

Smjernice hrvatskog društva za hematologiju i transfuzijsku medicinu u dijagnostičko-terapijskom postupku za trombocitopeniju izazvanu heparinom (HIT)

Bošnjak, Bojan; Čuljak-Aleksić, Marlena; Gojčeta, Koraljka; Golubić-Ćepulić, Branka; Debeljak, Željko; Dodig, Javorka; Kogler-Majerić, Višnja; Mesarić, Jasna; Peraica-Planinc, Ana; Prinčić, Meri; ...

Source / Izvornik: *Liječnički vjesnik*, 2012, 134, 253 - 258

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:239:006788>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository UHC Osijek - Repository University Hospital Centre Osijek](#)

**SMJERNICE HRVATSKOG DRUŠTVA
ZA HEMATOLOGIJU I TRANSFUZIJSKU MEDICINU
U DIJAGNOSTIČKO-TERAPIJSKOM POSTUPKU
ZA TROMBOCITOPENIJU IZAZVANU HEPARINOM (HIT)**

**CROATIAN SOCIETY FOR HAEMATOLOGY AND TRANSFUSION MEDICINE GUIDELINES
ON THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF HEPARIN INDUCED THROMBOCYTOPENIA (HIT)**

BOJANA BOŠNJAK, MARLENA ČULJAK-ALEKSIĆ, KORALJKA GOJČETA,
BRANKA GOLUBIĆ-ČEPULIĆ, ŽELJKO DEBELJAK, JAVORKA DODIG, VIŠNJA KOGLER-MAJERIĆ,
JASNA MESARIĆ, ANA PERAIĆ-PLANINC, MERI PRINČIĆ, BOJAN RODE, BOŠKO SKORIĆ,
VLADIMIR STANČIĆ, VIŠNJIKA SUVIĆ-KRIŽANIĆ, DEANA ŠTURM, MAJA TOMIČIĆ*

Deskriptori: Trombocitopenija – kemijski izazvana, dijagnoza, liječenje; Heparin – nuspojave, terapijska primjena; Anti-koagulansi – nuspojave, terapijska primjena; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Trombocitopenija izazvana heparinom (HIT) teška je nuspojava heparinske terapije. U posljednjih desetak godina ovaj kliničkopatološki sindrom u središtu je interesa primarno zbog teških tromboembolijskih komplikacija, koje mogu imati i smrtni ishod. Znatno poboljšanje u liječenju HIT-a, postignuto je primjenom direktnih inhibitora trombina u zamjenu za heparin, a laboratorijsko ispitivanje antiheparinskih protutijela znatno je unaprijedilo dijagnostiku HIT-a. Uvođenje smjernica za dijagnostičko-terapijski postupak za HIT ima znatan učinak na kvalitetu liječenja bolesnika. Godine 2008. u Republici Hrvatskoj (RH) pokrenut je niz aktivnosti u cilju uspostavljanja smjernica za HIT, temeljenih na britanskim preporukama za dijagnostiku i liječenje trombocitopenije izazvane heparinom iz 2006. godine. Tijekom 2008/09. godine uvedeni su novi testovi za antiheparinska protutijela, algoritam laboratorijskog ispitivanja i obrazac za kliničku procjenu HIT-a te izobrazba transfuziologa i kliničara. U siječnju 2010. godine na stručnom sastanku Hrvatskog društva za hematologiju i transfuzijsku medicinu (HDHTM), nakon evaluacije rezultata jednogodišnje primjene preporuka osnovana je radna skupina za donošenje smjernica HDHTM-a za HIT. Nakon usuglašavanja i javne rasprave smjernice su prihvaćene u svibnju 2011. godine.

Descriptors: Thrombocytopenia – chemically induced, diagnosis, therapy; Heparin – adverse effects, therapeutic use; Anti-coagulants – adverse effects, therapeutic use; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Heparin induced thrombocytopenia (HIT) is a serious complication of heparin administration. In the last decade, this clinical syndrome has come into the focus of interest, primarily because of the severe thromboembolic complications that may lead to lethal outcome. In addition, great improvements have been made in the treatment with direct thrombin inhibitors and in laboratory diagnosis of HIT. As guidelines for diagnostic and management of HIT upgrade the quality of patient treatment, activities for their development have been launched in the Republic of Croatia. Based on British Committee for Standards in Haematology (BCSH) recommendations on diagnostic and treatment of HIT from 2006, activities for the introduction of new assays for anti-heparin antibodies were launched in 2008 and 2009, including algorithm of laboratory testing for HIT, sheet for clinical assessment of HIT (4T score), and education of transfusionists and clinicians. Upon evaluation of the results collected during one-year period, the Croatian Society of Haematology and Transfusion Medicine nominated a task force for the development of guidelines for HIT in January 2010. Following wide-ranging discussion, the guidelines were adopted in May 2011.

Liječ Vjesn 2012;134:253–258

* Odjel za transfuzijsku medicinu, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek (mr. sc. Bojana Bošnjak, dr. med.), Bolnička transfuzijska jedinica, Magdalena – Klinika za kardiovaskularne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, Krapinske Toplice (mr. sc. Marlena Čuljak-Aleksić, dr. med.), Zavod za kliničku laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek (doc. dr. sc. Željko Debeljak, dipl. ing. med. biokem.), Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb (Koraljka Gojčeta, dipl. ing. med. biokem.; prim. mr. sc. Branka Golubić-Čepulić, dr. med.), Klinički zavod za transfuzijsku medicinu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb (Javorka Dodig, dr. med.), Hrvatsko društvo za anesteziologiju i intenzivno liječenje Hrvatskoga liječničkog zbora, Zagreb (prof. dr. sc. Višnja Kogler-Majerić, dr. med.), Transfuzijska jedinica pri Kliničkoj bolnici Merkur, Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Zagreb (doc. dr. sc. Jasna Mesarić, dr. med.), Odjel hematologije Interne klinike, Klinička bolnica Merkur, Zagreb (prof. dr. sc. Ana Planinc-Peraica, dr. med.),

