

HIT snadno a rychle

Kontinuálně aktualizovaný přehled zásadních informací o heparinem indukované trombocytopenii

Gumulec J, Kaščák M, Novotný J, Vrublová P, Lichá K, Hanzelková V, Loučka P, Lochman I, Turjap M

Poznatek	Literatura	URL
Funkční test ¹⁴ C-serotonin-release assay (SRA) je diagnostický pro HIT	(Sheridan et al. 1986)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3940551
HIT je významný získaný trombofilní stav – vysoké riziko rozvoje jak žilní tak arteriální trombózy RR 12,0 (95% CI, 7,0-20,6; P < 0,0001)	(Levine et al. 1991)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1848054
HIT může mít řadu rozmanitých projevů (heparinem indukované kožní léze v místě s.c. injekce heparinů, anafylaktoidní reakce po i.v. bolusu heparinu, s efektem warfarinu spojená žilní ischemie končetiny při phlegmasia cerulea dolens Diagnostická pro HIT může být druhá vlna poklesu počtu destiček po úpravě časné pooperační trombocytopenie	(Levine, Hirsh, Gent, Turpie, Leclerc, Powers, Jay and Neemeh 1991)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1848054
Spouštěcím antigenem HIT je komplex destičkového faktoru 4 (PF4) s heparinem	(Amiral et al. 1992) (Greinacher et al. 1994)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1514184 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8191407
Krevní destičky různých dárců reagují (v případě SRA) na séra různých pacientů s HIT se značnou variabilitou. Poznatek významný pro kontrolu kvality: pro stanovení akceptovatelné reaktivity dárcovských destiček je třeba používat destičky od dobrého dárce (dostatečně senzitivní) a slabě pozitivní kontrolní HIT sérum	(Warkentin et al. 1992)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1517683
HIT protilátky jsou velmi silné induktory prokoagulační odpovědi destiček spočívající v uvolnění destičkových mikroparticulí Prokoagulační odpověď destiček na HIT protilátky je přinejmenším stejně silná jako odpověď na silné fyziologické induktory jako jsou trombin a kolagen	(Warkentin et al. 1994) (Warkentin and Sheppard 1999) (Hughes et al. 2000)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7949124 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16801109 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10891450
LMWH vede k HIT s menší pravděpodobností než UFH	(Warkentin et al. 1995)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7715641
Většina HIT protilátek rozpoznává neoepitop na molekule PF4 vzniklý v situaci, kdy heparin váže čtyři až osm molekul PF4 HIT protilátky je možné diagnostikovat imunologickými testy (EIA)	(Horsewood et al. 1996)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8857955
HIT je extrémně hyperkoagulační stav	(Warkentin 1996)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8899954
Přechodná hyperkoagulace navozená warfarinem výrazně eskaluje protrombotický stav akutní HIT a vede k <i>phlegmasia cerulea dolens</i> . Správné vedení (načasování, dávkování a laboratorní monitorování) antikoagulace warfarinem je klíčovým momentem léčby akutní HIT. Chyby v této fázi léčby jsou spojeny s rizikem ztráty končetiny.	(Warkentin et al. 1997)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9382401
HIT je klinicko-patologický syndrom, tzn. diagnózu je možné uzavřít jen jsou-li současně splněna klinická (trombocytopenie a/nebo trombóza) i patologická (průkaz protilátek proti komplexu PF4/heparin schopných aktivovat destičky ve vzorku séru/plazmy z odběru v akutní fázi HIT) kritéria	(Warkentin et al. 1998)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9459312
Fenomén ledovce <ul style="list-style-type: none"> • Řada pacientů léčených heparin vyvolá protilátky proti komplexu PF4/heparin • Jen malá část z nich vyvolá protilátky schopné aktivace destiček • Pouhý zlomek z nich rozvine klinický obraz HIT nebo HITT 	(Warkentin et al. 2000)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10961867

HIT snadno a rychle

Kontinuálně aktualizovaný přehled zásadních informací o heparinem indukované trombocytopenii

Gumulec J, Kaščák M, Novotný J, Vrublová P, Lichá K, Hanzelková V, Loučka P, Lochman I, Turjap M

