

Trombocytopeni kan vara HIT

Heparinbehandling kan ge livshotande låga trombocytvärden



ANDERS SJÄLANDER, docent, överläkare, medicinkliniken, Sundsvalls sjukhus
anders.sjalander@lvn.se

LARS JOHANSSON, överläkare, medicinkliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

ANDREAS HILLARP, docent, 1:e sjukhuskemist, klinisk kemi, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

DAVID BERGQVIST, professor, kärlsektionen, kirurgiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

LILIAN TENGBORN, docent, överläkare

PETER SVENSSON, docent, överläkare; de båda sistnämnda Koagulationscentrum, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

En 54-årig kvinna hade, efter att ha arbetat i jordbruk i många år, blivit sjukskriven på grund av artrosbesvär. Hon fick en protes inopererad i vänster knä i november 2004, och behandlades med sedvanlig postoperativ profylax med dalteparin (Fragmin). Efter 15 dagar fick hon trots detta en utbredd, proximal trombos i vänster ben, vilken behandlades med dalteparin följt av warfarin (Waran) i 6 månader. Koagulationsutredning där efter kunde inte påvisa några trombospre-disponerande faktorer.

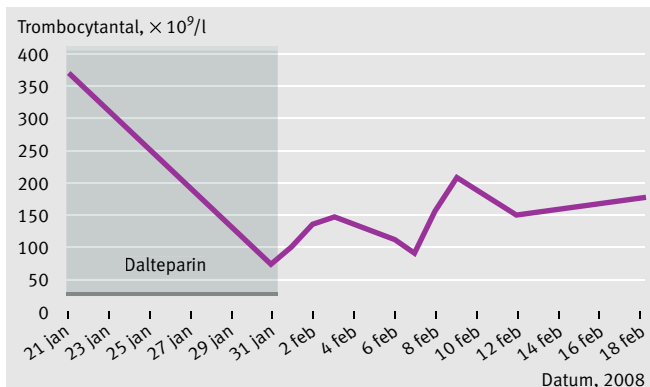
Den 17 januari 2008 opererades hon med protes i vänster höft. Denna gång planerades dalteparinprofylax i 6 veckor. Den 28 januari började hon få tilltagande besvär med svullnadskänsla och sprängande värk i vänster lår. Hon sökte den 31 januari, och ett ultraljud påvisade utbredd trombotisering i vänster ben. Hon blev inlagd med dalteparin i behandlingsdos, och warfarin sattes in. Laboratiemässigt noterades anemi med Hb på 102 g/l, trombocytopeni på $76 \times 10^9/l$ (hon skrevs ut från ortopedien med trombocytvärde $372 \times 10^9/l$) (Figur 1) och förhöjd D-dimer på 5,08.

På misstanke om heparininducerad trombocytopeni (HIT) typ II byttes dalteparin ut mot argatroban (Novastan), en trombinhämmare i intravenös infusion. Provet för HIT-antikroppar utföll positivt liksom även uppföljande trombocyttaggregationstest. Då trombocyterna hade återhämtat sig initierades warfarinbehandling.

Ingen förbättring noterades dock i status vad gällde benet. På kvällen den 11 februari började hon få urtikariella, kliande utslag som spred sig över bålen. Den 12 februari sattes argatroban ut på misstanke om läkemedelsreaktion. Kontakt med koagulationsjour utmynnande i att behandling med fondaparinux (Arixtra) inte var aktuell med tanke på fallbeskrivningar med fondaparinux och HIT typ II. I stället föreslogs dextran 70 (Macrodex) som övergångsbehandling till dess PK(INR) var terapeutiskt.

I samband med en rond tar patienten fram en epikris från vårdtillfället med djup ventrombos efter knäprotesoperationen 2004 och undrar om vi kan vara intresserade.

Av epikrisen framgår att hon hade trombocyter på $75 \times 10^9/l$ när hon skrevs ut, som lägst $58 \times 10^9/l$, jämfört med $196 \times 10^9/l$



Figur 1. Utveckling av trombocytvärde hos patient med heparininducerad trombocytopeni (HIT). För diagnosen HIT typ II krävs >50-procents sänkning av trombocytvärdet.

vid inskrivningen. Sålunda finns en misstanke om att hon utvecklade HIT redan vid det vårdtillfället.

