

DIAGNOSI E TERAPIA DELLA TROMBOCITOPENIA EPARINA INDOTTA

1. Introduzione ed obiettivi	3
2 Sinossi delle raccomandazioni	6
3. Diagnosi	13
3.1 Conteggio piastrinico	13
3.2 Efficacia degli score clinici nella diagnosi di HIT	14
3.3 Efficacia dei test immunologici nella diagnosi di HIT	15
3.3.1 Test ELISA tradizionali	15
3.3.2 Test ELISA rapido	16
3.4 Efficacia dei test funzionali nella diagnosi di HIT	17
3.4.1 Test di rilascio della serotonina (SRA)	17
3.4.2 "Heparin-Induces Platelet Aggregation" (HIPA)	18
3.4.3 Citofluorimetria (FCA)	19
3.4.4 Test di aggregazione piastrinica (PAT)	19
3.4.5 Test di rilascio ATP (Lumiaggregometria)	20
3.5 Efficacia dei test strumentali per la diagnosi di tromboembolismo venoso (TEV)	20
4. Terapia	21
4.1 Profilassi antitrombotica in pazienti con pregressa HIT	21
4.2 Terapia anticoagulante in pazienti con pregressa HIT	21

4.3	HIT in pazienti in profilassi antitrombotica	21
4.4	HIT in pazienti in terapia eparinica	22
4.4.1	Lepirudina	22
4.4.2	Argatroban	23
4.4.3	Danaparoid	24
4.4.4	Bivalirudina	25
4.4.5	Fondaparinux	25
4.4.6	Dermatan Solfato	26
4.4.7	VKA	26
4.5	HIT in corso di altre procedure	26
4.5.1	Bivalirudina	27
4.5.2	Argatroban	28
4.5.3	Lepirudina	29
4.5.4	Danaparoid	29
4.5.5	Fondaparinux	29
4.5.6	Dermatan Solfato	30
4.5.7	VKA	30
5	Considerazioni economiche	31
6	Raccomandazioni per la ricerca	34
7	Suggerimenti per l'applicazione delle linee-guida	34
8	Abbreviazioni	35
9	Appendici	36
	Appendice 1: Composizione del gruppo di lavoro multidisciplinare	36
	Appendice 2: Quesiti clinici	38
	Appendice 3: Strategie di ricerca	41
	Appendice 4: Sintesi dei risultati della ricerca bibliografica	43
	Appendice 5: Revisori esterni	44
	Appendice 6: 4Tscore	45
	Appendice 7: Fonti di finanziamento	47
	Appendice 8: Conflitti d'interesse	48
10	Bibliografia	48

Data revisione: 2.6.2010

1 Introduzione ed obiettivi

L'utilizzo di eparina, non frazionata (ENF) o a basso peso molecolare (EBPM), può essere complicato dall'insorgenza di una piastrinopenia eparina-indotta (HIT), recentemente descritta anche con l'utilizzo di altri farmaci anticoagulanti. Questa sindrome, provocata dalla formazione di anticorpi (AbHIT) in grado di legarsi al complesso formato dal fattore piastrinico 4-eparina (PF4-Hep), è potenzialmente fatale poiché in almeno il 50% dei casi si associa a manifestazioni trombotiche che possono far precipitare il quadro clinico. Per poter parlare di HIT è quindi necessaria la presenza di tre elementi: recente esposizione all'eparina, riduzione della conta piastrinica e dimostrazione della presenza di AbHIT. In caso di complicanze tromboemboliche si parla di piastrinopenia eparina-indotta con trombosi (HITT) [1;2].

Quadro clinico. Tipicamente l'insorgenza della piastrinopenia avviene entro 5-10 giorni dall'inizio della terapia eparinica. Per piastrinopenia si intende piastrine (PLT) $<150.000 \text{ mm}^3$ o una caduta del conteggio piastrinico del 50% o più rispetto al basale. In genere si tratta di forme più moderate rispetto ad altri tipi di piastrinopenia (es. ITP, farmaci) con un nadir (espresso come mediana) di circa $50-60.000/\text{mm}^3$; solo nel 10-15% dei pazienti si ha un conteggio piastrinico <20.000 . Dopo sostituzione dell'eparina con altro farmaco anticoagulante idoneo, si assiste, in genere, alla normalizzazione del conteggio piastrinico entro pochi giorni [1;2].

Meno frequentemente (20-30%), la riduzione della conta piastrinica può insorgere nelle prime 24 ore di trattamento eparinico ("early-onset") ed è legata a una precedente ma recente esposizione all'eparina [3;4]. E' bene ricordare come la presenza in circolo di AbHIT sia transitoria e come questi, in genere, non siano più rilevabili dopo 100 giorni (mediana 50-85, in base al metodo utilizzato) [3].

Infine, sono stati descritti casi a insorgenza tardiva, 14 o più giorni dopo l'inizio della terapia eparinica, spesso dopo che il farmaco è già stato sospeso ("delayed-onset"). Questa particolare forma è spesso associata alla presenza di AbHIT di tipo IgG ad alto titolo e giustificata dal fatto che lo stato protrombotico che caratterizza la HIT si protrae per numerosi giorni dopo la sospensione del trattamento eparinico (si veda il successivo paragrafo sulla patogenesi) [5;6].

In almeno il 50 % dei casi la HIT è complicata da eventi tromboembolici venosi e/o arteriosi. Come già ricordato in questi casi si parla di HITT. Il rapporto tra eventi venosi e arteriosi è di circa 4:1 e può diventare fino a 10:1 in alcune sottopopolazioni come ad esempio in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore. Più raramente sono state descritte reazioni e/o necrosi cutanee nel punto d'iniezione dell'eparina (ENF o EBPM) e reazioni sistemiche dopo bolo di ENF [1].

Epidemiologia. La frequenza di HIT è variabile e dipende dai seguenti fattori: tipo di eparina (ENF bovina>ENF porcina>EBPM); durata del trattamento (11-14 gg>5-10 gg>1-4 gg); dosi utilizzate (dosi terapeutiche>dosi profilattiche); tipo di paziente (paziente post-chirurgico>paziente internistico>paziente ostetrica) [7]. Ulteriori elementi di rischio da considerare sono una recente esposizione all'eparina (negli ultimi 100 giorni) e il sesso (F>M) [2;7]. Sulla base della sua prevalenza, la HIT può essere classificata come: frequente (>1%), poco frequente (0,1-1%) e rara (<0,1%). I pazienti che ricevono ENF hanno un rischio di HIT variabile e compreso tra 0,5% e 5% [8], oscillando tra il 5% dei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica, il 2% dei pazienti cardiocirurgici e lo 0,5% dei pazienti internistici. L'EBPM provoca HIT in misura inferiore rispetto all'ENF (rischio circa 3-10 volte più basso) ma dà reazione crociata con gli AbHIT indotti da ENF [8].