Poznatek	Literatura	URL
<p>Přítomnost HIT protilátek v krvi je obvykle přechodná a po určité době po přerušení podávání heparinu vymizí pozitivita citlivých laboratorních testů</p> <ul style="list-style-type: none"> Negativita funkčních testů po 50 dnech (median) Negativita imunologických testů po 85 dnech (median) <p>Reexpozice heparinu v tomto období zpravidla vede k rychlému poklesu destiček a recidivě HIT</p> <p>Nejsou-li HIT protilátky přítomny, je riziko rekurence HIT po další krátké expozici heparinu nízké, nicméně opakované použití heparinu u pacientů s anamnézou HIT má být omezeno na situace s naprosto přesvědčivou indikací (kardiochirurgie a cévní chirurgie)</p>	<p>(Potsch et al. 2000) (Warkentin and Kelton 2001b)</p>	<p>http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10950681 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11320387</p>
<p>Pacienti s HIT mají statisticky významně vyšší titr anti-PF4/heparin třídy IgG než pacienti bez HIT ($P < 0,05$) přičemž titr HIT protilátek třídy IgM a IgA se v těchto skupinách neliší, resp. HIT protilátky třídy IgG častěji než protilátky třídy IgA nebo IgM vedou k rozvoji HIT</p> <p>Použití monospecifických IgG reagensů (na rozdíl od polyspecifických IgG-A-M) zvyšuje specifitu imunologických testů na HIT bez poklesu senzitivity</p>	<p>(Lindhoff-Last et al. 2001)</p>	<p>http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11442479</p>
<p>Zpožděný rozvoj HIT</p> <ul style="list-style-type: none"> Trombocytopenie a/nebo trombóza se objevuje s několikadenním zpožděním po přerušení léčby heparinem HIT séra <i>in vitro</i> aktivují destičky i bez přidaného heparinu Trombocytopenie se po vysazení heparinu upravuje pomaleji Funkční testy jsou v těchto případech nepřinosné (aktivace destiček nastává spontánně resp. ve prostředí nízké i vysoké koncentrace heparinu) 	<p>(Warkentin and Kelton 2001a) (Rice et al. 2002) (Prechel et al. 2005) (Socher et al. 2008) (Linkins and Warkentin 2011)</p>	<p>http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11578153 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11827497 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16150048 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17956599 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22102268</p>
<p>Zahájení léčby warfarinem má být u pacientů s akutní HIT odloženo do okamžiku úpravy počtu krevních destiček</p>	<p>(Smythe et al. 2002) (Srinivasan et al. 2004)</p>	<p>http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12221676 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14718324</p>
<p>Definice diagnosticky významného poklesu počtu destiček</p> <ul style="list-style-type: none"> Při HIT nemusí krevní destičky klesnout pod dolní hranici referenčního rozmezí ($150 \times 10^9/l$) Stačí pokles pod 50% pooperačního zenitu (ne počet destiček před operací) = hodnota s optimální senzitivitou-specifitou pro detekci SRA pozitivitu 	<p>(Warkentin et al. 2003)</p>	<p>http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14609790</p>
<p>V kardiochirurgii může být pro HIT diagnostický pokles destiček</p> <ul style="list-style-type: none"> Nastupující více než 4 dny po operaci (den operace = den 0) A/nebo pooperačně vzniklá trombocytopenie přetrvává déle než 4 dny po výkonu 	<p>(Lillo-Le Louet et al. 2004)</p>	<p>http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15550015</p>
<p>HIT protilátky vedou k aktivaci endotelových buněk, buď přímo nebo prostřednictvím interakce aktivovaných destiček (nebo destičkových mikroparticulí) a leukocyty</p>	<p>(Warkentin 2004)</p>	<p>http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15282649</p>
<p>HIT může mít řadu rozmanitých projevů</p> <ul style="list-style-type: none"> Heparinem indukované kožní léze v místě s.c. injekce heparinů Anafylaktoidní reakce po i.v. bolusu heparinu S warfarinem spojená žilní ischemie končetiny při <i>phlegmasia cerulea dolens</i> 	<p>(Warkentin et al. 2005a)</p>	<p>http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15888871</p>

HIT snadno a rychle

Kontinuálně aktualizovaný přehled zásadních informací o heparinem indukované trombocytopenii

Gumulec J, Kaščák M, Novotný J, Vrublová P, Lichá K, Hanzelková V, Loučka P, Lochman I, Turjap M