Bakgrund

Heparininducerad trombocytopeni (HIT) är ett ovanligt tillstånd, som kan uppträda efter exponering för heparin [1]. HIT kan vara livshotande, varför det är av stor vikt att i tid diagnostisera och behandla. Vid HIT ser man förutom trombocytopeni ofta såväl venösa som arteriella tromboser, vilket gör rätt handläggning extra viktig.

Risken för HIT hos en patient som fått trombosprofylax med ofraktionerat heparin i minst 1 vecka efter hjärtkirurgi är ca 2 procent [1]. Med lågmolekylärt heparin är risken 10–15 gånger lägre, och vid trombosprofylax på medicinsk indikation är risken 3–4 gånger lägre än vid kirurgisk indikation [2]. Kvinnor drabbas oftare än män. Risken för HIT hos en medicinsk patient med t ex djup ventrombos som får lågmolekylärt heparin under inställningsfasen av warfarin är låg men får inte glömmas bort.

HIT kan kliniskt delas in i typ I och typ II. Patofysiologin bakom HIT typ I är oklar. Det rör sig troligen om en direkt trombocyttaggregation orsakad av heparinet. Aggregaten fastnar i mjälten, vilket leder till trombocytopenin.

HIT typ II är immunmedierad och orsakas av en IgG-antikropp som binder till en epitop på trombocytfaktor 4 (TF4) när TF4 är bundet till heparin [3].

TF4 är ett positivt laddat tetramert protein som finns i α -granula i trombocyterna. TF4 finns i låg koncentration i plasma och ökar när trombocyter aktiveras och tömmer sina α -gra-

SAMMANFATTAT

Heparininducerad trombocytopeni (HIT) är ett ovanligt men potentiellt allvarligt tillstånd, som kan uppträda efter exponering för heparin, lågmolekylärt heparin och i enskilda fall för fondaparinux.

Diagnosen uppmärksammas kliniskt med en sannolikhetsbedömning enligt ett poängsystem och bekräftas med laboratorieanalys.

All behandling inklusive kate-terflush med heparin, låg-

molekylärt heparin och fondaparinux avbryts till dess att diagnosen kunnat avskrivs.

Vid klinisk misstanke påbörjas behandling med alternativt antitrombotiskt medel.

Vena cava-filter och hepariniserade katetrar eller membran bör inte användas.

Trombocyttransfusion och »onödiga« intravaskulära katetrar bör undvikas.

Patienten bör förses med riskkort.

»HIT kan vara livshotande, varför det är av stor vikt att i tid diagnostisera och behandla.«

nula. TF4 binder mycket starkt till det negativt laddade heparinet, och heparin-TF4-komplex binder sedan till trombocyter via Fc-receptorer [3]. När TF4 binder till heparin orsakar det en konformationsförändring, som gör att epitoper i heparinet exponeras där antikroppar kan binda. De antikroppsbeladda trombocyterna fastnar i mjälten, och resultatet blir således en immunmedierad trombocytopeni.

Hepariner består av polysackaridkedjor, där en längre kedja medför starkare bindning till TF4. Ofraktionerat heparin är därför mer antigen än lågmolekylärt heparin, medan korta pentasackarider (fondaparinux) medför lägst risk för HIT.

HIT typ I medför oftast en lindrig trombocytopeni, sällan under $80 \times 10^9/l$. Trombocytopenin kommer tidigt, oftast inom 2 dagar från det att heparinet började ges, och försvinner spontant inom några dagar när heparinet satts ut. Patienten med HIT typ I är asymtomatisk och har ingen heparinassocierad trombos eller blödning [4].

Vid HIT typ II kommer trombocytopenin vanligen 5–10 dagar efter det att heparinet började ges, men den kan komma snabbare om patienten tidigare har fått heparin [5]. Trombocytvärdet sjunker successivt, oftast ned mot $50 \times 10^9/l$. Om patienten initialt har förhöjd TPK kan även normal TPK vara förenlig med HIT om sänkningen av TPK totalt är >50 procent. TPK-värdet stiger först efter det att heparinet satts ut, och då ofta till mer än normalt inom 5 till 7 dagar.

