

Гепарининдуцированная Тромбоцитопения, тип II. Экономические аспекты.

Ассоль Сергеевна Андреева, к.х.н., научный консультант
Instrumentation laboratory



**Instrumentation
Laboratory**

ЧТО СОБОЙ ПРЕДСТАВЛЯЕТ ГИТ ТИП II?

- Парадоксальная иммунная реакция организма в ответ на введение гепарина
- Приводит к противоположному результату – увеличению риска тромбоза



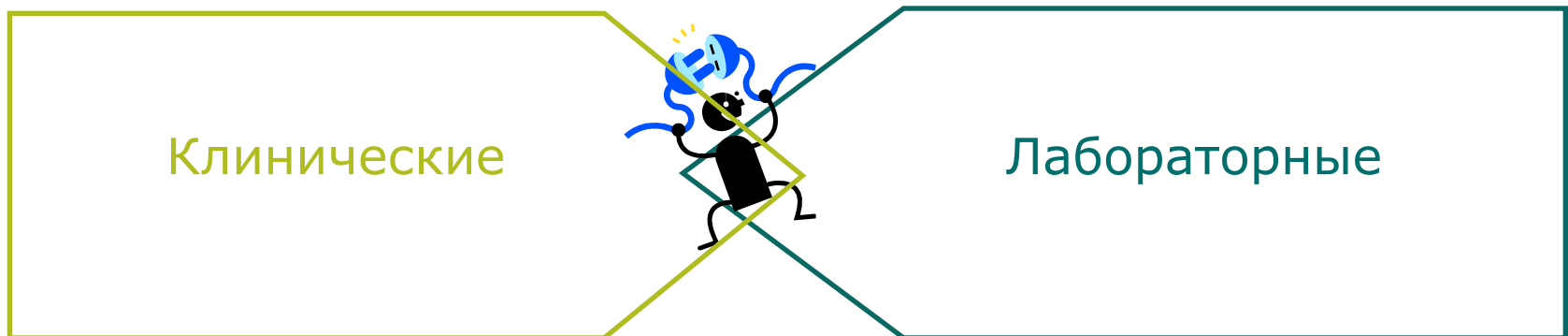
ЧТО ТАКОЕ ГИТ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ?

Клинико-лабораторный
диагноз



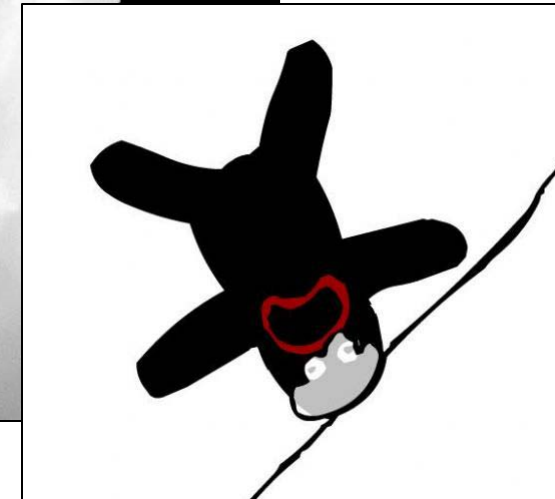
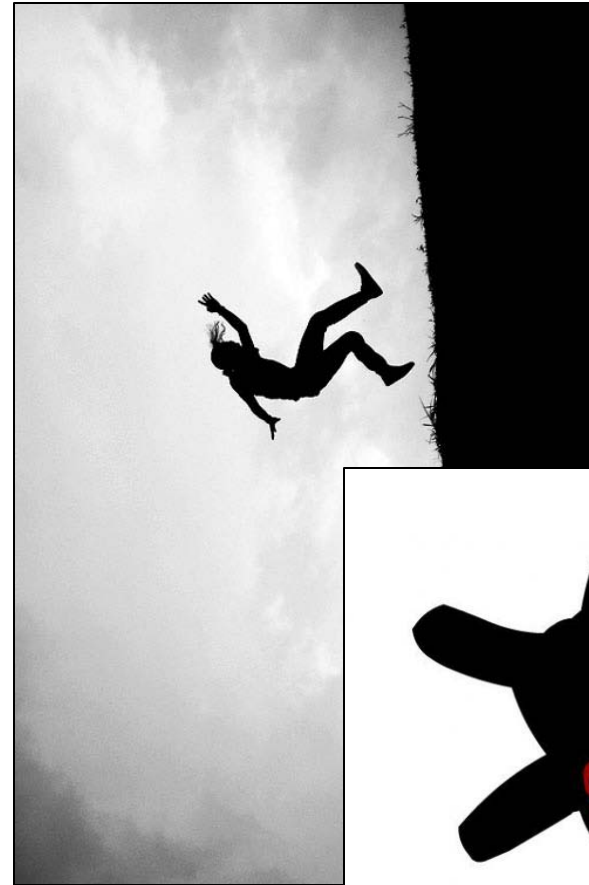
ЧТО ТАКОЕ КЛИНИКО- ЛАБОРАТОРНЫЙ ДИАГНОЗ?