Poznatek	Literatura	URL
Pravděpodobnost rozvoje HIT roste s titrem protilátek – vyjádřeno nárůstem optické denzity (OD) anti-PF4/heparin ELISA testů HIT protilátky třídy IgG spíše než protilátky třídy IgA nebo IgM vedou k rozvoji HIT	(Warkentin et al. 2005b)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16310517
Vznik antigenních „ultravelkých“ komplexů PF4/heparin je zásadním způsobem závislá na poměru PF4 : heparinu (optimálně kolem 1 : 1). Tendence k vazbě HIT protilátek s těmito komplexy klesá je-li optimální poměr narušen excesem jedné ze složek.	(Rauova et al. 2005) (Suvarna et al. 2007)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15304392 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17848616
Antikoagulace warfarinem má být zrušena podáním vitamínu K pokud byla diagnóza HIT stanovena v počátečních fázích léčby warfarinem <ul style="list-style-type: none"> • Sníží se riziko poddávkování alternativního antikoagulancia na základě prodloužení APTT navozeného warfarinem • Sníží se riziko rozvoje <i>phlegmasia cerulea dolens</i> navozené přechodným vystupňováním hyperkoagulace a tím i riziko ztráty končetiny 	(Warkentin 2006)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16634761
Návrat k intermitentnímu podávání heparinu u hemodialýzy může být po vymizení HIT protilátek bezpečné – bez rekurence HIT	(Hartman et al. 2006) (Wanaka et al. 2010)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16902310 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20050999
PF4 tvoří antigenní komplexy s endogenními glykosaminoglykany na povrchu destiček podobně jako ultravelké komplexy PF4/heparin v plazmě Destičky se výrazně liší obsahem PF4 a snad i množstvím uvolňovaného a na povrchu destiček vázaného PF4 Je-li exprese PF4 na povrchu destiček vysoká, následná terapeutická heparinizace zvýší antigenicitu komplexů a vazbu HIT protilátek – riziko HIT je vysoké Ve většině případů a klinických situací je však exprese PF4 na povrchu destiček nízká a terapeutická heparinizace ji dále výrazně snižuje – riziko HIT je nízké Tvorba komplexů PF4/GAG na povrchu destiček pomáhá vysvětlit vznik HIT po ukončení heparinizace Vazba HIT protilátek na komplexy PF4/GAG je optimální při koncentraci PF4 50 ug/ml	(Rauova et al. 2006)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304054
Slabě pozitivní HIT sera (nízká OD) jsou sporadicky (≤5%) spojena se silnou pozitivitou SRA (≥50% vyplaveného serotoninu), naopak silně pozitivní séra (vysoká OD) vedou k silné pozitivitě SRA až v 90%	(Warkentin et al. 2008)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18489711
APTT selhává při monitorování efektu přímých inhibitorů trombinu (DTI) u HIT <ul style="list-style-type: none"> • Prodloužení APTT nad terapeutické rozmezí DTI může být navozeno přítomnou DIC a/nebo vlivem warfarinu v době současného podávání obou léků • Přerušování aplikace DTI nebo snížení jejich dávkování při APTT nad terapeutickým rozmezím může být příčinou rozvoje <i>phlegmasia cerulea dolens</i> a nebo mozkových infarktů • Tento nežádoucí efekt nemají danaparoid ani fondaparinuxu monitorované mírou inhibice FXa 	(Greinacher and Warkentin 2008) (Warkentin 2010) (Linkins and Warkentin 2011)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18449411 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20659659 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22102268

HIT snadno a rychle

Kontinuálně aktualizovaný přehled zásadních informací o heparinem indukované trombocytopenii

Gumulec J, Kaščík M, Novotný J, Vrublová P, Lichá K, Hanzelková V, Loučka P, Lochman I, Turjap M