Patogenesi: Sul piano patogenetico, la HIT si caratterizza per uno stato protrombotico immuno-mediato multifattoriale associato ad un'abnorme generazione di trombina.

Dopo somministrazione di eparina, si assiste a un incremento di 15-30 volte dei livelli circolanti di PF4 (proteina a carica positiva ad alta affinità per eparina, appartenente alla sottofamiglia CXC delle chemochine presente all'interno degli α -granuli piastrinici, e legata ai glicosaminoglicani della parete vascolare). L'eparina si lega al PF4 inducendone cambiamenti conformazionali che favoriscono la formazione di tetrameri o ottameri di PF4 e l'esposizione di due nuovi epitopi. Il complesso PF4-eparina (PF4-Hep) induce la formazione di anticorpi (AbHIT) che si legano al complesso PF4-Hep attraverso i due nuovi epitopi così da formare un immunocomplesso "*AbHIT-PF4-Hep*" [1;2]. Perché avvenga la formazione del complesso PF4-Hep, sono necessarie concentrazioni ottimali di PF4 ed eparina in un rapporto stechiometrico di circa 2:1. In presenza di alte concentrazioni di eparina il legame degli AbHIT al complesso PF4-Hep viene distrutto [1;2].

Sebbene si possano formare anticorpi di tutte e tre le classi (G, A e M), solo le immunoglobuline di classe G (IgG) sono importanti per l'attivazione piastrinica. Infatti, gli immunocomplessi "*AbHIT-PF4-Hep*" attivano le piastrine legandosi al recettore piastrinico Fc γ RIIA, specifico per le IgG, con formazione di aggregati piastrinici e conseguente piastrinopenia [1;2]. Il ruolo di IgM e IgA è ancora oggetto di dibattito, anche se la maggior parte degli Autori ritiene abbiano un ruolo marginale nella patogenesi della HIT [9;10].

In rari casi è stata dimostrata la presenza di anticorpi diretti verso altre due citochine, omologhe di PF4: Interleuchina-8 (IL-8) e "Neutrophil activating peptide-2" (NAP-2) anch'essi in grado di attivare le piastrine [11].

In aggiunta, numerosi altri meccanismi sono coinvolti nell'abnorme formazione di trombina così da favorire gli eventi trombotici della HIT, in particolare [1;2]:

- L'attivazione piastrinica da parte degli immunocomplessi "*AbHIT-PF4-H*" provoca cambiamenti conformazionali della membrana con rilascio di microparticelle procoagulanti che amplificano la generazione di trombina.
- Il PF4 rilasciato dalle piastrine si lega ai glicosaminoglicani presenti sulla superficie delle cellule endoteliali, danneggiando l'endotelio e aumentando l'espressione di fattore tissutale.
- Gli AbHIT inducono un'aumentata sintesi e rilascio di fattore tissutale da parte dei monociti
- Rilascio di ulteriore PF4 dagli α -granuli e amplificazione dei meccanismi descritti.
- Il PF4 rilasciato dalle piastrine attivate si lega all'eparina neutralizzandone l'attività anticoagulante.

E' bene precisare come questo stato procoagulante multifattoriale persista per molti giorni dopo la sospensione dell'eparina. Questo punto influenza la prognosi. In caso di HIT, non è sufficiente sospendere immediatamente il trattamento eparinico ma deve essere iniziato un altro anticoagulante non in grado di interagire con gli AbHIT per prevenire gli eventi trombotici. Infatti in caso di sola sospensione del trattamento eparinico, l'incidenza di eventi tromboembolici è risultata del 20-50% a seconda del tipo di popolazione esaminata [12-14], con il rischio più alto nei pazienti post-chirurgici [12].

Termini del problema. Nonostante la pubblicazione di numerose rassegne [1;2;15;16] e linee guida [17;18], esistono ancora punti aperti riguardo la diagnosi, la terapia e la gestione della HIT. Inoltre, le raccomandazioni e i suggerimenti delle sopraccitate linee guida non sono sempre applicabili alla realtà sanitaria italiana.

Il sospetto clinico di HIT andrebbe confermato attraverso uno o più test di laboratorio specialistici (test immunologici o funzionali) che non sono tuttavia disponibili in tutte le realtà assistenziali. Il ruolo degli score clinici andrebbe enfatizzato, sia per acquisire una maggior percezione del problema, sia per il loro possibile ruolo nella selezione dei pazienti su cui eseguire o meno i test specialistici di laboratorio consentendone un più razionale utilizzo. Altro punto è la scelta dei test di laboratorio; in particolare va chiarito se sia sufficiente l'utilizzo di un test immunologico o se invece sia necessario utilizzare anche un test funzionale di conferma e, in

quest'ultimo caso, quale.

Relativamente alla terapia, in Italia i farmaci presenti in prontuario sono la lepirudina e, più recentemente, l'argatroban e la bivalirudina. Ciascuno di questi farmaci ha delle precise limitazioni di utilizzo. La lepirudina è un farmaco di scarsa maneggevolezza (infusione endovenosa, monitoraggio mediante aPTT, problemi di sovradosaggio in caso di insufficienza renale), può associarsi a gravi reazioni anafilattiche e complicanze emorragiche [19]. Inoltre la lepirudina non è indicata per la tromboprolifassi; né può essere utilizzata nei pazienti con controindicazioni all'uso degli antagonisti della vitamina K (VKA) che richiedano un trattamento anticoagulante cronico. Considerazioni simili possono essere fatte per l'argatroban che inoltre può interferire con la determinazione dell'INR (con conseguenti problemi in caso di necessità di embricazione con VKA). Infine, la bivalirudina ha come unica indicazione il trattamento di HIT in pazienti sottoposti a procedure di angioplastica coronarica.

E' inoltre necessario definire se si debbano attuare comportamenti diversi in caso di HIT e HITT così come nei pazienti con pregressa HIT. Altro punto da chiarire è la frequenza del conteggio piastrinico. Obiettivo di questa linea guida è quello di rispondere ai suddetti quesiti tenendo conto della realtà sanitaria italiana.