Odjel za transfuzijsku medicinu, Opća bolnica Sisak, Sisak (Meri Prinčić, dr. med.), Zavod za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb (Bojan Rode, dr. med.), Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb (Boško Skorić, dr. med.), Odjel hematologije Interne klinike, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb (prof. dr. sc. Vladimir Stančić, dr. med.), Odjel za internu medicinu, Opća bolnica Sisak, Sisak (Višnja Suvic-Križanić, dr. med.), Služba za transfuziologiju i hemostazu, Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb (prim. dr. sc. Deana Šturm, dr. med.), Odjel za trombocitnu i leukocitnu dijagnostiku i hemostazu, Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Zagreb (prim. dr. sc. Maja Tomičić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. sc. M. Tomičić, Odjel za trombocitnu i leukocitnu dijagnostiku i hemostazu, Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Petrova 3, 10000 Zagreb, e-mail: maja.tomicic@htzm.hr
Primljeno 21. listopada 2011., prihvaćeno 26. listopada 2011.

Trombocitopenija izazvana heparinom (HIT) teška je komplikacija primjene heparina. Prema literaturnim podacima unatrag desetak godina znatna se pozornost posvećuje ovom kliničkom sindromu, primarno zbog teških tromboembolijskih komplikacija, koje mogu imati i smrtni ishod.

Postavljanje dijagnoze HIT-a je složeno, jer trombocitopenija u bolesnika koji prima heparin može imati brojne druge uzroke. Prije specifične laboratorijske dijagnostike, čiji je cilj dokazivanje protutijela usmjerenih na kompleks heparina i trombocitnog faktora 4 (H-PF4) potrebno je procijeniti vjerojatnost HIT-a s pomoću kliničko-laboratorijskih pretestnih pokazatelja (4T-zbroj).

Rezultati imunoloških testova za antiheparinska protutijela umnogome pridonose u odluci o nastavku antikoagulacijskog liječenja bolesnika s trombocitopenijom i/ili tromboembolijom.

Ako su dokazana anti-heparinska protutijela (HIT II) ili je 4T-zbroj >4, treba odmah prekinuti terapiju heparinom i nastaviti zamjenskim lijekom.

Znatno poboljšanje ishoda liječenja HIT-a II postignuto je ranom dijagnostikom i pravodobnom primjenom direktnih inhibitora trombina u zamjenu za heparin. Uvođenje smjernica za dijagnostičko-terapijski postupak za HIT ima velik učinak na kvalitetu liječenja ovih bolesnika.

Godine 2008. u Republici Hrvatskoj (RH) pokrenut je niz aktivnosti radi uspostavljanja smjernica za HIT, temeljenih na britanskim preporukama za dijagnostiku i liječenje trombocitopenije izazvane heparinom iz 2006. godine. Tijekom 2008/09. godine uvedeni su novi testovi za antiheparinska protutijela, algoritam laboratorijskog ispitivanja i obrazac za kliničku procjenu HIT-a te izobrazba transfuziologa i kliničara. U siječnju 2010. godine na stručnom sastanku Hrvatskog društva za hematologiju i transfuzijsku medicinu (HDHTM) osnovana je radna skupina za donošenje smjernica za HIT. Nakon usuglašavanja i javne rasprave smjernice su prihvaćene u svibnju 2011. godine.

Trombocitopenija izazvana heparinom (HIT)

Trombocitopenija izazvana heparinom (HIT, engl. *heparin-induced thrombocytopenia*) kliničkopatološki je sindrom, obilježen pojavom trombocitopenije i tromboembolijskih komplikacija, najčešće od 5. do 10. dana terapije heparinom.¹ HIT je važna neželjena reakcija (nuspojama) povezana s primjenom heparina.² Heparin je najčešće primjenjivani antikoagulantni lijek. Za razliku od krvarenja koje nastaje kao posljedica predoziranja antikoagulantnim lijekovima u nekih bolesnika nastaje suprotna komplikacija liječenja heparinom, tromboembolija.³ HIT može nastati tijekom liječenja nefrakcioniranim (engl. *unfractionated*, UFH) i niskomolekularnim heparinom (engl. *low-molecular weight heparin*, LMWH).⁴ Svi pacijenti koji primaju heparin, neovisno o dozi (profilaktička ili terapijska) i načinu primjene (sc, iv.) izloženi su stvaranju antiheparinskih protutijela.⁵ HIT se najčešće javlja u bolesnika liječenih u jedinicama intenzivnog liječenja, dijaliziranih bolesnika, kardiokirurških i ortopedskih bolesnika, u kojih se heparin najčešće i primjenjuje.⁶ Heparin se također rabi za ispiranje iv. katetera i na taj način može uzrokovati stvaranje anti-heparinskih protutijela u bolesnika koji ne primaju heparin sc. ili iv. putem. Široka primjena niskomolekularnoga heparina za profilaksu tromboze znatno je smanjila broj pacijenata s HIT-om.⁷ Prema kliničkolaboratorijskim osobinama razlikujemo dva oblika HIT-a: HIT tipa I i HIT tipa II.⁸ HIT I posljedica je neimunodne, direktne interakcije heparina s trombocitnom

površinom, koja uzrokuje aktivaciju trombocita. HIT II je imunosna (protutijelima) uzrokovana, za život opasna nuspojava heparinske terapije s tromboembolijskim komplikacijama.⁹

HIT I javlja se u oko 10% bolesnika u prvih nekoliko dana od početka primjene heparina. Trombocitopenija je blaga, pad broja trombocita manji je od 30% od početne vrijednosti. Broj trombocita najčešće iznosi 60–100×10⁹/L, a trombocitopenija prolazi za nekoliko dana i uz nastavak terapije heparinom. Nema tromboembolijskih komplikacija.¹⁰