Диагноз, который может быть поставлен на основании 2 типов критериев



Клинические симптомы ГИТ тип II

- Падение количества тромбоцитов $> 50\%$ от исходного уровня
- Тромбоэмболические осложнения
- Некрозы кожи
- Анафилактические реакции



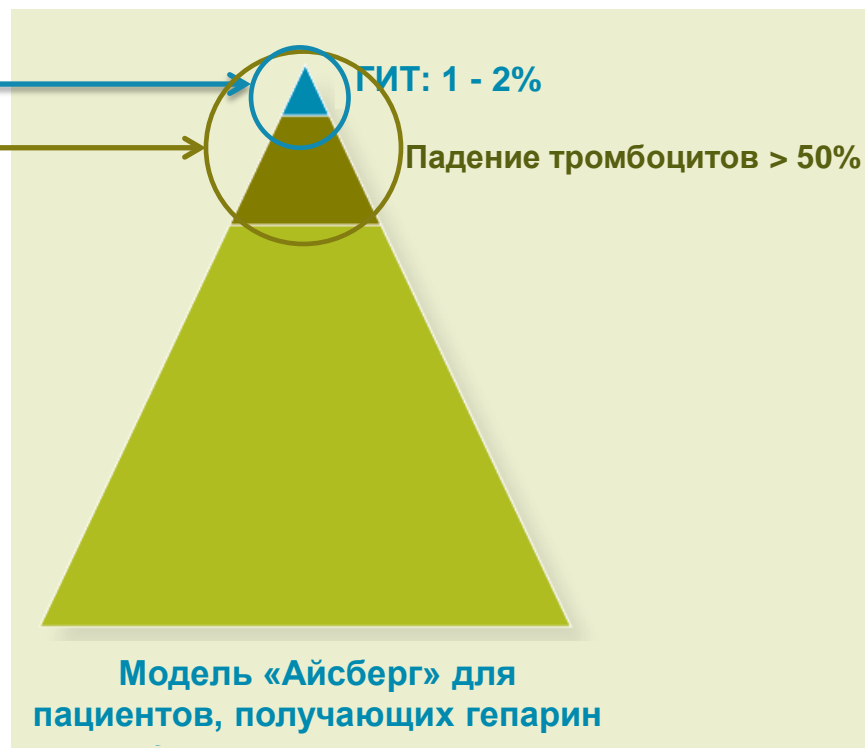
Лабораторные критерии ГИТ

Функциональные тесты на ГИТ

Антигенные тесты на ГИТ

- Высокая ОПЗ (отрицательная прогностическая значимость)
 - Низкая специфичность

Исключение диагноза



Диагностика ГИТ тип II с помощью антигенных лабораторных тестов на антитела к комплексу ФТ4 - гепарин аналогична диагностике ТГВ/ТЭЛА с помощью D-димера – работает на **ИСКЛЮЧЕНИЕ** диагноза.



Критерий 4 Т

Вероятность ГИТ баллы: 6-8 = Высокая 4-5 = Средняя 0-3 = Низкая	Баллы (0, 1, 2 для каждой из категорий: максимально возможное кол-во баллов = 8)		
	2	1	0
Тромбоцитопения	>50% падение или падение уровня тромбоцитов на $20-100 \times 10^9/L$	30-50% или падение уровня тромбоцитов на $10-19 \times 10^9/L$	Падение <30% или или падение уровня тромбоцитов на $<10 \times 10^9/L$
«Тайминг» падения числа тромбоцитов	Очевидное начало между 5 и 10 днем; или менее, чем за 1 день (если пациент подвергался гепаринотерапии в течение последних 100 дней)	Начало тромбоцитопении после 10 дня	Падение числа тромбоцитов слишком рано (если не было недавно терапии гепарином)
Тромбозы или др. последствия (н. п. повреждения кожи)	Новые тромбозы, некрозы кожи; острая системная реакция после приема дозы гепарина	Прогрессирующие или рекуррентные тромбозы, эритемы на коже; тромбозы еще не доказаны	Нет
Других причин для тромбоцитопении неТ	Нет других причин падения тромбоцитов	Возможны и другие причины падения тромбоцитов	Определенно существуют и другие объективные причины