Benefici attesi dalla elaborazione e successiva implementazione della presente linea guida sono una maggiore consapevolezza del problema, l'applicazione di un modello di anamnesi strutturata (valutazione pre-test), l'appropriato utilizzo dei test diagnostici, la riduzione dei costi (intesa come riduzione del numero di complicanze, riduzione della durata della degenza, del numero di consulenze specialistiche e di ulteriori indagini diagnostiche), la riduzione del rischio per i pazienti (grazie ad una diagnosi più tempestiva di HIT e una riduzione delle complicanze). **La popolazione** cui la LG dovrà essere applicata è quella dei pazienti, di qualsiasi età, internisti o chirurgici, ambulatoriali o ospedalieri, che stiano assumendo o debbano iniziare farmaci per i quali sia stata descritta comparsa di HIT. In particolare, sono state identificate cinque popolazioni: 1. Profilassi antitrombotica in pazienti con pregressa HIT; 2. Terapia anticoagulante in pazienti con pregressa HIT; 3. HIT in corso di profilassi antitrombotica; 4. HIT in corso di terapia eparinica; 5. HIT in corso di altre procedure (angioplastica coronarica-stent, cardiocirurgia, chirurgia vascolare, emodialisi). Sono stati accorpate i pazienti con HIT e HITT perché non ci sono differenze nel trattamento delle due popolazioni. Infatti, come già ricordato, almeno il 50% dei pazienti con HIT sviluppa complicanze tromboemboliche. Inoltre, in caso di sola sospensione di eparina, almeno il 20% dei pazienti svilupperà una HITT [12-14]. Per questo motivo da ora in poi, se non diversamente specificato, sarà utilizzato il solo termine HIT comprendente entrambe le popolazioni.

Il **setting** elettivo comprende sia l'assistenza primaria sia quella secondaria e riguarda tutte le procedure che comportino l'esposizione a e/o i trattamenti con farmaci per i quali sia stata descritta comparsa di HIT. Gli **interventi diagnostici** considerati dalla LG comprendono: la stratificazione e la sorveglianza dei pazienti a rischio di HIT, score clinici e test specifici di laboratorio (distinti in funzionali e immunologici), test strumentali per la diagnosi di tromboembolismo venoso. Gli **interventi terapeutici** comprendono i seguenti farmaci: Lepirudina, Bivalirudina, Fondaparinux, Dermatan solfato, Argatroban, Danaparoid, VKA. I **professionisti** a cui la LG è rivolta sono l'ematologo, l'internista, il cardiocirurgo, l'emodinamista, il cardiologo, l'anestesista, il laboratorista, il neurologo, il medico di medicina generale.

2 Sinossi delle raccomandazioni

2.1 Diagnosi

Grado	Raccomandazione
-------	-----------------

B	Nei pazienti con pregressa HIT, l'uso dei test diagnostici per la ricerca di AbHIT è suggerito solo in coloro che debbano essere sottoposti a procedure/interventi di cardiocirurgia o chirurgia vascolare. Il grado di raccomandazione si basa sulle implicazioni terapeutiche che ne derivano (possibilità di usare ENF nei pazienti sieronegativi).
----------	--

D	Con l'eccezione di coloro che debbano essere sottoposti a procedure/interventi di cardiocirurgia o chirurgia vascolare, l'uso dei test diagnostici per la ricerca di AbHIT non è raccomandato nei pazienti con pregressa HIT per i costi e la mancanza di benefici derivanti da una simile strategia.
----------	---

2.2 Conteggio Piastrinico

C	In tutti i pazienti che debbano iniziare una profilassi o terapia con ENF o EBPM, si suggerisce un conteggio basale.
----------	--

C	In tutti i pazienti in profilassi o terapia con ENF, si suggerisce di eseguire il conteggio piastrinico ogni 2-3 giorni dal 4°-5° gg fino al 14°-15° (o fino all'interruzione del trattamento con eparina se questo dovesse avvenire prima).
----------	--

C	In tutti i pazienti in profilassi post-chirurgica o in terapia con EBPM, si suggerisce di eseguire il conteggio piastrinico ogni 3-5 giorni dal 4°-5° gg fino al 14°-15° (o fino all'interruzione del trattamento con eparina se questo dovesse avvenire prima).
----------	--

D	In tutti i pazienti in profilassi con EBPM per patologia internistica acuta, si suggerisce di eseguire il conteggio piastrinico ogni 5-7 giorni fino al 14°-15° (o fino all'interruzione del trattamento con eparina se questo dovesse avvenire prima).
----------	---

C	In caso di recente esposizione all'eparina (<100 gg) è consigliato il controllo giornaliero del conteggio piastrinico per i primi 4-5 gg.
----------	---

D	In tutte le pazienti con patologie ostetriche in profilassi con EBPM, si suggerisce di non eseguire il monitoraggio del conteggio piastrinico.
----------	--

2.3 Efficacia degli score clinici nella diagnosi di HIT

B	In caso di piastrinopenia in corso di trattamento eparinico, si consiglia l'utilizzo di uno score clinico per valutare la probabilità di HIT.
----------	---

B Tra gli score pubblicati, si suggerisce l'utilizzo del 4Tscore. Raccomandazione basata sul numero di evidenze disponibili e la dimostrazione di un elevato VPN.

D Nei pazienti con bassa probabilità clinica si può evitare l'esecuzione dei test specifici di laboratorio. Raccomandazione basata sulla evidenza di un elevato VPN e ottenuta mediante votazione con il metodo RAND.

Il 4Tscore andrebbe implementato nei vari ospedali, così da avere una maggiore percezione del problema.

2.4 Efficacia dei test immunologici nella diagnosi di HIT

B Nei pazienti con sospetto clinico di HIT, si raccomanda l'utilizzo di un test ELISA per la conferma diagnostica. La raccomandazione si basa sulla disponibilità di sistemi commerciali ampiamente validati e di facile esecuzione.

Al fine di migliorarne la specificità, si suggerisce l'utilizzo di ELISA specifici per la ricerca di Ab di classe IgG.

Al fine di migliorarne la specificità, si suggerisce l'innalzamento del cut-off della densità ottica a 1,0.

B Nei pazienti con sospetto clinico di HIT, si suggerisce l'utilizzo di un test ELISA rapido come valida alternativa all'ELISA tradizionale per la conferma diagnostica. La raccomandazione si basa sulla pronta disponibilità e facile esecuzione del test.

Qualora il test di laboratorio sia stato eseguito prima dello score clinico si consiglia di eseguire comunque anche il 4Tscore

In caso di test borderline o positivo, si consiglia di ripetere il test su campione non diluito e su diluizioni seriate del campione così da quantificarne il titolo anticorpale

2.5 Efficacia dei test funzionali nella diagnosi di HIT

B Si suggerisce, se disponibile, l'utilizzo del test di rilascio della serotonina (SRA) in caso di discrepanza o di risultati non univoci con i metodi immunologici.