HIT II javlja se u 0,1–5% bolesnika liječenih heparinom, češće u onih koji primaju UFH. Karakteristična je pojava HIT-a II od 5. do 10. dana terapije, ali se može javiti i ranije ako je bolesnik bio izložen heparinu unutar 100 dana (*rani oblik*).¹¹ Rijetko se HIT II može javiti i do 20 dana od početka terapije (*kasni oblik*).¹² U HIT-u II broj trombocita pada više od 50% od početne vrijednosti, varira od 20 do 100×10⁹/L. Pacijenti imaju visoki rizik od nastanka tromboembolijskih komplikacija, bilo venskih i/ili arterijskih. Najčešće se javljaju duboka venska tromboza i plućna embolija, ali i okluzija arterija na ekstremitetima, infarkt miokarda, inzult, nekroza i oštećenje organa.¹³

Patogeneza HIT-a II:

HIT II može se definirati kao prolazna autoimunosna trombocitopenija ovisna o lijeku – heparinu. Protutijela u HIT-u II usmjerena su na antigeni kompleks heparina i trombocitnog faktora 4 (engl. *platelet factor 4*, PF4). Najčešće su IgG-izotipa, a rjeđe IgM i IgA.

Nastali imuni kompleksi PF4-heparin-IgG aktiviraju trombocite i monocite putem FcγIIa-receptora, što rezultira otpuštanjem tkivnoga faktora, najjačega aktivatora zgrušavanja. Osim toga, molekule slične heparinu kao što je heparan sulfat također mogu reagirati s PF4. Nastali kompleksi bivaju prepoznati od protutijela, vežu se na endotelne stanice i aktiviraju koagulacijsku kaskadu te dovode do generacije trombina i na kraju do tromboze.^{14–15} IgM i IgA-protutijela nisu patogena, jer ne aktiviraju trombocite *in vivo*. Imunosni odgovor u HIT-u je polispecifičan pa protutijela mogu biti usmjerena i na druga neoepitopna vezna mjesta. U bolesnika s protutijelima prisutnim u cirkulaciji ponovna aplikacija heparina uzrokovat će nagli pad broja trombocita (u roku od nekoliko sati) na izrazito niske vrijednosti.^{6,7} HIT je prolazna pojava, jer se količina protutijela smanjuje na nemjerljive vrijednosti unutar nekoliko tjedana ili mjeseci nakon epizode HIT-a. Neka IgG-protutijela u testovima prepoznaju PF4-antigene i aktiviraju trombocite *in vitro* bez prisutnosti heparina, dok neka HIT-protutijela nisu patogena i ne moraju nužno uzrokovati klinički sindrom HIT. Pojava aktivacije trombocita neovisne o heparinu može objasniti rijetku pojavu trombocitopenije i tromboze u bolesnika nekoliko dana nakon prestanka heparinske terapije (odgođeni HIT).¹⁶

Dijagnoza HIT-a postavlja se temeljem kliničkih opažanja i dokazivanja specifičnih protutijela.¹⁷

4T-zbroj:

Klinički sistem bodovanja za procjenu vjerojatnosti HIT-a, 4T-zbroj prema Warkentinu, obuhvaća stupanj trombocitopenije; Thrombocytopenia (engl.), vremenski slijed pojave trombocitopenije; Timing (engl.), pojavu tromboze; Thrombosis (engl.) i izostanak ostalih uzroka trombocitopenije; Other (engl.). Svaki od navedenih simptoma donosi 0–2 boda. Ukupni zbroj bodova od 0 do 3 označava malenu

vjerojatnost za HIT II, 4–6 umjerenu, a 7–8 veliku vjerojatnost.¹ U bolesnika koju primaju heparin potrebno je pratiti broj trombocita, prije i tijekom terapije. Prema britanskim standardima za hematologiju iz 2006. godine broj trombocita treba odrediti na dan početka heparinske terapije u svih bolesnika. U bolesnika koji su primali heparin u posljednjih 100 dana broj trombocita treba odrediti na dan početka heparinske terapije i za 24 sata. U bolesnika koji primaju nefrakcionirani heparin broj trombocita treba određivati svakodnevno od 4. do 14. dana terapije, a u bolesnika koji primaju niskomolekularni heparin svaka 2 do 4 dana u navedenom razdoblju.¹⁸ U diferencijalnoj dijagnostici potrebno je isključiti ostale uzroke trombocitopenije: pseudotrombocitopeniju (artefakt), masivnu plućnu emboliju, DIK/sepsu, trombocitopeniju induciranu drugim lijekovima (inhibitori GP IIb/IIIa), autoimunost ili aloimunostu trombocitopeniju, poslijetransfuzijsku purpuru, dijabetičku ketoacidozu, antifosfolipidni sindrom s trombocitopenijom.¹⁹

Laboratorijska dijagnostika HIT-a II:

