedroogd exsudaat met daaronder opgehoogd debris dat op zijn beurt een zekere inflammatie genereert en vervolgens leidt tot hypergranulatie (foto 11). De littekens waren in zijn geheel wat onrustig en vertoonden een verheven wondrand (foto 12). Het aanstippen van het hypergranulatieweefsel met zilvernitraat had maar tijdelijk effect aangezien er steeds weer nieuwe plekken ontstonden. Er werd besloten een zalftherapie met corticosteroïden uit klasse 3 te starten waarna het algehele wondbeeld rustiger werd. Ook de hypergranulatie slonk tot huidniveau zodat uiteindelijk alle wonden zonder verdere problemen en functieverlies zijn gesloten (foto 13a,13b)

### Samenvatting

De diagnose HIT(T)-syndroom wordt gesteld aan de hand van het klinisch beeld, het optreden van para-



Foto 10. Granulatiefase gehele wondbed.



Foto 11. Hypergranulerende defecten in het litteken.



Foto 12. Actief litteken mediale zijde linkerbeen.

doxale trombo-embolieën en (of) bloedingen tijdens adequate heparinetoediening. Kenmerkend is het dalend aantal trombocyten.

Aan alle patiënten met een HIT(T)-syndroom moet dus in het verleden heparine toegediend zijn, waardoor sensibilisatie is opgetreden. Bij de eerste spontane gift ontstaat dan spontane aggregatie.



Foto 13a. Genezen wonden.



Foto 13b. Genezen wond.

- De belangrijkste therapeutische maatregel is het staken van de toediening van heparine en het intraveneus toedienen van trombocytenaggregatiemmers, zoals dextranen
- Wondgenezing is met een conservatief beleid tot volledige sluiting gekomen.
- HIT(T) is gelukkig zeldzaam en kan door alle vormen van heparine worden veroorzaakt. Iemand met een HIT(T) in de voorgeschiedenis mag geen heparine meer krijgen want dan doet deze reactie zich opnieuw voor en meestal heviger en sneller.

## Literatuur

1. Klok FA, Kruij MJHA, Meer NJM, et al. **Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19.** Thrombosis Research, 191, 145-147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
2. Farmacotherapeutisch Kompas. **Argatroban.** <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/argatroban>
3. Farmacotherapeutisch Kompas. **Fondaparinux.** <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/f/fondaparinux>
4. Lamme SJ, de Rooij PD, Huijgens PC, et al. **Het HITT-syndroom: Door heparine geïnduceerde trombocytopenie en trombose, als oorzaak van paradoxaal optredende tromboembolieën.** Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde, 138(4), 189-93. <https://www.ntvg.nl/artikelen/het-hitt-syndroom-door-heparine-ge%C3%AFnduceerde-trombocytopenie-en-trombose-als-oorzaak-van/volledig>
5. Website Trombosedienst Leiden. **Heparine** <https://trombosedienst-leiden.nl/trombose-3/trombose/antistolling/heparine/>
6. **Vademecum hematologie ErasmusMC. Complicaties tijdens antistolling / correctie hemostase 2021** <https://www.vademecumhematologie.nl/artikelen/hemostase-en-trombose/complicaties-en-bloedingen-tijdens-antistolling/>
7. Wester JPJ, Sturk A, Haas FJLM, et al. **Klinische aspecten van heparine-geïnduceerde trombocytopenie.** Ned Tijdschr Klin Chem, 2000; 25: 306-10 <https://www.nvkc.nl/sites/default/files/NTKC/2000/nr%205/p306/2000-5-p306.pdf>
8. Schols SEM, Eikenboom HCJ. **Hoe behandel ik heparine-geïnduceerde trombocytopenie?** NTVH, 2017;14:198-206. <https://www.aries.nl/wp-content/uploads/2018/08/198-206-1.pdf>
9. Tibayan FA, Leung LL, Burdon TA, et al. **Heparin-induced thrombosis without thrombocytopenia.** The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2010 139(2), e6-e7. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.07.006>
10. Busche MN, Peters T, Knobloch K, et al. **Heparin-induced thrombocytopenia in a nonthrombocytopenic patient with toxic epidermal necrolysis causing fatal outcome: is hit still a hit?** Journal of Burn Care & Research, 2009 30(4), 747-51. <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e3181ac05bf>
11. Zuilen, van P. **De weg naar het litteken. Wondgenezing in perspectief. 'Je gaat het pas zien als je het door heb'.** WCS Nieuws 2020 36 (1)
12. WCS. **Algemene wondbehandeling** in: Wondenboek. 2020 <https://wcsvondenboek.nl/book>

\* K. Roord, wondverpleegkundige, Wond Expertise Centrum, Medisch Spectrum Twente (MST), Enschede

Dr. A.M. Poot, dermatoloog, MST, Enschede