Клинический случай

Guido Finazzi, Division of Hematology Ospedali Riuniti, Bergamo

26 апреля

64 летняя женщина доставлена в реанимацию с жаром, сильной одышкой, ТГВ левой ноги и лабораторными показателями ДВС (ПВ МНО 2.2, АЧТВ 1.5, фибриноген 60 мг/дл, падение тромбоцитов до 44.000/mmс.

КТ грудной клетки выявила:

“Массивная билатеральная ТЭЛА с обструкцией правой и левой легочных артерий. Признаки правостороннего артерио-вентрикулярного напряжения. Не подтверждается перикардальный или плевральный выпот или пневмония”.

20 апреля

Пациентка была госпитализирована с подозрением на кишечный дивертикулит. Терапия: антибиотики и профилактические дозы НМГ.

Высокая (8 - 6)

Средняя (5 - 4)

Низкая (3 - 0)



Существующие подходы

Лечение

1. Подозрение на ГИТ
2. Терапия гепарином приостановлена
3. Начало приема альтернативных антикоагулянтов

Тестирование

Отсутствие тестирования

или

ELISA тест

или

Пересылка анализа

Итог

Необоснованное использование ОАК: риск и повышенная стоимость

Высокая стоимость и низкая эффективность

Отсрочка диагностики: нет своевременного обратного переключения на гепарин для ГИТ-отрицательных пациентов



ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ ГИТ

- Менеджмент
- Затраты на ГИТ: Европа
- Затраты на ГИТ: США
- Модель тестирования по требованию
- Быстрая детекция антител к ГИТ





Менеджмент

- Врачам необходимо знать, что потенциально все пациенты, получающие любые виды гепарина, в любых дозах и режимах, являются «подозреваемыми» на ГИТ.
- Лабораторные тесты помогают принять решение о продолжении терапии гепарином или замене ее на терапию альтернативными ОАК.
- В некоторых случаях ставится диагноз ГИТ без лабораторного подтверждения, что ведет к необоснованным и потенциально опасным для пациента изменениям в терапии.
- Прием альтернативных ОАК осложнен:
 - Отсутствием инструментов мониторингования (в т.ч. отсутствие антидота)
 - Повышенным риском кровотечений
 - Проблемами перехода на варфарин (ингибиторы фактора II влияют на ПВ)
 - Высокой стоимостью лечения
 - Увеличением времени пребывания в ЛПУ¹⁻³

1. Nanwa N, Mittmann N, Knowles S, Bucci C, Selby R, Shear N, Walker SE, Geerts W. The direct medical costs associated with suspected heparin-induced thrombocytopenia. *Pharmacoeconomics*. 2011 Jun 1;29(6):511-20.
2. Wilke T, Tesch S, Scholtz A, Kohlmann, and Greinacher A. The costs of heparin-induced thrombocytopenia: a patient-based cost of illness analysis. *J Thromb Haemost*, 2009; 7; 766-773
3. Smyth MA, *et al.*, The financial impact of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *CHEST*, 2008.



Фармакоэкономика ГИТ: недавние публикации

Мультицентровое исследование ГИТ у пациентов, страдающих острым ишемическим инфарктом.

Kawano H et al.

1 Br J Haematol. 2011;154(3):378-386

Смертность в больницах от ГИТ для пациентов, которым не были назначены анализы и альтернативное лечение составляет 66.7%

Клинические характеристики и лабораторное тестирование пациентов с подозрением на ГИТ: исследование практики 11 университетских госпиталей во Франции.

2 GENT-HIT study group.

Thromb Res. 2010 Jun;125(6):e294-9

33% пациентов были переведены на альтернативную терапию ОАК без подтверждения диагноза ГИТ.



Фармакоэкономика ГИТ: недавние публикации

Актуальная медицинская стоимость, ассоциированная с предполагаемой ГИТ.