B Si suggerisce, se disponibile, l'utilizzo dell' "Heparin-Induced Platelet Aggregation" (HIPA) in caso di discrepanza o di risultati non univoci con i metodi immunologici.

Ai fini dell'accuratezza del metodo si raccomanda di utilizzare piastrine altamente reattive verso sieri HIT, provenienti da almeno 4 donatori,.

B Si suggerisce, se disponibile, l'utilizzo dei test citofluorimetrici (FCA) in caso di discrepanza o di risultati non univoci con i metodi immunologici.

Considerata la diffusione, i tempi e la relativa facilità di esecuzione, si ritiene che la FCA sia il test funzionale da implementare negli ospedali italiani

B L'utilizzo dei test di aggregazione piastrinica (PAT), quale test funzionale nella diagnosi di HIT, non è raccomandato.

I dati attualmente disponibili sul test di rilascio di ATP valutato mediante lumiaggregometria non sono sufficienti per esprimere una raccomandazione.

2.6 Efficacia dei test strumentali per la diagnosi di tromboembolismo venoso (TEV)

D L'utilizzo di test strumentali per la diagnosi di TEV nei pazienti con sospetta HIT, asintomatici, non è raccomandata a causa dell'impossibilità di prevedere la localizzazione dell'evento trombotico e dei costi che una simile strategia comporterebbe, in assenza di una reale dimostrazione di efficacia.

2.7 Profilassi antitrombotica in pazienti con pregressa HIT

C Si suggerisce l'utilizzo di Fondaparinux nella profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti con pregressa HIT. Il grado di raccomandazione tiene conto delle scarse alternative.

C Si suggerisce l'utilizzo dei VKA nella profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti con pregressa HIT. Il grado di raccomandazione tiene conto delle scarse alternative.

B Si suggerisce di considerare la possibilità di utilizzare il Danaparoid pur non essendo attualmente disponibile in Italia. Il grado di raccomandazione tiene conto di: maneggevolezza, profilo di sicurezza, mancanza di alternative in alcune coorti di pazienti (gravidanza, dialisi, pediatria).

D Si suggerisce l'utilizzo di Dermatan Solfato nella profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti con pregressa HIT.

Il Dermatan Solfato è un farmaco in fascia H utilizzabile solo in ambiente ospedaliero

2.8 Terapia anticoagulante in pazienti con pregressa HIT

Non sono presenti in letteratura studi che abbiano valutato esclusivamente questa tipologia di pazienti; tuttavia molti degli studi comprendono una coorte di pazienti con pregressa HIT (es. 35 pazienti trattati con Lepirudina; 48 con Argatroban; quasi tutti quelli trattati con Bivalirudina)

Si rimanda, pertanto, ai capitoli 4.4 e 4.5 (punti 2.10 e 2.11 della sinossi) per la descrizione delle evidenze e le raccomandazioni relative a questi pazienti.

2.9 HIT in pazienti in profilassi antitrombotica

Il paziente in profilassi eparinica che sviluppi HIT deve sospendere immediatamente il trattamento in atto e sostituirlo con altro farmaco non derivato dall'eparina da somministrarsi a dosaggio terapeutico per prevenire le complicanze tromboemboliche. Come descritto nel capitolo della patogenesi, la sola sospensione dell'eparina non è sufficiente per evitare le complicanze trombotiche.

Pertanto a questi pazienti si applicano le stesse raccomandazioni descritte per i pazienti in terapia e per la cui descrizione si rimanda al capitolo 4.4 (punto 2.10 della sinossi).

2.10 HIT in pazienti in terapia eparinica

B In caso di alta probabilità clinica di HIT, il trattamento anticoagulante con farmaco non derivato dall'eparina, andrebbe iniziato immediatamente senza attendere la conferma del test di laboratorio. Il grado di raccomandazione tiene conto della prognosi sfavorevole della malattia non trattata.

B In caso di HIT in pazienti in terapia antitrombotica con ENF o EBPM, si suggerisce l'utilizzo di Lepirudina. Il grado di raccomandazione tiene conto delle scarse alternative terapeutiche e della prognosi sfavorevole della malattia non trattata.

B In pazienti con pregressa HIT che debbano iniziare un trattamento anticoagulante, si suggerisce l'utilizzo di Lepirudina. Il grado di raccomandazione tiene conto delle scarse alternative terapeutiche e della prognosi sfavorevole in caso di recidiva di HIT.

In tutti i pazienti con HIT, si suggerisce l'utilizzo di Lepirudina con una dose di partenza di 0,10 mg/Kg/ora, senza bolo iniziale, aggiustando le dosi in base al valore dell'aPTT (range 1,5-2,5) da eseguirsi ogni 4 ore fino al raggiungimento dello steady state.

In caso di pazienti particolarmente critici (ad esempio, con embolia polmonare massiva), si suggerisce di associare un bolo iniziale al dosaggio di 0,4 ml/kg.

In caso di insufficienza renale, la dose iniziale può essere ulteriormente ridotta a 0,05 mg/kg/ora e il controllo dell'aPTT deve essere eseguito ogni 4 ore fino al riscontro di due valori consecutivi in range prima di passare al monitoraggio giornaliero.

C In caso di HIT in pazienti in terapia antitrombotica con ENF o EBPM, si suggerisce l'utilizzo di Argatroban quale farmaco alternativo. Il grado di raccomandazione tiene conto sia delle scarse alternative terapeutiche e della prognosi sfavorevole della malattia non trattata, sia della scarsa qualità metodologica degli studi con Argatroban rispetto a quelli disponibili con Lepirudina.

C In pazienti con pregressa HIT che debbano iniziare un trattamento anticoagulante, si suggerisce l'utilizzo di Argatroban. Il grado di raccomandazione tiene conto sia delle scarse alternative terapeutiche e della prognosi sfavorevole della malattia non trattata, sia della scarsa qualità metodologica degli studi con Argatroban rispetto a quelli disponibili con Lepirudina.

B L'Argatroban costituisce il farmaco di scelta nei pazienti con insufficienza renale.

Si suggerisce l'utilizzo di Argatroban con una dose iniziale di 2 µg/kg/min, mantenendo successivamente l'aPTT 1,5-3,0 volte il valore basale.

In caso di alterata funzionalità epatica, si suggerisce di utilizzare Argatroban con una dose iniziale di 0,5-1,0 µg/kg/min, mantenendo successivamente l'aPTT 1,5-3,0 volte il valore basale.

Particolare attenzione deve essere rivolta alla fase di embricazione con VKA per la possibile interferenza di Argatroban sul valore dell'INR.