U laboratorijskom ispitivanju HIT-a II najčešće se primjenjuju testovi za antiheparinska protutijela usmjerena na kompleks heparina i trombocitnoga faktora 4 (H-PF4). Funkcijski testovi u kojima se ispituje aktivacija trombocita uzrokovana antiheparinskim protutijelima primjenjuju se kao dopuna prvoj skupini testova kada je potrebno odrediti trombogenu sposobnost prisutnih protutijela ili procijeniti *in vitro* djelotvornost zamjenskoga lijeka za heparin.²⁰ U prvoj skupini testova najčešće se rabe enzimsko-imunološka (EIA) i gel-metoda. Enzimsko-imunološki test izvodi se u mikrotitarskoj ploči. Dno jažica mikrotitarske ploče obloženo je česticama trombocitnoga faktora 4 i neheparinskim polianionom (polivinil sulfonat). Rezultat testa očitava se (engl. Optical Density, OD).²¹ Gel-test izvodi se u mikrokolonama u kojima se nalaze gel i antihumani globulin za IgG-klasu protutijela. Suspenzija lateksnih kuglica obloženih kompleksom heparina i PF4 inkubira se sa serumom ispitanika. Nakon završene inkubacije mikrokartice se centrifugiraju, a rezultat se očita vizualno. Ovi testovi imaju podjednaku osjetljivost (80–90%) i specifičnost (89–97%). Za gel-test (brzi pregledni test) najvažnija je prednost visoka negativna prediktivna vrijednost (>95%) u isključivanju HIT-a II.²² U drugoj skupini testova najčešće se primjenjuju test aktivacije trombocita inducirane heparinom (engl. heparin induced platelet activation, HIPA) i test oslobađanja serotonina (engl. serotonin release assay, SRA). Količina oslobođenog serotonina može se određivati uz pomoć nekoliko metoda. U SRA-¹⁴C-testu mjeri se oslobađanje serotonina iz testnih trombocita s pomoću radioaktivnog ugljika.²³ U HPLC-SRA-testu uz pomoć visoko-tlačne tekućinske kromatografije (engl. high-pressure liquid chromatography, HPLC) mjeri se serotonin oslobođen iz testnih trombocita zdrave osobe u prisutnosti heparina (LMWH, danaparoid).^{24,25} U HIPA-testu određuje se aktivacija trombocita zdrave osobe posredovana prisutnošću antiheparinskih protutijela u serumu ispitanika, uz prisutnost niskih i visokih koncentracija heparina. Test se izvodi u mikrotitarskoj ploči, a rezultat se očitava vizualno.²² Testovi druge skupine manje su osjetljivosti, ali veće specifičnosti u usporedbi s prvom skupinom testova.²¹ Za određivanje osjetljivosti i specifičnosti funkcijskih testova kao »zlatni standard« u SAD-u se rabi ¹⁴C-SRA-test, a u Europi je to HIPA-test.²³ Iako za testove za antiheparinska protutijela nije jasno određen »zlatni standard« kao u funkcijskim testovima, ipak se najčešće za tu svrhu rabi EIA-test.^{26–28}

Algoritam laboratorijskog ispitivanja za HIT

Specifično laboratorijsko ispitivanje u bolesnika sa sumnjom na HIT važno je u postavljanju dijagnoze. Test mora biti brz, imati visoku osjetljivost i specifičnost. Jedan test ne može udovoljiti svim navedenim zahtjevima pa je nužno pomno odabrati probirne odnosno funkcijske testove. U probirnom se ispitivanju najčešće primjenjuju gel-test i enzimsko-imunološki test (EIA) za anti-HPF4-protutijela IgG-razreda. Kada je gel-test pozitivan, ispitivanje se nastavlja u EIA-testu, kako bi se procijenio titar protutijela. Uz pozitivan rezultat upisuje se i vrijednost OD-a. Vrijednost OD-a >1,000 upućuje na klinički važna protutijela i visok rizik od tromboembolijskih komplikacija. OD od 0,400 do 0,999 i malen klinički 4T-zbroj upućuju na malenu trombogenu aktivnost protutijela ili sup-klinički HIT. Praćenje titra protutijela putem vrijednosti OD-a primjenjuje se u prijeoperacijskoj pripremi bolesnika s prethodno dokazanim HIT-om II, a kirurški zahvat u kojem se primjenjuje heparin izvodi se kada se titar protutijela smanji ili test postane negativan. Rezultati ovih dvaju testova uz vrijednost 4T-zbroja u većini su slučajeva dovoljni za potvrdu, odnosno isključivanje dijagnoze HIT-a II. U rijetkim slučajevima potrebna su dodatna ispitivanja u funkcijskom testu kako bi se procijenila trombogena sposobnost prisutnih protutijela. U tu svrhu rabe se funkcijski testovi aktivacije, odnosno agregacije trombocita (HIPA, PAA) ili jedan od testova oslobađanja serotonina (HPLC-SRA, EIA-SRA). Oslobađanje serotonina >50% označava veliku trombogenu aktivnost protutijela. Tumačenje rezultata laboratorijskih nalaza odabranih probirnih i funkcijskih testova te suradnja transfuziologa i kliničara nužna je u liječenju bolesnika s HIT-om. Ovaj algoritam temelji se na britanskim preporukama.^{19,29}

Liječenje HIT-a

Liječenje HIT-a je složeno. U teško bolesnih ljudi liječenih heparinom koji su dobili HIT II često postoji narušena ravnoteža protuzgrušavajućih molekula: proteina C, antitrombina III, trombomodulina i drugih. Pri manjku ovih regulatora njihova supstitucija može pojačati antikoagulantni učinak lijeka koji zamjenjuje heparin.¹⁷ Klinička prosudba ima ključnu ulogu u odluci je li smanjenje broja trombocita posljedica antiheparinskih protutijela ili je jednostavno posljedica osnovne bolesti i u odabiru antikoagulacijskog lijeka.

Ako su dokazana antiheparinska protutijela, treba odmah prekinuti primjenu heparina i zamijeniti ga nekim neheparinskim antikoagulacijskim lijekom: direktnim inhibitorom trombina, hirudinom, heparinoidom ili inhibitorom faktora Xa. Prema britanskim preporukama iz 2006. godine kao zamjena za heparin navodi se lepirudin, rekombinantni protein, direktni inhibitor trombina.²⁹ Pritom treba voditi računa o tome da drugi antikoagulansi mogu dovesti do pojave anafilaktičke reakcije i krvarenja, a nemaju antidot kao heparin, otežano je laboratorijsko praćenje učinka lijeka (anti-Xa-aktivnost, elaginsko vrijeme, nisu standardni testovi u laboratorijima za ispitivanje hemostaze), mogu dovesti do križne reaktivnosti protutijela, a valja voditi računa i o skupoci pripravka.^{30–32}