Blödningar är sällsynta, men tromboskomplikationer desto vanligare. Hos ortopediska patienter med HIT typ II får ca 70 procent djup ventrombos eller lungemboli. Kliniskt kan man ha nytta av att vara liberal med ultraljudsundersökning för att påvisa trombos, som ännu inte har gett kliniska symtom. Förutom trombocytaktivering föreligger en massiv trombin-generation, som aktiverar koagulationen. Detta förklarar att

venös trombos är vanligare än arteriell och att trombocythämning har en viss, men sämre, effekt än antikoagulantia.

HIT hos patienter med avancerad ateroskleros kan leda till arteriell trombos i benen, medan stroke och hjärtinfarkt är mindre vanligt. Tromboskomplikationer vid HIT typ II är oftast utbredda och allvarliga. Risken för amputation av en extremitet är 9–11 procent, mortaliteten 17–30 procent [6].

Laboratorieanalyser

Det finns två huvudtyper av test för att påvisa antikroppar som orsakar HIT typ II: funktionella och immunologiska (Tabell I).

De funktionella testen finns i en mängd olika utföranden, men gemensamt är att antikropparna i komplex med heparin-TF4 orsakar trombocytaktivering. Trombocyterna som används kan prepareras på olika sätt före analys, och själva aktiveringen, efter tillsats av heparin och patientplasma, kan påvisas med ett flertal direkta eller indirekta metoder, var och en med sina speciella för- och nackdelar [9].

Vanliga detektionssätt är optisk trombocyttaggregation eller att mäta frisättning av olika granulakomponenter, t ex ATP eller serotonin. En mindre vanlig variant att påvisa HIT-antikroppar är flödescytometrisk bestämning av mikropartiklar som bildas vid trombocytaktivering. Oavsett vilken metod som används kräver de tillgång till apparatur och kunskap, som oftast är begränsad till koagulationslaboratorier på universitetssjukhus. De är dessutom resurskrävande och lämpar sig dåligt för kliniskt rutinbruk.

Immunologiska test finns i flera utföranden. Gemensamt är att antigenet har immobiliserats till en yta, där antikropparna i provet först anrikas och sedan påvisas. Ett konventionellt utförande är att använda sig av ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), där antigenet fästs till plasten i en 96-hålmikrotiterplatta. Överensstämmelsen mellan olika kommersiella varianter är tyvärr inte fullständig. De ELISA-baserade testen har i olika studier uppvisat god sensitivitet men begränsad specificitet [7, 8]. Till fördelarna med ELISA-test hör att de är tek-

TABELL I. Huvudsakliga testsystem för att påvisa antikroppar som orsakar HIT typ II. Specificitet och sensitivitet skiljer mellan olika studier beroende på olikheter i patienturval och testprotokoll [7, 8]. Det är viktigt att komma ihåg att testresultat, oavsett testsystem, måste tolkas i kontext med den kliniska bilden. (TF4 = trombocytfaktor 4.)

Testsystem	Sensitivitet	Specificitet	Kommentar
Funktionella metoder baserade på tvättade trombocyter	90–98 %	80–97 %	Tvättade trombocyter som behandlats med ADP-nedbrytande apyras och resuspendrats i buffert innehållande kalcium och magnesium anses vara känsligast för aktivering med HIT-antikroppar. Inkluderar metoder som ¹⁴ C-serotoninfrisättningsstest och varianter av heparininducerad trombocyttaggregation. Tekniskt krävande och dyra metoder, som endast utförs på speciallaboratorier
Trombocyttaggregation med trombocyter i citratplasma	35–85 %	80–90 %	Inkluderar många varianter av konventionell trombocyttaggregation. De har lägre sensitivitet än metoder som baseras på tvättade trombocyter. Enklare att utföra än övriga funktionella metoder, men kräver specialkompetens och tillgång till aggregometer
TF4-beroende immunanalyser (ELISA)	90–100 %	50–85 %	Immunologiska metoder där antigenet heparin-TF4 eller TF4 kopplats till plasten i sk mikrotiterplattor. I kommersiellt tillgängliga test detekteras oftast antikroppar av IgG-, IgM- och IgA-isotyp. Nya test som enbart detekterar IgG kan möjligen öka specificiteten. Kan utföras på de flesta sjukhuslaboratorier, resultat erhålls efter ett par timmar
TF4-beroende gelpartikelimmunanalys (ID-PaGIA Heparin/TF4)	95 %	92 %	Rödfärgade partiklar kopplade med heparin-TF4 blandas med serum och centrifugeras genom en gelkammare. Vid positivt utfall länkas partiklarna samman av HIT-antikroppar till stora aggregat och hamnar överst i gelkammaren. Avläses genom visuell inspektion. Enkelt kvalitativt test, men kräver tillgång till speciell centrifug. Snabbt: resultat fås efter 15 minuter, vilket gör testet lämpligt för akut bruk

TABELL II. Sannolikhetsbedömning för HIT typ II, »fyra T«. 6–8 poäng = hög risk, 4–5 poäng = intermediär risk, 0–3 poäng = låg risk för HIT [8].