B In caso di HIT in pazienti in terapia antitrombotica con ENF o EBPM si suggerisce l'utilizzo di Danaparoid. Il grado di raccomandazione tiene conto delle scarse alternative terapeutiche, della prognosi sfavorevole della malattia non trattata e del profilo di sicurezza del farmaco.

B In caso di HIT in terapia antitrombotica con ENF o EBPM in corso di Gravidanza, si suggerisce l'utilizzo di Danaparoid. Il grado di raccomandazione si basa sulle mancanze di alternative terapeutiche e sulla prognosi sfavorevole della malattia non trattata.

B In caso di HIT in terapia antitrombotica con ENF o EBPM in Pediatria, si suggerisce l'utilizzo di Danaparoid. Il grado di raccomandazione si basa sulle scarse alternative terapeutiche e sulla prognosi sfavorevole della malattia non trattata.

Il Danaparoid non richiede in genere monitoraggio di laboratorio; è tuttavia consigliabile eseguire una valutazione dell'effetto anticoagulante attraverso la misurazione dell'attività anti-fattore Xa nei pazienti con insufficienza renale e nei soggetti di peso >90 kg. Una determinazione dell'attività anti-fattore Xa deve essere eseguita una volta ogni 1-2 mesi in caso di trattamento cronico.

Poiché è possibile una reattività crociata si suggerisce uno stretto controllo del conteggio piastrinico nei primi giorni di trattamento con Danaparoid.

D In assenza di alternative, si suggerisce l'utilizzo di Dermatan Solfato nel trattamento dei pazienti con HIT.

B L'uso dei VKA da solo non è raccomandato nella terapia della HIT per l'alto rischio di gangrene venose e trombosi arteriose.

Se la HIT insorge in corso di embricazione eparina-VKA, quest'ultimo deve essere immediatamente sospeso e ripreso solo dopo normalizzazione del conteggio piastrinico.

- Se la HIT insorge prima dell'inizio dell'embriazione, l'inizio di VKA andrà procrastinato solo dopo normalizzazione del conteggio piastrinico.

Non sono presenti in letteratura studi che abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza della bivalirudina in questa tipologia di pazienti. Il farmaco viene utilizzato solo in ambito cardiovascolare.

I dati attualmente disponibili non sono sufficienti ad esprimere una raccomandazione sull'utilizzo del Fondaparinux.

2.11 HIT in corso di altre procedure

C Nei pazienti con pregressa HIT, risultati sieronegativi alla successiva ricerca degli AbHIT, che debbano essere sottoposti a procedura/intervento di **Cardiochirurgia** o **Chirurgia Vascolare**, si suggerisce la possibilità di utilizzare ENF nella fase iniziale della procedura/intervento per poi passare successivamente ad altro farmaco non eparinico. Il grado di evidenza tiene conto dell'importanza di potere utilizzare ENF in questa specifica tipologia di pazienti.

B In pazienti con pregressa HIT che debbano essere sottoposti a PCI, si suggerisce l'utilizzo di Bivalirudina. Il grado di raccomandazione si basa sulle scarse alternative terapeutiche e sulla prognosi sfavorevole della malattia non trattata.

B In pazienti che sviluppino HIT in corso di PCI si suggerisce l'utilizzo di Bivalirudina. Il grado di raccomandazione si basa sulle scarse alternative terapeutiche e sulla prognosi sfavorevole della malattia non trattata.

B In pazienti con pregressa HIT che debbano essere sottoposti a interventi di **Cardiochirurgia**, si suggerisce l'utilizzo di Bivalirudina. Il grado di raccomandazione si basa sulle scarse alternative terapeutiche e sulla prognosi sfavorevole della malattia non trattata.

B In pazienti che sviluppino HIT in corso di interventi di **Cardiochirurgia**, si suggerisce l'utilizzo di Bivalirudina. Il grado di raccomandazione si basa sulle scarse alternative terapeutiche e sulla prognosi sfavorevole della malattia non trattata.

- Nell'esprimere queste raccomandazioni si tiene conto che il farmaco è attualmente disponibile in Italia con la sola indicazione PCI mentre nella BPAC è off-label. Riteniamo tuttavia di esprimere con questo un invito alle Autorità Regolatorie ad aggiungere questa seconda indicazione nella scheda tecnica della Bivalirudina.

C In pazienti con pregressa HIT che debbano essere sottoposti a interventi di **Chirurgia Vascolare**, si suggerisce l'utilizzo di Bivalirudina. Il grado di raccomandazione si basa sulle scarse alternative terapeutiche e sulla prognosi sfavorevole della malattia non trattata.

C In pazienti che sviluppino HIT in corso di interventi di Chirurgia Vascolare, si suggerisce l'utilizzo di Bivalirudina. Il grado di raccomandazione si basa sulle scarse alternative terapeutiche e sulla prognosi sfavorevole della malattia non trattata.

C In pazienti che sviluppino HIT in corso di PCI, in assenza di alternative, si suggerisce l'utilizzo di Argatroban.

C In pazienti che sviluppino HIT in corso di PCI, in assenza di alternative, si suggerisce l'utilizzo di Lepirudina.

C In pazienti che sviluppino HIT in corso di BPAC, in assenza di alternative, si suggerisce l'utilizzo di Lepirudina.

B L'utilizzo di Danaparoid nei pazienti con sindrome coronarica acuta che debbano essere sottoposti a by-pass aorto-coronarico non è raccomandato per l'alto rischio di eventi emorragici maggiori.

B In pazienti con pregressa HIT che debbano essere sottoposti a dialisi, si suggerisce l'utilizzo di Danaparoid. Il grado di raccomandazione si basa sulle scarse alternative terapeutiche e sulla prognosi sfavorevole della malattia non trattata.

B In pazienti che sviluppino HIT in corso di dialisi, si suggerisce l'utilizzo di Danaparoid. Il grado di raccomandazione si basa sulle scarse alternative terapeutiche e sulla prognosi sfavorevole della malattia non trattata.

Non sono presenti in letteratura studi che abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza del Fondaparinux in questa tipologia di pazienti.

Non sono presenti in letteratura studi che abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza del Dermatan Solfato in questa tipologia di pazienti.

Non sono presenti in letteratura studi che abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza dei VKA in questa tipologia di pazienti.