Poznatek	Literatura	URL
<p>Typická časová posloupnost tvorby protilátek, poklesu počtu destiček a rozvoje trombotických komplikací:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Detekce HIT protilátek třídy IgG, IgA nebo IgM; neexistuje přednost IgM – v případě HIT nejde o „klasickou“ primární imunitní odpověď – den 4 (median)2. Start poklesu počtu destiček; heparinem indukovaný pokles počtu destiček nikdy nepředchází vytvoření HIT protilátek – den 6 (median)3. Pokles počtu destiček >50% – den 8 (median)4. Trombotické projevy – den 10 (median)	(Warkentin et al. 2009)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19144981
<p>V patogenezi HIT hrají významnou roli monocyty</p> <ul style="list-style-type: none">• Monocyty vážou PF4 s větší afinitou než destičky protože se liší složením povrchových GAG (převažuje heparan a dermatan sulfát na chondroitin sulfátem, hlavním glykosaminoglykanem destičkové membrány)• Monocyty vytvářejí HIT-like komplexy při nižší koncentraci PF4 než destičky a tyto komplexy jsou odolnější proti disociaci nefrakcionovaným heparinem (rozdíl v afinitě PF4 k heparinu a k heparan resp. dermatan sulfátu je menší než k chondroitinsulfátu destičkové membrány)• Monocyty jsou aktivovány HIT protilátkami při nižší koncentraci PF4 než která je nutná k aktivaci destiček a aktivace monocytů dále zvyšuje vazbu PF4 a HIT protilátek	(Rauova et al. 2010)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20724543
<p>Pravidla diagnostiky HIT dle SSC ISTH</p> <ul style="list-style-type: none">• Laboratorní vyšetření je-li klinické podezření na HIT s využitím pravděpodobnostního skóre a pouze ze vzorků séra/plazmy nabrané ve fázi akutní HIT• Výskyt HIT protilátek pravidelně předchází poklesu počtu destiček a/nebo trombóze a proto negativní výsledek imunologických testů na HIT vylučuje diagnózu HIT• Adekvátní laboratorní diagnóza je možná jen při pozitivním výsledku imunologických i funkčních testů; výhodou imunologických anti-PF4/heparin EIA testů je vysoká negativní prediktivní hodnota umožňující vyloučení HIT jsou-li negativní; testy aktivace destiček, zvláště SRA nebo HIPA jsou podstatně specifičtější pro HIT než EIA; funkční testy z plazmy bohaté na destičky nebo z plné krve jsou méně citlivé než SRA/HIPA• Specifitu EIA testů zvyšuje použití reagensů specificky prokazujících IgG třídu HIT protilátek, kvantitativní hodnocení výsledku dle optické denzity, u středně pozitivních vzorků opakování testu po přidání heparinu (100 IU/ml, opatrně u silně pozitivních vzorků s OD >1,0, kdy silné HIT protilátky nemusí být heparinem inhibovány), interpretace výsledku OD a její inhibice přidáním heparinu se může u různých komerčních EIA testů lišit• V diagnostice je možné používat různé screeningové imunologické testy s různou senzitivitou, specificitou a prediktivní hodnotou	(Warkentin et al. 2011)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22947414

HIT snadno a rychle

Kontinuálně aktualizovaný přehled zásadních informací o heparinem indukované trombocytopenii

Gumulec J, Kaščák M, Novotný J, Vrublová P, Lichá K, Hanzelková V, Loučka P, Lochman I, Turjap M

- | | | |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Specificitu funkčních testů lze zvýšit navýšením prahu indikujícího přítomnost klinicky významných protilátek; v případě SRA zvýšení hranice uvolněného serotoninu z >20% na >50% resp. u HIPA zkrácení času do zahájení agregace destiček z <45' na <30'; funkční testy vyžadují přísnou vnitřní kontrolu kvality (použití slabě pozitivního HIT séra pro kontrolu reaktivity dárcovských destiček, inhibice vysokou dávkou heparinu a adekvátní negativní kontrolu); funkční testy jsou nepřínosné u 2-3% sér se silnou aktivací destiček v prostřední s nízkou i vysokou dávkou heparinu | | |
|---|--|--|