U posljednje vrijeme najčešće se primjenjuje inhibitor faktora Xa (fondaparinuks), na koji su antiheparinska protutijela izuzetno rijetko križno reaktivna, a klinička iskustva u sprječavanju tromboembolijskih komplikacija povoljna. Ovi rezultati važan su korak u donošenju preporuke za

zamjenski lijek za heparin, iako zahtijevaju daljnja randomizirana ispitivanja.³³⁻³⁵

Kumarinski lijekovi (npr. varfarin) kontraindicirani su kod akutnog HIT-a II, jer povećavaju rizik od nastanka mikrovaskularne tromboze, posljedične nekroze i gangrene. Zamjena nefrakcioniranog heparina niskomolekularnim

Tablica 1. Smjernice Hrvatskog društva za hematologiju i transfuzijsku medicinu u dijagnostičko-terapijskom postupku za trombocitopeniju izazvanu heparinom (HIT)

Table 1. Croatian Society for Haematology and Transfusion Medicine guidelines on diagnosis and management of heparin induced thrombocytopenia (HIT)

1. Kliničku prosudbu vjerojatnosti HIT-a temeljiti na 4T-bodovnoj tablici prema Warkentinu ili na prilagodbi navedene tablice (prilog 1. OB) /Clinical assessment of the likelihood of HIT should be based on the 4T scoring system according to Warkentin or on adjustment of this scale (Sheet 1).
2. Pratiti broj trombocita u bolesnika koji primaju heparin prema britanskim preporukama iz 2006. godine ili na prilagodbi navedenih preporuka (prilog 1. OB) /Monitoring platelet count in patients receiving heparin according to British recommendations from 2006 or adjustment of these recommendations
3. Probirno laboratorijsko ispitivanje za HIT preporučuje se u slučaju srednje i visoke vjerojatnosti prema 4T-zbroju, prema Warkentinu. /Laboratory screening for HIT II is recommended in case of moderate to high likelihood of HIT based on 4T scoring according to Warkentin
4. Za probirno ispitivanje preporučuje se test za anti-heparinska protutijela usmjerena na trombocitni faktor 4 (PF4); gel-metodom i enzimsko-imunološkom metodom (za IgG-razred protutijela). Uz rezultat EIA-testa upisati OD-vrijednost. /Test for anti-heparin antibodies to platelet factor 4 (PF4) is recommended for screening; gel method and enzyme-immunologic method (for IgG antibodies). EIA test result should be expressed as OD value.
5. Za dodatno ispitivanje anti-heparinskih protutijela (procjene njihove trombogenosti) preporučuje se funkcijski test za antiheparinska protutijela; test aktivacije/agregacije trombocita inducirane heparinom (HIPA, impedancija) i test oslobađanja serotoninina (SRA-HPLC) (prilog 3. Algoritam 2) /Functional test for anti-heparin antibodies is recommended for additional testing for anti-heparin antibodies (assessing their thrombogenicity); test for heparin induced platelet activation/aggregation (HIPA, impedance) and serotonin release assay (SRA-HPLC).
6. Ako su dokazana antiheparinska protutijela (HIT II) ili je 4T-zbroj >4, treba odmah prekinuti terapiju heparinom i nastaviti zamjenskim lijekom (inhibitorom FXa; fonaparinux ili drugi, a u slučaju nedjelotvornosti direktnim inhibitorom trombina; argatroban, bivalirudin, lepirudin ili drugi), ovisno o ostalim kliničko-laboratorijskim nalazima. Pri tomu treba voditi računa da drugi antikoagulansi mogu dovesti do pojave krvarenja, a nemaju antidota kao heparin te je otežano laboratorijsko praćenje učinka lijeka (anti-Xa-aktivnost, elaginsko vrijeme nisu standardni testovi u laboratorijima za ispitivanje hemostaze). /When anti-heparin antibodies are demonstrated (HIT II) or 4T score >4, heparin therapy should be discontinued immediately and continued with a heparin substitute (FX-a inhibitor; fondaparinux or other, in case of refractoriness with direct thrombin inhibitor; argatroban, bivalirudin, lepirudin or other), depending on other clinical and laboratory findings. It should be taken in consideration that other anticoagulants may lead to the occurrence of haemorrhage, while having no antidote like heparin, along with difficulties in laboratory monitoring of therapeutic effect (anti-Xa activity and elagin time are not standard tests in laboratories testing hemostasis).
7. Kumarinski lijekovi (npr. warfarin) kontraindicirani su u akutnome HIT-u II jer povećavaju rizik od nastanka mikrovaskularne tromboze, posljedične nekroze i gangrene. /Coumarin drugs (e.g., warfarin) are contraindicated in acute HIT II because they increase the risk of microvascular thrombosis, consequential necrosis and gangrene.
8. Zamjena visokomolekularnog heparina niskomolekularnim također je kontraindicirana u terapiji HIT-a II zbog križne reaktivnosti protutijela. /Low molecular heparin substitution for high molecular heparin is also contraindicated in therapy for HIT II due to antibody cross-reactivity
9. Kako su spontana krvarenja u HIT-u rijetka, a trombocitne transfuzije mogu biti trombogene, njihova je primjena opravdana samo u slučaju vitalne ugroženosti bolesnika zbog krvarenja. /As spontaneous haemorrhage is rare in HIT, and platelet transfusion can be potentially thrombogenic, their use is only justified in case of life-threatening haemorrhage.

također je kontraindicirana u terapiji za HIT II zbog križne reaktivnosti antitijela.²⁹⁻³¹

Primjena oralnih direktnih inhibitora trombina u liječenju HIT-a II (dabigartan, rivaroksaban) također daje obećavajuće rezultate. Studija u kojoj je ispitivana učinkovitost rivaroksabana u bolesnika s HIT-om pokazala je da nema križne reaktivnosti s antiheparinskim protutijelima, štoviše nema oslobađanja PF4 iz trombocita, za razliku od enoksaparina – niskomolekularnog heparina.³⁶

Kako su spontana krvarenja kod HIT-a rijetka, a trombocitne transfuzije mogu biti trombogene, njihova je primjena opravdana samo u slučaju vitalne ugroženosti bolesnika zbog krvarenja.²⁹⁻³¹