Pharmacoeconomics. 2011; 29 (6): 511-520

3

29% пациентов с подозрением на ГИТ проходят лечение альтернативными ОАК с повышенным риском кровотечения.

ГИТ-отрицательные пациенты получали ненужную терапию в течение 5 дней.

Стратегии для эффективного по стоимости анализа на ГИТ.

Patrick AR et al.

Pharmacoeconomics. 2007; 25 (11): 949-961

4

Ни одна стратегия (из четырех) не является эффективной на 100% для всех тестируемых пациентов.

Степень эффективности зависит от конкретного пациента.



Фармакоэкономика ГИТ: недавние публикации

5

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ): клинические и экономические аспекты.

Baroletti S et al

Thromb Haemost 2008; 100: 1130-1135

349 пациентов с диагностированной при помощи ИФА ГИТ со средней стоимостью пребывания в госпитале на пациента >100 000\$

Потенциальная экономия от исключения ложно-положительных результатов ИФА анализа (33%) составляет около 725 000\$.

6

Случаи ГИТ и экономические аспекты ГИТ у пациентов, получающих профилактическое лечение против ВТЭ.

Creekmore FM et al.

Pharmacotherapy. 2006 Oct;26(10):1438-45.

Стоимость лечения пациентов, пострадавших от ГИТ в результате приема гепарина, в 5 раз больше, чем стоимость лечения пациента без ГИТ.



Затраты на лечение ГИТ: Европа

Исследование

- **Место:** Университетский госпиталь, Грайфсвальд, Германия
- **Пациенты:** 130 ГИТ-подозреваемых (*4T критерий ≥ 4 и положительные результаты функциональных исследований*)

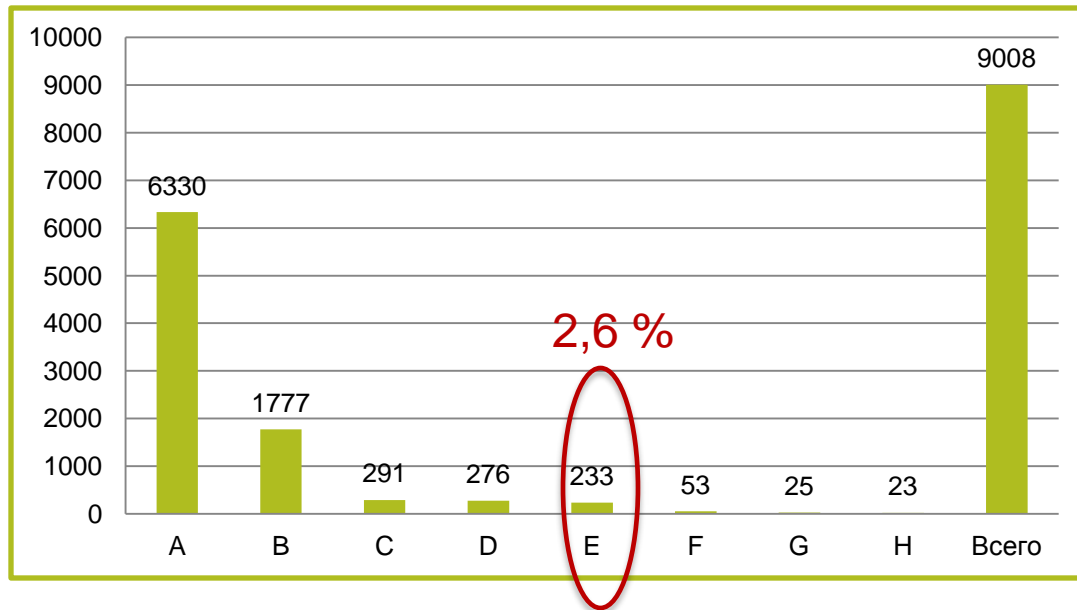
Результаты:

- **Средняя добавочная стоимость на пациента:** €9,008 (13,159 USD, около 460 000 р.)
 - 70.3% из-за пролонгированного времени лечения
 - 19.7% из-за терапии альтернативными АК
- **Средняя стоимость пациента из-за пролонгированного лечения:**
 - ГИТ с тромбозом: €11,804 (17,243 USD, около 600 000р.)
 - ГИТ без тромбоза: €5,936 (8,671 USD, около 300 000р.)