Seznam literatury v abecedním pořadí podle prvního autora

- AMIRAL, J., F. BRIDEY, M. DREYFUS, A. M. VISSOC, et al. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thrombosis and haemostasis*, Jul 6 1992, 68(1), 95-96.
- GREINACHER, A., B. POTZSCH, J. AMIRAL, V. DUMMEL, et al. Heparin-associated thrombocytopenia: isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4-heparin complex as the major antigen. *Thrombosis and haemostasis*, Feb 1994, 71(2), 247-251.
- GREINACHER, A. AND T. E. WARKENTIN The direct thrombin inhibitor hirudin. *Thrombosis and haemostasis*, May 2008, 99(5), 819-829.
- HARTMAN, V., M. MALBRAIN, R. DAELEMANS, P. MEERSMAN, et al. Pseudo-pulmonary embolism as a sign of acute heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis patients: safety of resuming heparin after disappearance of HIT antibodies. *Nephron Clin Pract*, 2006, 104(4), c143-148.
- HORSEWOOD, P., T. E. WARKENTIN, C. P. HAYWARD AND J. G. KELTON The epitope specificity of heparin-induced thrombocytopenia. *British journal of haematology*, Oct 1996, 95(1), 161-167.
- HUGHES, M., C. P. HAYWARD, T. E. WARKENTIN, P. HORSEWOOD, et al. Morphological analysis of microparticle generation in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*, Jul 1 2000, 96(1), 188-194.
- LEVINE, M. N., J. HIRSH, M. GENT, A. G. TURPIE, et al. Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery. A randomized trial comparing low molecular weight heparin with standard unfractionated heparin. *Annals of internal medicine*, Apr 1 1991, 114(7), 545-551.
- LILLO-LE LOUET, A., P. BOUTOUYRIE, M. ALHENC-GELAS, C. LE BELLER, et al. Diagnostic score for heparin-induced thrombocytopenia after cardiopulmonary bypass. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, Nov 2004, 2(11), 1882-1888.
- LINDHOFF-LAST, E., F. GERDSEN, H. ACKERMANN AND R. BAUERSACHS Determination of heparin-platelet factor 4-IgG antibodies improves diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *British journal of haematology*, Jun 2001, 113(4), 886-890.
- LINKINS, L. A. AND T. E. WARKENTIN Heparin-induced thrombocytopenia: real-world issues. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, Sep 2011, 37(6), 653-663.
- POTZSCH, B., W. P. KLOVEKORN AND K. MADLENER Use of heparin during cardiopulmonary bypass in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia. *The New England journal of medicine*, Aug 17 2000, 343(7), 515.
- PRECHEL, M. M., M. K. MCDONALD, W. P. JESKE, H. L. MESSMORE, et al. Activation of platelets by heparin-induced thrombocytopenia antibodies in the serotonin release assay is not dependent on the presence of heparin. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, Oct 2005, 3(10), 2168-2175.
- RAUOVA, L., J. D. HIRSCH, T. K. GREENE, L. ZHAI, et al. Monocyte-bound PF4 in the pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*, Dec 2 2010, 116(23), 5021-5031.
- RAUOVA, L., M. PONCZ, S. E. MCKENZIE, M. P. REILLY, et al. Ultralarge complexes of PF4 and heparin are central to the pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*, Jan 1 2005, 105(1), 131-138.
- RAUOVA, L., L. ZHAI, M. A. KOWALSKA, G. M. AREPALLY, et al. Role of platelet surface PF4 antigenic complexes in heparin-induced thrombocytopenia pathogenesis: diagnostic and therapeutic implications. *Blood*, Mar 15 2006, 107(6), 2346-2353.
- RICE, L., W. K. ATTISHA, A. DREXLER AND J. L. FRANCIS Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia. *Annals of internal medicine*, Feb 5 2002, 136(3), 210-215.
- SHERIDAN, D., C. CARTER AND J. G. KELTON A diagnostic test for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*, Jan 1986, 67(1), 27-30.

HIT snadno a rychle

Kontinuálně aktualizovaný přehled zásadních informací o heparinem indukované trombocytopenii

Gumulec J, Kaščák M, Novotný J, Vrublová P, Lichá K, Hanzelková V, Loučka P, Lochman I, Turjap M