»Fyra T«	Poäng		
	2	1	0
Trombocytopeni	>50 % trombocytosänkning, lägsta värde 20–100 × 10 ⁹ /l	30–50 % trombocytosänkning, lägsta värde 10–19 × 10 ⁹ /l	<30 % sänkning, lägsta värde <10 × 10 ⁹ /l
Tid	Start dag 5–10 eller dag 1 om tidigare exponerad för heparinet	Oklar start på grund av att lab-värden saknas eller start efter dag 10	Start före dag 5 utan tidigare heparinexponering
Trombos	Ny trombos, hudnekros, akut systemisk reaktion efter bolus-heparin intravenöst	Progressiv trombos eller trombos-återfall. Misstänkt men ännu inte verifierad ny trombos	Ingen trombos
Trombocytopeni av annan orsak	Ingen annan orsak hittas	Annan möjlig orsak finns	Säker annan orsak finns

niskt enklare än funktionella test och att det går att hantera ett stort antal prov för samtidig analys. Av kostnadsmissiga skäl är ELISA mindre lämpad för enstaka analyser, och eftersom testet tar omkring 2 timmar är det mindre lämpligt som akuttest.

Ett alternativ till ELISA, kallat ID-PaGIA Heparin/TF4, har med sin enkelhet och snabbhet rönt stort intresse [8]. I detta test är antigenet kopplat till polystyrenpartiklar som agglutinerar i närvaro av HIT-antikroppar. Systemet bygger på samma mätprincip som blodgruppsserologi och finns på många blodcentraler. Till fördelarna hör att analysresultatet erhålls efter 15 minuter, och testet är därmed lämpat för akut bruk; dess enkelhet gör också att det kan placeras närmare patienten. En nackdel är att testet är kvalitativt (positivt/negativt) och ibland svårt att bedöma. ID-PaGIA Heparin/TF4 är ändå det test som kan rekommenderas som snabbtest i dag.

Immunologiska test mäter vanligen antikroppar av både IgG-, IgM- och IgE-klass i olika proportioner. De antikroppar som kan leda till HIT är oftast av IgG-klass. Detta gör att falskt positiva immunologiska test för HIT förekommer. Nya test som enbart detekterar IgG kan möjligen öka specificiteten.

Generellt gäller att immunologiska test har den högsta sensitiviteten, medan funktionella test är mer specifika för kliniskt signifikant HIT.

Mot den bakgrunden torde en kombination av ett immunologiskt test med en uppföljande konfirmation av positiva resultat med ett funktionellt test vara ett optimalt sätt att gå tillväga för att nå en korrekt diagnos.

Diagnostik

Diagnosen HIT ställs huvudsakligen kliniskt, även om diagnosen bör konfirmeras med laboratorieanalyser (Fakta 1). Vid misstänkt HIT kan man med ett kliniskt poängsystem uppskatta risken för HIT, »fyra T« (Tabell II) [8, 10]. »Fyra T« kan användas för att selektera de patienter som bör utredas vidare med laboratorieprov. Alltför vidlyftig provtagning riskerar en överdiagnostik av HIT, en diagnos som gör att patienterna för all framtid får avstå heparinbehandling.

Vid låg sannolikhet för HIT enligt »fyra T« är det inte meningsfullt att gå vidare med laboriediagnostik, utan heparinbehandlingen kan fortgå (Tabell III). Vid hög klinisk sanno-

likhet bör patienten behandlas som vid HIT i väntan på konfirmerande immunologiska laboratorieanalyser. Hög klinisk sannolikhet för HIT kombinerat med ett positivt test bekräftar HIT, medan ett negativt test måste följas upp, eftersom 16 procent av dessa patienter ändå har HIT [8]. Det immunologiska testet kan konfirmeras med ett funktionellt test, som har högre specificitet men tar längre tid.