3 Diagnosi

Il sospetto clinico di HIT andrebbe posto tutte le volte ci si trovi di fronte ad una piastrinopenia (intesa come $PLT < 150.000 \text{ mm}^3$ o calo delle PLT di almeno il 50% rispetto al conteggio basale) in un paziente in trattamento eparinico da almeno 5 giorni (o meno se già esposto a eparina negli ultimi 100 giorni), in assenza di altre cause note per provocare piastrinopenia. Analogamente, in un paziente in trattamento eparinico da almeno 5 giorni (o meno se già esposto ad eparina negli ultimi 100 giorni) che sviluppi un'improvvisa complicità tromboembolica, andrebbe eseguito un conteggio piastrinico nel sospetto di presenza di HIT. Poiché nei pazienti chirurgici si assiste sovente a una trombocitosi reattiva post-operatoria, il valore "basale" da considerare per valutare l'eventuale calo piastrinico dovrebbe essere il picco post-chirurgico.

Gli studi disponibili in letteratura hanno sempre preso in considerazione ampie popolazioni. Per questo motivo, la descrizione delle evidenze di efficacia delle varie strategie diagnostiche è unica e applicabile alle tre seguenti popolazioni: sospetta HIT in paziente in profilassi o in terapia o sottoposto ad altre procedure.

Relativamente ai pazienti con pregressa HIT, la ricerca degli AbHIT andrebbe limitata ai soli pazienti sottoposti a cardiocirurgia o chirurgia vascolare nei quali è utile identificare soggetti sieronegativi in cui sia ancora possibile utilizzare ENF per breve periodo (si veda il successivo capitolo 4.5). Negli altri pazienti l'uso dei test specifici di laboratorio andrebbe invece scoraggiato perché non utile. Non esistono, infatti, evidenze che la sola presenza di AbHIT, in assenza di piastrinopenia, possa prevenire i casi di HIT. Pertanto, una simile strategia provocherebbe un aumento della spesa sanitaria in assenza di reali benefici.

B Nei pazienti con pregressa HIT, l'uso dei test diagnostici per la ricerca di AbHIT è suggerito solo in coloro che debbano essere sottoposti a procedure/interventi di cardiocirurgia o chirurgia vascolare. Il grado di raccomandazione si basa sulle implicazioni terapeutiche che ne derivano (possibilità di usare ENF nei pazienti sieronegativi).

D Con l'eccezione di coloro che debbano essere sottoposti a procedure/interventi di cardiocirurgia o chirurgia vascolare, l'uso dei test diagnostici per la ricerca di AbHIT non è raccomandato nei pazienti con pregressa HIT in considerazione dei costi elevati e della mancanza di benefici certi derivanti da una simile strategia.

3.1 Conteggio piastrinico

Non sono disponibili in letteratura studi che abbiano valutato la frequenza del conteggio piastrinico. Per questo motivo le raccomandazioni espresse di seguito sono state ottenute mediante consenso formale. Laddove c'è stato consenso unanime, il grado di raccomandazione è stato aumentato in considerazione dell'importanza del conteggio piastrinico ai fini della diagnosi di HIT e del basso costo dell'intervento sanitario. In caso di non unanimità (profilassi con EBPM nei pazienti con patologia internistica acuta e nelle pazienti con indicazioni ostetriche) il consenso formale è stato ottenuto mediante votazione con il metodo RAND.

C In tutti i pazienti che debbano iniziare una profilassi o terapia, con ENF o EBPM, si suggerisce un conteggio basale.

C In tutti i pazienti in profilassi o terapia con ENF, si suggerisce di eseguire il conteggio piastrinico ogni 2-3 giorni dal 4°-5° gg fino al 14°-15° (o fino all'interruzione del trattamento con eparina se questo dovesse avvenire prima).

C In tutti i pazienti in profilassi post-chirurgica o in terapia con EBPM, si suggerisce di eseguire il conteggio piastrinico ogni 3-5 giorni dal 4°-5° gg fino al 14°-15° (o fino all'interruzione del trattamento con eparina se questo dovesse avvenire prima).

- D** In tutti i pazienti in profilassi con EBPM per patologia internistica acuta, si suggerisce di eseguire il conteggio piastrinico ogni 5-7 giorni fino al 14°-15° (o fino all'interruzione del trattamento con eparina se questo dovesse avvenire prima).
- C** In caso di recente esposizione all'eparina (<100 gg), è consigliato il controllo giornaliero del conteggio piastrinico per i primi 4-5 gg.
- D** In tutte le pazienti con patologie ostetriche in profilassi con EBPM, si suggerisce di non eseguire il monitoraggio del conteggio piastrinico.

3.2 Efficacia degli score clinici nella diagnosi di HIT

Esistono numerosi score clinici [20-24] sviluppati e utilizzati per valutare l'efficacia di nuovi test diagnostici per la determinazione di AbHIT; solo il 4Ts score [25] e lo score di Lillo-Le Louet [26] sono stati valutati prospetticamente.

Le evidenze riguardanti lo score di Lillo-Le Louet sono limitate ad un singolo studio [26], di soli 84 pazienti in ambito cardiocirurgico, che non consente di trarre conclusioni certe.

Il 4Ts è stato valutato in tre studi prospettici [27-29] e in uno studio retrospettivo [30].

Nel primo studio [27] sono stati valutati complessivamente 326 pazienti consecutivi con sospetta HIT o piastrinopenia provenienti da un'ampia popolazione (Medicina, Terapia Intensiva, Cardiocirurgia), distinti in due gruppi: nel primo (100 pazienti) lo score è stato attribuito da un singolo operatore esperto; nel secondo (226 pazienti) da un gruppo eterogeneo di operatori. I risultati dello score clinico sono stati confrontati con quelli dei test specifici di laboratorio, eseguiti centralmente, in cieco, utilizzando sia un metodo immunologico (GTI-PF4 nel primo gruppo ed ELISA "in-house" nel secondo) che uno funzionale (SRA e HIPA, rispettivamente). La diagnosi di HIT era confermata se ambedue i test, immunologico e funzionale, risultavano positivi. In entrambi i gruppi si è registrato un altissimo valore predittivo negativo (VPN, rispettivamente 97% e 100%), mentre il valore predittivo positivo (VPP) è risultato alto solo nel gruppo con il singolo operatore esperto. Il principale limite dello score è risultato essere l'identificazione di altre cause di piastrinopenia.

Due successivi studi prospettici [28,29], condotti rispettivamente su 213 e 246 pazienti, in cui la diagnosi di HIT è stata effettuata mediante test funzionale (SRA), hanno confermato l'elevato VPN del 4Tscore (risultato pari al 100% in entrambi gli studi).

Un VPN del 100% è stato evidenziato anche in un recente studio retrospettivo [30] che ha incluso 120 pazienti con diagnosi di HIT confermata mediante FCA.