Smjernice Hrvatskog društva za hematologiju i transfuzijsku medicinu u dijagnostičko-terapijskom postupku za trombocitopeniju izazvanu heparinom (HIT)

Slijed aktivnosti u donošenju smjernica:

U Republici Hrvatskoj započelo je 2006. godine laboratorijsko ispitivanje za antiheparinska protutijela, ali je njegova primjena u dijagnostici HIT-a bila rijetka i uglavnom ograničena na kliničke bolnice u Zagrebu i Osijeku. Klinički probir određivanjem 4T-zbroja nije bio u primjeni, kao ni tumačenje rezultata laboratorijskog ispitivanja i preporuke za odabir zamjenskog lijeka za heparin. Stoga u lipnju 2008. godine Hrvatsko društvo za hematologiju i transfuzijsku medicinu (HDHTM) pokreće niz aktivnosti radi uvođenja novih testova za antiheparinska protutijela, algoritma laboratorijskog ispitivanja HIT-a i obrasca za kliničku procjenu HIT-a (4T-zbroja) te izobrazbe transfuziologa i kliničara, temeljenih na britanskim preporukama za dijagnostiku i liječenje trombocitopenije izazvane heparinom iz 2006. godine. U Kliničkoj bolnici »Merkur« u rujnu 2008. godine Povjerenstvo za transfuzijsko liječenje donijelo je algoritam dijagnostičkog i terapijskog pristupa kod sumnje na HIT. U suradnji s bolničkim Povjerenstvom za lijekove osigurana je stalna dostupnost zamjenskoga lijeka za heparin (direktni inhibitor trombina) za sve odjele ove bolnice.

U listopadu 2008. godine u HLZ-u je na stručnom sastanku HDHTM-a održano predavanje o HIT-u, u kojem je prikazan pregled novih spoznaja o patofiziologiji, dijagnostici i liječenju HIT-a, s osobitim naglaskom na serološku laboratorijsku dijagnostiku, radi boljeg prepoznavanja HIT-a i njegova pravodobnog i primjerenog liječenja. U siječnju 2009. u Hrvatskom je liječničkom zboru u organizaciji HDHTM-a održana radionica Trombocitopenija inducirana heparinom – smjernice za laboratorijsko ispitivanje HIT-a II. Sudionici skupa bili su specijalisti transfuzijske medicine, internisti, anesteziolozi i medicinski biokemičari iz cijele Hrvatske, koji se u svakodnevnom radu susreću s problemom dijagnostike i liječenja trombocitopenije izazvane heparinom. Cilj skupa bio je postići stručni konsenzus o dijagnostici i liječenju HIT-a. Na okruglom stolu raspravljalo se o ovim pitanjima: klinički pristup dijagnostici HIT-a, diferencijalna dijagnostika HIT-a I i II, visoko i nisko-molekularni heparin i njegova primjena, odluka o ukidanju heparina i zamjenskoj terapiji, smjernice za dijagnostiku i terapiju HIT-a, praćenje broja trombocita tijekom terapije heparinom, odabir probirnih i dodatnih testova za HIT II. Teme ljem održanih predavanja, praktičnog dijela s prikazom metoda za određivanje antiheparinskih protutijela i zaključaka rasprave, predložene su preporuke za ispitivanje HIT-a.

U siječnju 2010. godine na stručnom sastanku HDHTM-u osnovana je nakon evaluacije rezultata jednogodišnje primjene preporuka za laboratorijsko ispitivanje radna skupina

Prezime i ime/Name: Bolnica/Hospital: Odjel/Department:

Datum rođenja/Date of birth: Matični broj/PIN: Dijagnoza/Diagnosis:

4 T/4T		Bodovi/Score
T 1 /T1	Sniženje broja trombocita >50%, uz najnižu vrijednost do 20x10 ⁹ /L /Platelet count decline by >50%, with lowest value of 20x10 ⁹ /L	2
Trombocitopenija /Thrombocytopenia	Sniženje broja trombocita od 30 do 50%, uz najnižu vrijednost od 10 do 19x10 ⁹ /L /Platelet count by 30%–50%, with lowest value of 10–19x10 ⁹ /L	1
	Sniženje broja trombocita <30%, pad broja trombocita, uz najnižu vrijednost manje od 10x10 ⁹ /L /Platelet count decline by <30%, with lowest value below 10x10 ⁹ /L	0
T 2 /T2	Pojava trombocitopenije 5–10 dana od početka primjene heparina ili <1 dan (uz prethodnu ekspoziciju unutar 30 dana) /Occurrence of thrombocytopenia 5–10 days of initial heparin administration or <1 day (with previous exposure within 30 days)	2
Vremenski slijed pada broja trombocita /Timing of platelet count decline	Pojava trombocitopenije >10 dana od početka primjene heparina ili nepoznato ili <1 dan (uz prethodnu ekspoziciju od 30 do 100 dana) /Occurrence of thrombocytopenia >10 days of initial heparin administration or unknown or <1 day (with previous exposure within 30–100 days)	1
	Pojava trombocitopenije <4 dana (bez prethodne nedavne ekspozicije heparinu) /Occurrence of thrombocytopenia at <4 days (without previous recent heparin exposure)	0
T 3	Nova tromboza, kožne nekroze, akutna sistemska reakcija nakon bolusa heparina /New thrombosis, skin necroses, acute systemic reaction following bolus heparin	2
Tromboza/ Ostale komplikacije / Thrombosis/other complinations	Progressivna i rekurentna tromboza, eritematozna kožna lezija, nepotvrđena sumnja na trombozu /Progressive recurrent thrombosis, erythematous skin lesion, unconfirmed suspicion of thrombosis	1
	Ništa/None	0
T 4/T4	Nema ostalih uzroka za pad broja trombocita/No other causes of platelet count decrease	2
Ostali uzroci trombocitopenije /Other causes of thrombocytopenia	Postoje drugi mogući uzroci trombocitopenije /Presence of other possible causes of thrombocytopenia	1
	Dokazan drugi uzrok trombocitopenije /Another cause of thrombocytopenia demonstrated	0