Wilke T, Tesch S, Scholtz A, Kohlmann, and Greinacher A. The costs of heparin-induced thrombocytopenia: a patient-based cost of illness analysis. *J Thromb Haemost*, 2009; 7; 766-773

Затраты на лечение ГИТ: США



A	Пребывание в госпитале
B	Альтернативные АК
C	Диагностические процедуры
D	Трансфузии
E	Лабораторные исследования
F	Реваскуляризация сосудов
G	Физиотерапия
H	Консультации

Вклад в общую стоимость терапии ГИТ. Исследование.

*Baroletti S, Piovella C, Fanikos J, Labreche M, Lin J, Goldhaber SZ. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Clinical and economic outcomes. **Thromb Haemost** 2008; 100: 1130-1135*



Знаете ли вы....?

- Упреждающее переключение терапии вызывает перерасход средств больницы в **\$800 – \$2710 USD (28 000 – 95 000р.) в день** для подозреваемых на ГИТ пациентов.
- Проводя исследования с помощью **HemosIL HIT-Ab (PF4-H) теста** для быстрого тестирования, можно избежать 2-5 дней ненужного использования альтернативных антикоагулянтов, с **потенциальным сохранением \$1600 - \$13,550 USD (56 000 – 470 000р.) на один случай.**
- Стоимость **одного теста для исключения** присутствия ГИТ антител **меньше, чем стоимость 24-часового курса терапии** альтернативными антикоагулянтами.
- Затраты на диагностику (в основном тест на антитела к PF4-H) **составляют менее 3% от общей стоимости** лечения пациента с ГИТ.



Подсчитать баллы по системе «4Т критерий»

>3, средняя и высокая
клиническая вероятность

≤3 низкая, клиническая
вероятность

Тестирование на IgG PF4-H

10%



90%



Требуется пересмотр первичной клинической
оценки симптомов, чтобы определить опасно
ли дальнейшее применение гепарина

Функциональный тест

+

-

Высокая клиническая
вероятность

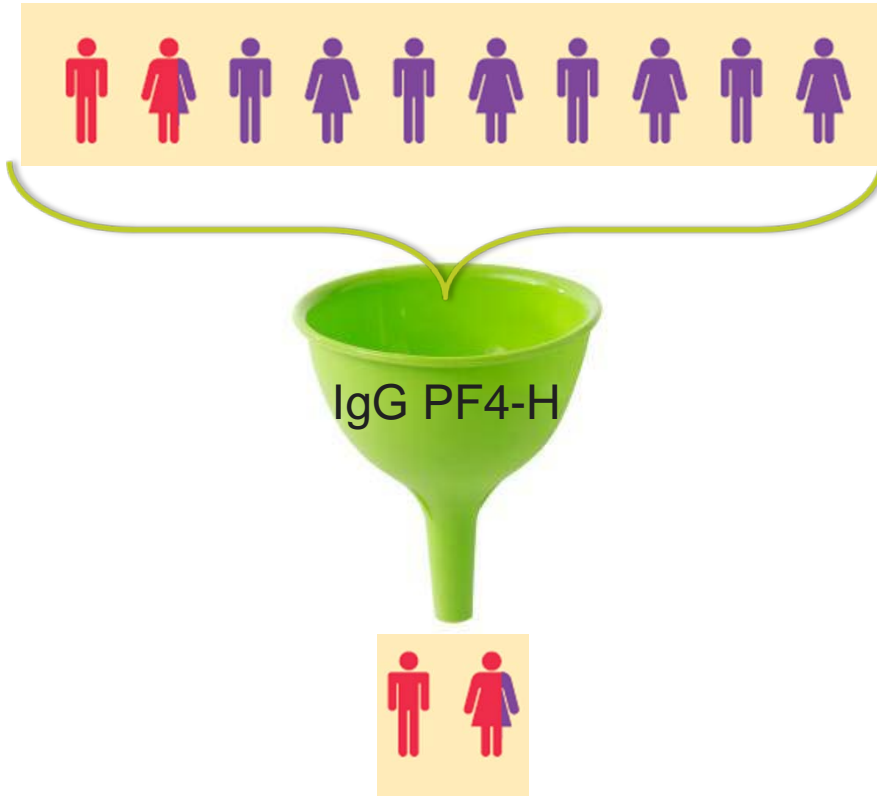
Средняя клиническая
вероятность

ГИТ

ГИТ не подтверждена

НЕ ГИТ

Быстрая детекция антител к ГИТ



Примерно 90% пациентов с подозрением на ГИТ не имеют антител к комплексу PF4-H и вряд ли у них разовьется ГИТ.