Vid intermediär sannolikhet för HIT kan ett negativt snabbtest med rimlig säkerhet utesluta HIT och heparinbehandlingen fortsätta. Däremot måste ett positivt test konfirmeras, eftersom 42 procent av snabbtesten är falskt positiva i denna riskgrupp [8]. Att i onödan byta till ett antitrombotiskt läkemedel som man inte har större vana vid leder till ökad risk för blödningskomplikationer.

Behandling

Eftersom patienter med HIT typ I är asymtomatiska, beskrivs här handläggningen för HIT typ II.

Vid misstanke om HIT typ II bör heparinbehandlingen avbrytas. Vid samtidig arteriell eller venös trombos bör behandling inledas med trombinhämmaren argatroban (Novastan), där behandlingsintensiteten styrs med hjälp av APTT, eller danaparoidnatrium (Orgaran) som kan styras efter anti X-aktivitet vid nedsatt njurfunktion.

Vid argatrobanbehandling bör man börja utan bolus och ge reducerad dos vid leversvikt eller påtaglig blödningsrisk. Denna behandling måste fortsätta tills trombocytantalet normaliserats och trombosjukdomen är under kontroll.

Därefter behöver patienten skydd mot återfall i trombos, förslagsvis med warfarin i 6 månader. Det rekommenderas att insättandet av warfarin bör vänta några dagar till dess trombocytvärdet stigit för att inte förvärra trombosens med bl a risk för venöst gangrän [7, 11]. Man bör börja med en låg underhållsdos av warfarin och undvika initial bolusdos. Ett observandum är att argatroban förlänger PK(INR), vilket måste beaktas vid övergång till warfarin. Kliniskt har en halvering av PK(INR) observerats vid utsättning av argatroban.

Antikroppstiter är vanligen låg eller helt borta inom 90 till 100 dagar. Risken att HIT uppträder igen vid förnyad exponering föreligger, men är ändå relativt låg. HIT kan i dessa fall

FAKTA 1. Diagnoskriterier för HIT typ II

- Trombocytopeni som uppkommer under pågående heparinbehandling
 - TPK <100 × 10⁹/l och/eller
 - TPK sjunker med >50 procent
- Andra orsaker till trombocytopeni har övervägts
- Trombocytvärdet normaliserar sig efter det att heparinbehandlingen avslutas

TABELL III. Sannolikheten (%) för HIT typ II vid kombination av klinisk poäng enligt »fyra T« och snabbtest (ID-PaGIA Heparin/TF4) kontrollerat med funktionella trombocyttest [8].

H/TF4 PaGIA	Klinisk sannolikhet enligt »fyra T«-poäng			
	Hög	Måttlig	Låg	Alla
Positiv	98	58,2	0	56,8
Negativ	16	0,6	0	0,6
Alla	80	11	0	

FAKTA 2. Exempel på orsaker till trombocytopeni

Minskad trombocytproduktion

- Alkohol
- Aplastisk anemi
- Myelodysplastiskt syndrom
- Myelosuppressiva cytostatika
- Tiaziddiuretika

Ökad trombocytneobrytning

- Idiopatisk trombocytopen purpura
- Många läkemedel, inklusive kinin, karbamazepin, digoxin, metyldopa, klopidogrel, glykoprotein IIb/III-hämmare
- Heparininducerad trombocytopeni

- Trombotisk trombocytopen purpura
- Disseminerad intravaskulär koagulation
- Sepsis
- Kardiopinantikroppssyndrom

Skenbar trombocytbrist

- EDTA-medierad aggregation i provröret, testa åter med nytt prov i citratrör
- Splenomegali, lågt TPK då trombocytter poolas i mjälten

uppträda redan inom 1 dygn, vilket motiverar att patienter ges riskkort för att undvika rutinmässig heparinbehandling.

Diskussion

Patientfallet illustrerar en typisk HIT-patient, där skattning enligt modellen »fyra T« (Tabell II) ger full poäng och således hög klinisk sannolikhet för HIT. Här hade ett snabbtest (ID-PaGIA Heparin/TF4) varit tillräckligt för att med god sannolikhet bekräfta diagnosen. Det funktionella testet som gjordes för konfirmation av diagnosen hade kunnat avstås.