ZBROJ/SCORE:

Heparin (generičko ime)/Heparin (generic name):	Vjerojatnost HIT-a/Probability of HIT	Zbroj/Score
Datum početka terapije heparinom/Date of heparin therapy introduction:	Niska/Low:	0–3
Broj trombocita na dan početka terapije/Platelet count on day 1 of heparin therapy:	Umjerena/Moderate:	4–5
Broj trombocita na dan ispitivanja HIT-a/Platelet count on the day of testing for HIT	Visoka/High:	6–8

Datum: Potpis liječnika:

Date: Physician's signature:

PREPORUKA ZA RUTINSKO PRAĆENJE BROJA TROMBOCITA
(prema British Committee for Standards in Haematology, Br J Haematol 2006)²⁹
RECOMMENDATION FOR ROUTINE PLATELET COUNT MONITORING
(according to British Committee for Standards in Haematology, Br J Haematol 2006)³⁰

- na dan početka heparinske terapije u svih bolesnika
on day 1 of heparin therapy introduction in all patients
- na dan početka heparinske terapije i 24 sata poslije u bolesnika koji su već primali heparin u posljednjih 100 dana
on day 1 of heparin therapy and at 24 h in patients having received heparin in the past 100 days
- svaka 2 dana od 4. do 14. dana u bolesnika koji primaju nefrakcionirani heparin
every 2 days from day 4 to day 14 in patients administered unfractionated heparin
- svaka 4 dana u razdoblju od 4. do 14. dana terapije niskomolekularnim heparinom
every 4 days from day 4 to day 14 in patients administered low molecular heparin

• UZORAK KRVI ZA LABORATORIJSKU DIJAGNOSTIKU HIT-a:

1 epruveta nativnog uzorka krvi (bez antikoagulantne otopine) od 5 mL za odrasle, a 2 mL za djecu.

/BLOOD SAMPLE FOR LABORATORY DIAGNOSIS OF HIT: 1 native (without anticoagulant solution) 5 mL in children

Slika 1. Obrazac za kliničku prosudbu trombocitopenije izazvane heparinom (HIT-a) s pomoću 4T-zbroja, prilagođen prema Warkentinu¹⁸
Figure 1. Sheet for clinical assessment for heparin induced thrombocytopenia (HIT) by use of 4T scoring system according to Warkentin¹⁸

za izradu smjernica HDHTM-a u dijagnostičko-terapijskom postupku za trombocitopeniju izazvanu heparinom, koju su činili:

Bojana Bošnjak,¹ Marlena Čuljak-Aleksić,² Koraljka Gojčeta,³ Branka Golubić-Čepulić,³ Željko Debeljak,⁴ Javorka Dodig,⁵ Višnja Kogler-Majerić,⁶ Jasna Mesarić,⁷ Ana Peraića-Planinc,⁸ Meri Prinčić,⁹ Bojan Rode,¹⁰ Boško Skorić,¹¹ Vladimir Stančić,¹² Višnja Suvić-Križanić,¹³ Deana Šturm,¹⁴ Maja Tomičić.¹⁵

¹ Odjel za transfuzijsku medicinu, Klinički bolnički centar Osijek

² Bolnička transfuzijska jedinica, Magdalena – Klinika za kardiovaskularne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, Krapinske Toplice

³ Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju, Klinički bolnički centar Zagreb

⁴ Zavod za kliničku laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Osijek

- ⁵ Zavod za transfuzijsku medicinu, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Zagreb
- ⁶ Hrvatsko društvo za anesteziologiju i intenzivno liječenje Hrvatskoga liječničkog zbora, Zagreb
- ⁷ Transfuzijska jedinica pri Kliničkoj bolnici »Merkur«, Zagreb
- ⁸ Odjel za hematologiju, Klinička bolnica »Merkur«, Zagreb
- ⁹ Odjel za transfuzijsku medicinu, Opća bolnica Sisak
- ¹⁰ Zavod za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinički bolnički centar »Sestre milosrdnice«, Zagreb
- ¹¹ Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Klinički bolnički centar Zagreb
- ¹² Odjel za hematologiju, Klinički bolnički centar »Sestre milosrdnice«, Zagreb
- ¹³ Odjel za internu medicinu, Opća bolnica Sisak
- ¹⁴ Odjel za transfuzijsku medicinu i koagulaciju onkoloških bolesnika pri Klinici za tumore, Klinički bolnički centar »Sestre milosrdnice«, Zagreb
- ¹⁵ Odjel za trombocitnu i leukocitnu dijagnostiku i hemostazu, Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Zagreb
- Temelj za izradu smjernica činile su britanske smjernice za dijagnostiku i liječenje heparinom izazvane trombocitopenije iz 2006. godine. Također, dopunjene su britanskim preporukama za laboratorijsko praćenje bolesnika liječenih heparinom iz 2006. godine, američkim preporukama za liječenje i sprječavanje HIT-a, venske trombo-embolije i antitrombotičko liječenje u trudnoći iz 2008. godine, kliničkoj prosudbi HIT-a s pomoću 4T-zbroja prema Warkentinu i Lou iz 2006. godine.^{18,19,29-31}

Nakon javne rasprave u koju su bili uključeni stručnjaci i predstavnici stručnih društava HLZ-a zainteresirani za ovu temu (Hrvatsko društvo za hematologiju i transfuzijsku medicinu, Hrvatsko društvo za poboljšanje kvalitete u zdravstvu, Hrvatsko društvo za anesteziju i intenzivno liječenje te Hrvatsko društvo medicinskih biokemičara), smjernice su prihvaćene u svibnju 2011. godine i prikazane su na tablici 1. i slici 1.