Быстрое обнаружение антител к комплексу PF4-H может предотвратить ненужные изменения в антикоагулянтной терапии при подозрении на ГИТ, что приведет к оптимизации терапевтических решений.

4. Greinacher A, Juhl D, Strobel U, Wessel A, Lubenow N, Selleng K, Eichler P and Warkentin TE. Heparin-Induced Thrombocytopenia: a prospective study on the incidence, platelet-activating capacity and clinical significance of antiplatelet factor 4/heparin antibodies of the IgG, IgM, and IgA classes. *J Thromb Haemost* ,2007; 5: 1666–1673



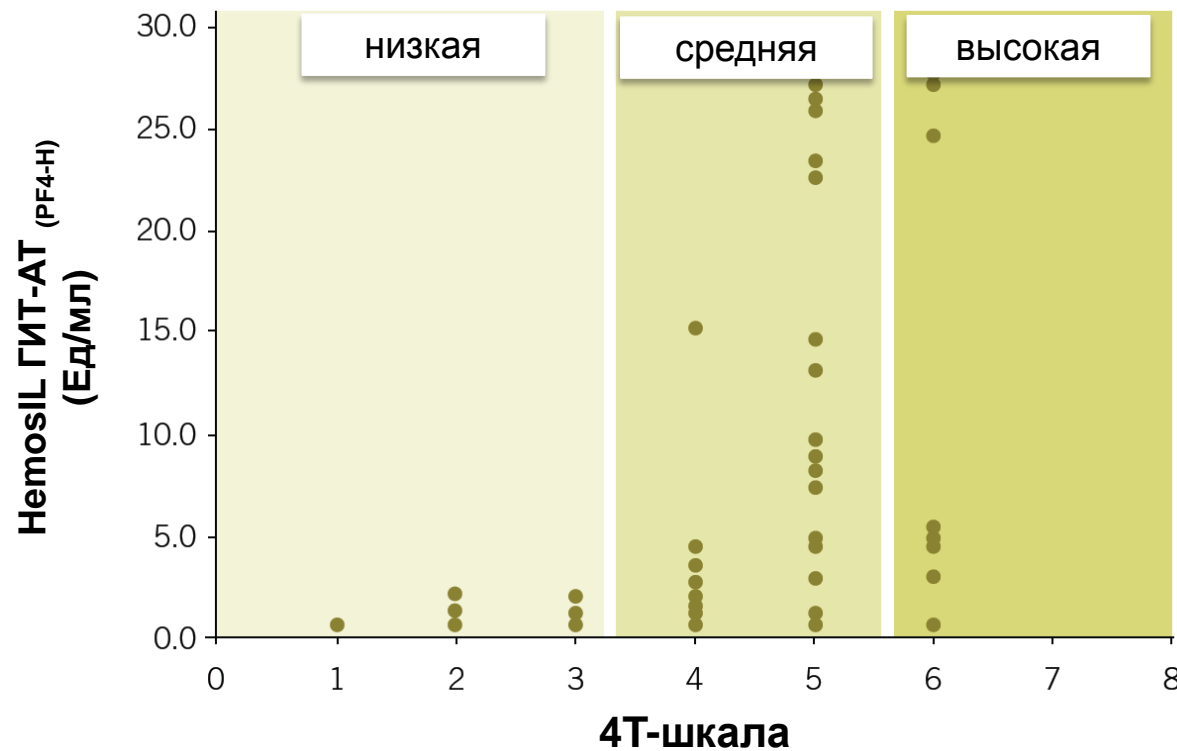
КАК ИНТЕРПРЕТИРОВАТЬ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕСТА НА ГИТ?

- Клиническая оценка vs. результаты лабораторного тестирования
- ГИТ-Антитела (ACL TOP) и ГИТ-Антитела (общий пул и IgG) (ACL AcuStar)



Клиническая оценка vs. результаты лабораторного тестирования

Сочетание результатов по 4Т-шкале и лабораторному тестированию предполагает эффективный мониторинг ГИТ.