- SMYTHE, M. A., T. E. WARKENTIN, J. L. STEPHENS, D. ZAKALIK, et al. Venous limb gangrene during overlapping therapy with warfarin and a direct thrombin inhibitor for immune heparin-induced thrombocytopenia. *American journal of hematology*, Sep 2002, 71(1), 50-52.
- SOCHER, I., H. KROLL, S. JORKS, S. SANTOSO, et al. Heparin-independent activation of platelets by heparin-induced thrombocytopenia antibodies: a common occurrence. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, Jan 2008, 6(1), 197-200.
- SRINIVASAN, A. F., L. RICE, J. R. BARTHOLOMEW, C. RANGASWAMY, et al. Warfarin-induced skin necrosis and venous limb gangrene in the setting of heparin-induced thrombocytopenia. *Archives of internal medicine*, Jan 12 2004, 164(1), 66-70.
- SUVARNA, S., B. ESPINASSE, R. QI, R. LUBICA, et al. Determinants of PF4/heparin immunogenicity. *Blood*, Dec 15 2007, 110(13), 4253-4260.
- WANAKA, K., T. MATSUO, M. MATSUO, C. KANEKO, et al. Re-exposure to heparin in uremic patients requiring hemodialysis with heparin-induced thrombocytopenia. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, Mar 2010, 8(3), 616-618.
- WARKENTIN, T. E. Heparin-induced thrombocytopenia: IgG-mediated platelet activation, platelet microparticle generation, and altered procoagulant/anticoagulant balance in the pathogenesis of thrombosis and venous limb gangrene complicating heparin-induced thrombocytopenia. *Transfusion medicine reviews*, Oct 1996, 10(4), 249-258.
- WARKENTIN, T. E. An overview of the heparin-induced thrombocytopenia syndrome. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, Jun 2004, 30(3), 273-283.
- WARKENTIN, T. E. Should vitamin K be administered when HIT is diagnosed after administration of coumarin? *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, Apr 2006, 4(4), 894-896.
- WARKENTIN, T. E. Agents for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Hematology/oncology clinics of North America*, Aug 2010, 24(4), 755-775. ix.
- WARKENTIN, T. E., L. J. ELAVATHIL, C. P. HAYWARD, M. A. JOHNSTON, et al. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Annals of internal medicine*, Nov 1 1997, 127(9), 804-812.
- WARKENTIN, T. E., A. GREINACHER, Y. GRUEL, R. H. ASTER, et al. Laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia: a conceptual framework and implications for diagnosis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, Dec 2011, 9(12), 2498-2500.
- WARKENTIN, T. E., C. P. HAYWARD, L. K. BOSHKOV, A. V. SANTOS, et al. Sera from patients with heparin-induced thrombocytopenia generate platelet-derived microparticles with procoagulant activity: an explanation for the thrombotic complications of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*, Dec 1 1994, 84(11), 3691-3699.
- WARKENTIN, T. E., C. P. HAYWARD, C. A. SMITH, P. M. KELLY, et al. Determinants of donor platelet variability when testing for heparin-induced thrombocytopenia. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, Sep 1992, 120(3), 371-379.
- WARKENTIN, T. E., B. H. CHONG AND A. GREINACHER Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus. *Thrombosis and haemostasis*, Jan 1998, 79(1), 1-7.
- WARKENTIN, T. E. AND J. G. KELTON Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Annals of internal medicine*, Oct 2 2001a, 135(7), 502-506.
- WARKENTIN, T. E. AND J. G. KELTON Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *The New England journal of medicine*, Apr 26 2001b, 344(17), 1286-1292.
- WARKENTIN, T. E., M. N. LEVINE, J. HIRSH, P. HORSEWOOD, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *The New England journal of medicine*, May 18 1995, 332(20), 1330-1335.
- WARKENTIN, T. E., R. S. ROBERTS, J. HIRSH AND J. G. KELTON An improved definition of immune heparin-induced thrombocytopenia in postoperative orthopedic patients. *Archives of internal medicine*, Nov 10 2003, 163(20), 2518-2524.
- WARKENTIN, T. E., R. S. ROBERTS, J. HIRSH AND J. G. KELTON Heparin-induced skin lesions and other unusual sequelae of the heparin-induced thrombocytopenia syndrome: a nested cohort study. *Chest*, May 2005a, 127(5), 1857-1861.
- WARKENTIN, T. E., J. A. SHEPPARD, P. HORSEWOOD, P. J. SIMPSON, et al. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*, Sep 1 2000, 96(5), 1703-1708.
- WARKENTIN, T. E., J. A. SHEPPARD, J. C. MOORE, R. J. COOK, et al. Studies of the immune response in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*, May 14 2009, 113(20), 4963-4969.
- WARKENTIN, T. E., J. A. SHEPPARD, J. C. MOORE, K. M. MOORE, et al. Laboratory testing for the antibodies that cause heparin-induced thrombocytopenia: how much class do we need? *The Journal of laboratory and clinical medicine*, Dec 2005b, 146(6), 341-346.
- WARKENTIN, T. E. AND J. I. SHEPPARD Generation of platelet-derived microparticles and procoagulant activity by heparin-induced thrombocytopenia IgG/serum and other IgG platelet agonists: a comparison with standard platelet agonists. *Platelets*, 1999, 10(5), 319-326.

HIT snadno a rychle

Kontinuálně aktualizovaný přehled zásadních informací o heparinem indukované trombocytopenii

Gumulec J, Kaščík M, Novotný J, Vrublová P, Lichá K, Hanzelková V, Loučka P, Lochman I, Turjap M

WARKENTIN, T. E., J. I. SHEPPARD, J. C. MOORE, C. S. SIGOUIN, et al. Quantitative interpretation of optical density measurements using PF4-dependent enzyme-immunoassays. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH, Aug 2008, 6(8), 1304-1312.