Patienten hade troligen HIT redan vid knäoperationen 2004. Sannolikt finns det fler patienter med HIT än vad som diagnostiseras. Med rätt diagnos och behandling kan allvarliga tromboskomplikationer undvikas. Samtidigt skulle enbart ett bredare användande av snabbtest för att diagnostisera HIT-antikroppar leda till många falskt positiva resultat. Patienter kan då i onödan behöva avstå från framtida behandling med heparinsubstanser, en behandling som i vissa situationer kan vara mycket viktig.

Trombocytopeni kan ha flera orsaker (Fakta 2), som måste uteslutas först. Kombinationen av klinisk skattning enligt »fyra T«-modellen och provtagning av patienter med intermediär eller hög klinisk sannolikhet för HIT är sannolikt optimal (Fakta 3). Vid låg klinisk sannolikhet för HIT enligt »fyra T«-

FAKTA 3. Handläggning vid misstänkt HIT

- Stark klinisk misstanke och positivt immunologiskt test, framför allt i hög titer, räcker för diagnos
- Stark klinisk misstanke och negativt immunologiskt test: Nytt immunologiskt test om 1–3 dagar eller funktionellt test
- Intermediär klinisk sannolikhet och positivt immunologiskt test: Helst funktionellt test. Alternativt fortsatt heparinbehandling och observation vid immunologiskt låg titer
- Vid låg sannolikhet för HIT är det inte meningsfullt att

gå vidare med laboratoriediagnostik, utan heparinbehandling kan fortgå

- Kliniskt uttalad trombos: Argatroban i intravenös infusion i första hand
- HIT utan trombos: Möjligen trombosprofylax med danaparoidnatrium när det finns tillgängligt tills trombocyttalet stigit, sedan warfarin
- HIT medför hög trombosrisk under närmaste 3 månaderna, vilket motiverar profylax under denna tid. Tillägg av acetylsalicylsyra vid koronara tromber.

modellen kan vidare laboratoriediagnostik för HIT avstås och heparinbehandling fortsätta. På detta sätt kan man nå en snabb och säker diagnos med minimerad risk för falskt positiva resultat.

Modellen kan också användas för att begränsa användandet av ett dyrare och mer tidsödande funktionellt test till de få patienter där kombinationen av klinik och snabbtest inte överensstämmer. Det gör att funktionella test behöver användas enbart för att utesluta falskt negativt snabbtest (ID-PaGIA Heparin/TF4) vid hög klinisk sannolikhet eller falskt positivt snabbtest vid intermediär klinisk sannolikhet.

Under 2007 såldes i Sverige över 14 miljoner dagliga dygnsdoser (DDD) av lågmolekylärt heparin och 630 000 DDD ofraktionerat heparin. HIT är ovanligt, men sannolikt underdiagnostiserat. Med snabb och säker diagnostik kan fler patienter med HIT hittas och allvarliga tromboskomplikationer undvikas.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på lakartidningen.se

REFERENSER

1. Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice: heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2006; 355:809-17.
2. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated heparin and low-molecular weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood.* 2005;106:2710-5.
3. Horne MK III, Hutchinson KJ. Simultaneous binding of heparin and platelet factor-4 to platelets: further insights into the mechanism of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 1998;58:24-30.
4. Chong BH, Pitney WR, Castaldi PA. Heparin-induced thrombocytopenia: association of thrombotic complication with a heparin-dependent IgG antibody with induced platelet aggregation, release and thromboxane synthesis. *Lancet.* 1982;2 (8310):1246-9.
5. Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2003;1:1471-8.
6. Jang, IK, Hursting, MJ. When heparins promote thrombosis. *Circulation.* 2005;11:2671-83.
7. Warkentin TE, Greinacher A, Kosler A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest.* 2008;133:340-80.
8. Pouplard C, Gueret P, Fouassier M, Ternisien C, Troassert M, Régina S, et al. Prospective evaluation of the 4Ts score and particle gel immunoassay specific to heparin/PF4 for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2007;5:1373-9.
9. Warkentin TE, Heddle NM. Laboratory diagnosis of immune heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Hematol Reports.* 2003;2:148-57.
10. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br J Haematol.* 2003;121:535-55.
11. Selleng K, Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Crit Care Med.* 2007;35:1165-76.