Решение *Instrumentation laboratory* для ГИТ



HemoSIL HIT-Ab (PF4-H)

- иммунотурбидиметрия
- жидкий, готов к использованию
- результат за 14 минут
- пороговое значение 1 Ед/мл
- от 1 до 4 образцов/неделя



HemoSIL AcuStar HIT-IgG (PF4-H) HemoSIL AcuStar HIT-Ab (PF4-H)

- хемилюминисценция
- картриджи
- срок годности 6 недель на борту
- дифференциация по изотипам
- от 1 образца/2 недели



Что выбрать? Латекс или хемилюминесценцию?



HemosIL HIT-Ab (PF4-H)

- для большинства лабораторий для быстрого исключения диагноза ГИТ на основном коагулометре ACL TOP



HemosIL AcuStar HIT-IgG (PF4-H) HemosIL AcuStar HIT-Ab (PF4-H)

- для специализированных центров
- лабораторий, которые в настоящий момент используют ИФА или другие ручные методики для диагностики ГИТ



ЛЕЧЕНИЕ ГИТ

- Установленные рекомендации
- Опции терапии



Установленные рекомендации

- Для пациентов с сильно выраженным подозрением ГИТ рекомендуется (от Американского Колледжа Терапевтов):
 - Приостановление терапии нефракционированным (НФГ) или низкомолекулярным (НМГ) гепарином.
 - Прекращение терапии антагонистами витамина К (АВК).
 - Переходе на альтернативную (не гепариновую) терапию.

Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM; American College of Chest Physicians. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *CHEST*. 2008 Jun;133(6 Suppl): 340S–380S.



Альтернативная терапия при ГИТ

Определение типа терапии, опираясь на руководящие принципы и рекомендации, установленные учреждениями и / или регулирующими органами, должны проводиться по следующей схеме:

- Выбор типа альтернативного антикоагулянта
- Определение дозы
- Определение продолжительности лечения
- Мониторинг терапии

Антикоагулянт	Активность	Терапевтический диапазон	АССР рекомендации
Лепирудин	ПИТ	АЧТВ 1,5 – 2,5	1 С
Аргатрабан	ПИТ	АЧТВ 1,5 – 3,0	1 С
Бивалирудин	ПИТ	АЧТВ 1,5 – 2,5	2 С
Данапароид	П Анти Ха	0.5-0.8 Ед/мл	1 В
Фондапаринукс	Н Анти Ха	Не установлен для ГИТ	2 С
Дерматан сульфат	НИТ	АЧТВ 1,5 – 2,0	-

Adapted from: Arepally GM and Ortel TL, N Engl J Med. 2006



Реанимация – итог.

26 апреля, 2010, 23.00

Основываясь на балльной системе оценки клинической вероятности ГИТ и положительном тесте на антитела к PF4-H, низкомолекулярный гепарин был отменен и назначен альтернативный антикоагулянтный препарат.

27 апреля, 2010

PF4-H тест был строго положительный и альтернативная антикоагулянтная терапия была продолжена

2 Мая, 2010

Тромбоциты $>100.000/mm^3$; ПВ/АЧТВ/фибриноген в норме;
Начат варфарин и пациентка выписана из реанимации

Adapted from: Arepally GM and Ortel TL, N Engl J Med. 2006



HemosIL ГИТ - Компетентность

- Брошюра, Монография, Постер
- 2 вебинара (проф. Грейнакер, 2011 и С.Дэвидсон, 2013)
- Публикации:

Проведение нового, быстрого и автоматизированного иммунотеста для детекции антител к комплексу ТФ4/Геп.

Simon J Davidson ¹, Thomas L. Ortel ², Larry J. Smith ³

¹ Royal Brompton Hospital, London, UK, ² Duke University, Durham, USA, ³ Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Manhattan, USA
Blood Coagulation & Fibrinolysis: June 2011 - Volume 22 - Issue 4 - p 340–344

Оценка новой панели тестов для детекции антител к комплексу ТФ4/Геп. у пациентов, подозреваемых на ГИТ.

Legnani C et al. Thromb Haem. 2010; 104: 402-409.



HemosIL ГИТ - Компетентность



NEW HEMOSIL[®] HIT-Ab (PF4-H)

HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA (HIT) ASSAY

FEATURES AND TECHNICAL DESCRIPTION

ACLTOP FAMILY

HEMOSIL[®] INNOVATION IN TESTS

Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT)

WHAT

HIT is a severe, adverse reaction to heparin, paradoxically resulting in venous and/or arterial thrombosis.