- B** In caso di piastrinopenia in corso di trattamento eparinico, si consiglia l'utilizzo di uno score clinico per valutare la probabilità di HIT.
- B** Tra gli score pubblicati si suggerisce l'utilizzo del 4Tscore. Raccomandazione basata sul numero di evidenze disponibili e la dimostrazione di un elevato VPN.
- D** Nei pazienti con bassa probabilità clinica si può evitare l'esecuzione dei test specifici di laboratorio. Raccomandazione basata sulla evidenza di un elevato VPN e ottenuta mediante votazione con il metodo RAND.

- Il 4Tscore andrebbe implementato nei vari ospedale, così da avere una maggiore percezione del problema.

3.3 Efficacia dei test immunologici nella diagnosi di HIT

3.3.1 Test ELISA tradizionali

Esistono essenzialmente due tipi di ELISA per la ricerca di anticorpi HIT, il primo utilizza come antigene il complesso PF4-eparina (PF4-Hep) [31]; il secondo il complesso tra PF4 e altri polianioni non eparinici (in genere Polivinil Sulfonato, PF4/PVS) [32]. Le evidenze disponibili sono numerose e sono state considerate solo quelle di buona qualità metodologica (es. confronto tra ELISA e test funzionali; popolazione con sospetta HIT ben definita e classificata secondo score clinici; inserimento di almeno 2 popolazioni di controllo oltre a quella in esame).

In un primo studio [33], condotto su 44 pazienti con sospetto clinico di HIT e 126 controlli (50 volontari sani, 35 pazienti con piastrinopenia da altre cause, 41 in trattamento eparinico da più di 7 gg senza piastrinopenia), è stato confrontato un'ELISA PF4-Hep vs PAT, dimostrando una maggiore sensibilità del test immunologico rispetto al test funzionale (98% vs 88%, rispettivamente) e una buona specificità.

Un successivo studio [34] ha confrontato un'ELISA "in-house" e un'ELISA commerciale su 162 e 207 pazienti complessivi, con diagnosi di HIT confermata mediante 14C-SRA, dimostrando una sensibilità dell'87% e 92% e una specificità del 90% e 98%.

Studi di minore qualità metodologica hanno confermato la buona sensibilità e specificità dei test immunologici [21;23;35].

Visentin e colleghi [32] hanno utilizzato per la prima volta il complesso PF4-PVS come antigene, confrontandolo con PF4-Hep e SRA sui sieri di 312 pazienti consecutivi con sospetto clinico di HIT. La concordanza tra i due ELISA è risultata perfetta (entrambi riscontravano 83 test positivi e 229 negativi). Il successivo confronto PF4-PVS vs SRA ha evidenziato una sensibilità e specificità, rispettivamente del 100% e 88%. E' comunque da evidenziare come 5 pazienti ELISA positivi e SRA negativi, avevano un quadro clinico tipico di una HIT di grado severo.

Un successivo studio di eccellente qualità metodologica [36] ha riconfermato la concordanza tra i due tipi di ELISA esaminando, in cieco, 100 sieri di pazienti con diagnosi di HIT confermata mediante SRA e 40 controlli (20 pazienti con sospetto clinico di HIT non confermato in laboratorio e 20 volontari sani). Entrambi gli ELISA hanno dimostrato un'eccellente sensibilità (100%); mentre il sistema che ha utilizzato il complesso PF4-PVS è risultato avere una migliore specificità (93% vs 63%). Tra i due metodi esiste anche una buona riproducibilità interlaboratorio [37].

Studi recenti hanno dimostrato come per migliorare la specificità dei test ELISA debbano essere considerati due aspetti: la classe anticorpale valutata e il titolo anticorpale (espresso come densità ottica).

Relativamente alla classe anticorpale, i due sistemi in commercio valutano la simultanea presenza di anticorpi di tutte e 3 le classi (IgG, IgM e IgA) sebbene, come già descritto in precedenza (cfr patogenesi), ai fini dell'attivazione e aggregazione piastrinica siano importanti soprattutto le IgG [1;2]. In un primo studio, condotto su 50 pazienti consecutivi sottoposti a chirurgia vascolare e in trattamento eparinico da almeno 5 giorni [38], è stato dimostrato come i livelli di AbHIT di classe IgG fossero significativamente più alti in pazienti con HIT rispetto a quelli dei pazienti con AbHIT in assenza di piastrinopenia o pazienti sottoposti a trattamento eparinico per più di una settimana con piastrinopenia da altre cause. Al contrario, non c'erano differenze significative tra i vari gruppi per quanto riguarda i livelli di IgM e IgA.

Questa osservazione è stata riconfermata in un successivo studio [39], condotto su 488 pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore in profilassi con ENF o EBPM, in cui sono stati messi a confronto un'ELISA PF4-PVS con un ELISA "in-house" specifico per Ab di classe IgG e un test funzionale (SRA). Tutti e 3 i metodi hanno dimostrato una sensibilità del 100%, mentre si sono riscontrate differenze significative riguardo la specificità (SRA>ELISA-IgG>PF4-PVS). Pertanto l'utilizzo di ELISA specifici per la sola classe IgG permetterebbe di migliorare la specificità del metodo.

In entrambi gli studi, i titoli anticorpali sono risultati più elevati nei pazienti con HIT o

Ib

Ib

Ib

Ib

HITT rispetto ai pazienti con AbHIT senza piastrinopenia. Sul piano fisiopatologico questa osservazione trova giustificazione nel fatto che più alto è il titolo anticorpale, maggiore sarà la generazione di trombina e il conseguente stato protrombotico. Fabris e colleghi hanno dimostrato come nei pazienti con HITT si registrino titoli anticorpali significativamente maggiori rispetto a quelli dei pazienti con HIT isolata [40]. Questa prima osservazione è stata riconfermata in due successivi studi. Nel primo [41] gli Autori hanno dimostrato come i pazienti con HIT e alti titoli anticorpali (densità ottica $\geq 1,0$) avevano un rischio di complicanze trombotiche 6 volte maggiore rispetto a pazienti con HIT e Ab a titolo inferiore (0,40-0,99). Nel secondo studio [42] è stato evidenziato come alti titoli anticorpali ben si correlano con la positività del test funzionale (SRA positivo). Studi successivi, di minore qualità metodologica [43-45], hanno confermato questa associazione tra titolo anticorpale e complicanze trombotiche. Pertanto, innalzare il cut-off della densità ottica (es. da 0,4 a 1,0), potrebbe aumentare la specificità del metodo, riducendo il numero dei falsi positivi.

B Nei pazienti con sospetto clinico di HIT, si raccomanda l'utilizzo di un test ELISA per la conferma diagnostica. La raccomandazione si basa sulla disponibilità di sistemi commerciali ampiamente validati e di facile esecuzione.