Smjernice su prilagođene uvjetima i mogućnostima dijagnostike i liječenja u RH s ciljem da posluže kolegama kao vodič u dijagnostici i liječenju HIT-a u svakodnevnom radu.

L I T E R A T U R A

1. Warkentin TE. New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 2005;127:35-45.
2. Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2003;1(7):1471-9.
3. Rhodes GR, Dixon RH, Silver D. Heparin-induced thrombocytopenia and hemorrhagic manifestations. *Surg Gynecol Obstet* 1973;136-401.
4. Locke CF, Dooley J, Gerber J. Rates of clinically apparent heparin-induced thrombocytopenia for unfractionated heparin vs low molecular weight heparin in non-surgical patients are low and similar. *Thromb J* 2005;3(1):4.
5. Kelton JG, Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a historical perspective. *Blood* 2008;112:2607-16.
6. Warkentin TE, Crowther MA. When is HIT really HIT? *Ann Thorac Surg* 2007; 83:21-3.
7. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, i sur. Heparin-induced thrombocytopenia low-molecular weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 2007;356:891-3.
8. Franchini M. Heparin-induced thrombocytopenia: an update. *Thromb J* 2005;3:14.
9. Chong BH, Berndt MC. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blut* 1989;58:53-57.
10. Visentin GP, Moghaddam M, Beery SE, McFarland JG, Aster RH. Heparin is not required for detection of antibodies associated with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis. *J Lab Clin Med* 2001;38(1):22-31.
11. Schallmoser K, Drexler C, Rohde E, Groselj-Strele A, Panzer S, Lanzer G. Detection of specific IgG antibodies in heparin-induced thrombocytopenia type II. *Haematologica* 2007;(suppl. 2):282, Abstract 0757.
12. Warkentin TE, Kelton JG. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med* 2001;135(7):502-6.
13. Rhodes GR, Dixon RH, Silver D. Heparin-induced thrombocytopenia and hemorrhagic complications. *Ann Surg* 1977;186:542-58.
14. Fabris F, Ahmad S, Cella G, Jeske WP, Walenga JM, Fareed J. Pathophysiology of heparin-induced thrombocytopenia. Clinical and diagnostic implications – a review. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(11):1657-66.
15. Rauova L, Ponez M, McKenzie SE i sur. Ultralage complexes pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2005;105:131-8.
16. Kannam M, Saxena R, Adiguzel C, Fareed J. An update on a prevalence and characterization of H-PF4 antibodies in Asian-Indian patients. *Semin Thromb Haemost* 2009;35(3):337-43.
17. Greinacher A, Juhl D, Strobel U i sur. 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(8):1666-73.
18. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical 4T score (4T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006;4:759-765.
19. Keeling D, Davidson S, Watson H. Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2006;133(3):259-69.
20. Whithlatch NL, Perry SL, Ortel TL. Anti-heparin/platelet factor 4 antibody optical density values and confirmatory procedure in the diagnosis of heparin induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2008;100(4):678-84.
21. Eichler P, Raschke R, Lubenow N, Meyer O, Schwind P, Greinacher A. ID-heparin/PF4 antibody test for rapid detection of heparin-induced antibodies in comparison with functional and antigenic assays. *Br J Haematol* 2002;116(4):887-95.
22. Greinacher A, Michels I, Kiefel V, Mueller Eckhardt C. A rapid and sensitive test for diagnosing heparin induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1991; 66(6): 734-6.
23. Fouassier M, Bourgerette E, Libert F, Pouplard C, Marques-Verdier A. Determination of serotonin release from platelets by HPLC and ELISA in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: comparison with reference method by [¹⁴C]-serotonin release assay. *J Thromb Haemost* 2006;4:1136-9.
24. Koch S, Harenberg J, Ödel M, Schmidt-Gayk H, Walch S, Budde U. Development of a high-pressure liquid chromatography method for diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol* 2002; 117:900-4.
25. Tomer A, Masalunga C, Abshire TC. Determination of heparin-induced thrombocytopenia: a rapid flow cytometric assay for direct demonstration of antibody-mediated platelet activation. *Am J Hematol* 1999; 61(1):53-61.
26. Backhoul T, Giptner A, Najaoui A, Bein G, Santoso S, Sachs UJ. Prospective evaluation of PF4/heparin immunoassays for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2009 Apr 30 (Epub, abstract).
27. Brayant A, Low J, Austin S, Joseph JE. Timely diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia in a frequent request, low incidence single centre using clinical 4T's score and particle gel immunoassay. *Br J Haematol* 2008; 143(5):721-6.
28. Denys B, Stove V, Philippé J, Devreese K. A clinical-laboratory approach contributing to a rapid and reliable diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2008;123(1):137-45.
29. Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, Greaves M. for the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Haematol* 2006;133: 19-34.
30. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8. izd.). *Chest* 2008; 133(6): 340-384.
31. Bates MS, Geer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8. izd.). *Chest* 2008; 133: 844-86.
32. Leo A, Winteroll S. Laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia and monitoring of alternative anticoagulants. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003;10(5):731-40.
33. Grouzi E, Kyriaoku E, Panagou I, Spiliotopoulou I. Fondaparinux for the treatment of acute heparin-induced thrombocytopenia: a single center experience. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010;16(6):663-7.
34. Sun J, Teoh KH, Sheth T i sur. Randomized trial of fondaparinux versus heparin to prevent graft failure after coronary artery bypass grafting: the Fonda CABG study. *J Thromb Thrombolysis* 2011;32(3):378-85.
35. Blackmer AB, Oertel MD, Valgus JM. Fondaparinux and the management of heparin-induced thrombocytopenia: the journey continues. *Ann Pharmacother* 2009;43(10):1636-46.
36. Walenga JM, Prechel M, Jeske WP i sur. Rivaroxaban – an oral direct Factor Xa inhibitor-has potential for the management of patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2008;143(1):92-9.