- HIT is one of the most prevalent immune-mediated drug-induced blood cell disorders.
- HIT is one of the most common causes of acute renal injury.
- Low efficacy. Loss to the other volume of patients receiving Heparin therapy.
- 1-2% of patients treated with Heparin develop HIT.

WHEN

Reasons for HIT at first clinical suspicion:

POINTS	1	2	3	4
Thrombocytopenia	High but stable platelet count	High but falling platelet count	Low but stable platelet count	HIT-like thrombocytopenia
Timing of platelet count fall or other reactions	Platelet count falls within 1-10 days of heparin initiation	Platelet count falls within 1-10 days of heparin initiation	Platelet count falls within 1-10 days of heparin initiation	Platelet count falls within 1-10 days of heparin initiation
Presence of other clinical signs and symptoms	None	None	None	None
Other causes for thrombocytopenia (not HIT related)	No other cause found	No other cause found	No other cause found	No other cause found

HOW

Combine the 4/5th tests with HIT-Ab laboratory testing for efficient HIT management. Used together, the 4/5th tests and HemosIL[®] HIT-Ab_(PF4-H) test results allow better predictability of HIT.

WHY

Excluding HIT can prevent unnecessary and costly changes to anticoagulant therapy in the majority of HIT-suspected cases.

On-demand model for HIT antibody (HIT-Ab) testing:

- Clinical Assessment (4/5th tests):** Intermediate or High Probability → **HIT-Ab Testing** → Positive HIT-Ab (100% of patients) → **HIT Likely** → Further testing and review of clinical parameters required to determine appropriate anticoagulant therapy.
- Clinical Assessment (4/5th tests):** Low Probability → **HIT Likely** → Critical clinical assessment to determine if continuation of heparin is warranted.

Save more than time with rapid detection of HIT antibodies.



HemosIL ГИТ - Компетентность

ILLUMINATIONS WEBINAR SERIES PRESENTS

Laboratory and Clinical Aspects of Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT) Diagnosis

As part of the new *ILLuminations Webinar Series*, Instrumentation Laboratory invites you to learn the essential components for successful implementation and management of a HIT testing program in your laboratory. Dr. Greinacher, a specialist in HIT, will present valuable insights into the clinical aspects and pathogenesis of HIT and propose a diagnostic model for optimizing therapeutic decisions.



Speaker: Andreas Greinacher, MD
Department Head and Professor,
Institute of Immunology and Transfusion Medicine
Head of the Thrombosis and Haemostasis Service
Medical School and University Hospital
Ernst Moritz Arndt University
Greifswald, Germany

Date: Thursday, October 7, 2010

Time: 14:00 – 15:00 Central Europe Time

Credit: Contact your local IL sales representative to determine if continuing education credit is offered in your country.

Register by **Monday, October 4, 2010**, at www.ilus.com/illuminations. Registrants will receive an email confirmation with instructions on how to join the live webinar. For questions and registration assistance, contact your local IL sales representative.

This webinar is free to attend.

©2010 Instrumentation Laboratory



HEMOSTASIS INNOVATION IS HERE. ▶

ILLUMINATIONS WEBINAR SERIES PRESENTS

Heparin-Induced Thrombocytopenia Diagnostics Optimized Laboratory Testing Saves More Than Time

As part of the *ILLuminations Webinar Series*, Instrumentation Laboratory invites you to attend a presentation on Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT) diagnostics. HIT expert Simon Davidson, FIBMS, CSci, MPhil, will present a focused analysis on available laboratory testing methods and discuss the impact of automated HIT testing on improved patient outcomes.



Speaker: Simon Davidson, FIBMS, CSci, MPhil
Clinical Scientist
Department of Haematology
Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust
London, England, UK

Date: Wednesday, 24 April 2013

Time: 14:00–15:00 CET

Credit: Contact your local IL sales representative for information on Continuing Education credit offered.

Register at www.ilus.com/illuminations

Please register by **Monday, 22 April 2013**. Registrants will receive an email confirmation with instructions on how to join the live webinar. For questions and registration assistance, contact your local IL sales representative.

This webinar is free to attend.

www.ilus.com

©2013 Instrumentation Laboratory. All rights reserved.



HEMOSTASIS INNOVATION IS HERE. ▶

ИННОВАЦИИ В ГЕМОСТАЗЕ ▶



*Наша страсть.
Ваши результаты.*