Al fine di migliorarne la specificità si suggerisce, l'utilizzo di ELISA specifici per la ricerca di Ab di classe IgG.

Al fine di migliorarne la specificità, si suggerisce l'innalzamento del cut-off della densità ottica a 1,0.

3.3.2 Test ELISA rapido

Gli ELISA rapidi offrono il vantaggio di una risposta rapida, in genere in 20-30 minuti. Le evidenze disponibili riguardano: l'ID-Heparin/PF4 antibody (H/PF4-PaGIA, Diamed, Svizzera) [46] e l'HealthTEST, Heparin/PF4 antibody Assay (Akers NJ, USA). I dati a disposizione di quest'ultimo, sono limitati a tre studi [47-49], due dei quali pubblicati solo come abstract [47,48], tutti comunque concordi nell'evidenziare un eccessivo numero di falsi positivi. Per questo motivo questo test non verrà ulteriormente considerato.

Le evidenze relative all' ID-Heparin/PF4 si basano su 4 lavori di buona qualità metodologica. Nel già ricordato studio di Eichler e colleghi [36], è stato confrontato l'ID-Heparin/PF4 con i due ELISA disponibili in commercio (HPIA Asserachrome, Stago e PF4/Polyanion, GTI) e due test funzionali (SRA e HIPA) su 100 sieri di pazienti con diagnosi di HIT confermata mediante SRA e 40 controlli. L'ID-Heparin/PF4 ha mostrato una sensibilità e specificità rispettivamente del 94% e 98%. **lb**

In un successivo studio [28], è stato valutato l'effetto combinato del test con il 4Tscore su 213 pazienti consecutivi con sospetto clinico di HIT. Come test di controllo sono stati anche eseguito un test ELISA (PVS-PF4 assay, HAT, GTI) e un test funzionale (SRA). Lo score clinico e i test di laboratorio sono stati eseguiti in cieco; la diagnosi di HIT si basava sui risultati del test funzionale. La sensibilità e specificità di ID-Heparin/PF4 è risultata, rispettivamente di 95,5% e 91,6%. Quando combinato con il 4Tscore, nei pazienti ad alto rischio (score 6-8) il valore predittivo positivo (post-test) è risultato del 98%; nei pazienti con score clinico basso (0-3) il valore predittivo negativo è risultato del 100%. **lb**

Questi risultati sono stati riconfermati in due successivi studi. Nel primo [29] l' ID-Heparin/PF4 è stato valutato da solo e in combinazione con il 4Tscore in 246 pazienti consecutivi con sospetto clinico di HIT con diagnosi confermata mediante SRA. Il test da solo ha mostrato un VPP e VPN rispettivamente del 35% e del 100%; invece, quando combinato con lo score clinico, il VPP e il VPN è risultato rispettivamente dell'80% e del 100%. Un VPN del 100%, sia da solo che in combinazione con il 4Tscore, è stato evidenziato anche nel successivo studio [30] in cui sono stati valutati 102 pazienti consecutivi con sospetto clinico di HIT con diagnosi confermata mediante FCA utilizzando un anticorpo anti-CD62 come marcatore di attivazione piastrinica. **lb**

Un recente studio ha evidenziato la possibilità di quantificare il titolo anticorpale **II**

attraverso diluizioni seriate [50]. Analogamente a quanto descritto per gli ELISA tradizionali, il rischio trombotico è risultato correlato con il titolo anticorpale. ||

B Nei pazienti con sospetto clinico di HIT, si suggerisce l'utilizzo di un test ELISA rapido come valida alternativa all'ELISA tradizionale per la conferma diagnostica. La raccomandazione si basa sulla pronta disponibilità e facile esecuzione del test.

Qualora il test di laboratorio sia stato eseguito prima dello score clinico si consiglia di eseguire comunque anche il 4Tscore

In caso di test borderline o positivo, si consiglia di ripetere il test su campione non diluito e su diluizioni seriate del campione così da quantificarne il titolo anticorpale

3.4 Efficacia dei test funzionali nella diagnosi di HIT

I test funzionali sono considerati più specifici dei test immunologici in quanto, valutando direttamente l'attivazione e l'aggregazione piastrinica, da un lato non sono influenzati dall'eventuale presenza di IgA e IgM, dall'altro evidenziano anche quei casi di HIT in cui siano coinvolti Ab anti-IL8 e anti-NAP-2 [1,2].

I limiti principali sono che si tratta di test complessi che richiedono personale specializzato e che pertanto non sono disponibili ovunque. Il loro non dovrebbe essere quindi un utilizzo di routine ma limitato solo a pochi casi selezionati. Al fine di migliorare sensibilità, specificità e riproducibilità di queste metodiche devono essere considerati i seguenti fattori [51,52]:

- Utilizzare piastrine lavate in luogo di plasma ricco di piastrine (PRP). I test che usano piastrine lavate si sono dimostrati più sensibili perché il plasma è ricco di IgG e di altre proteine inibitorie.
- Scelta dei donatori di piastrine. La reattività delle piastrine varia da donatore a donatore; pertanto, per ottenere il massimo della sensibilità è importante utilizzare piastrine provenienti da almeno 4 donatori diversi noti per essere ben reattivi verso sieri HIT. E' altresì importante usare come controllo positivo antisieri debolmente HIT positivi così da escludere falsi negativi.
- Dosi di eparina utilizzate. Le concentrazioni ottimali di eparina per ottenere una reazione positiva sono di 0,1-0,5 U mL⁻¹. Alte concentrazioni di eparina (in genere 100 U mL⁻¹) provocano l'inibizione della reazione. Questi differenti effetti a diverse concentrazioni di eparina sono specifici per gli AbHIT e costituiscono il cosiddetto "sistema a due punti" [20] che andrebbe sempre valutato per migliorare la specificità del test.

Il test di rilascio della serotonina (SRA) marcata con ¹⁴C è stato il primo test messo a punto e, per questo, da sempre considerato il gold standard. In tempi più recenti l'"Heparin-Induced Platelet Aggregation" (HIPA) e la citofluorimetria (FCA), usando come marcatori di attivazione piastrinica l'annessina V, un anticorpo anti-CD62 (p-selettina) o il rilascio di microparticelle procoagulanti hanno dimostrato sensibilità e specificità comparabili a quelli di SRA. E' da precisare come l'SRA e l'HIPA siano test poco diffusi in Italia. Di minore rilevanza sono i test di aggregazione piastrinica (PAT) e il rilascio di ATP mediante lumiaggregometria. Il primo perché ha sensibilità e specificità inferiori anche ai test immunologici; il secondo perché i dati a nostra disposizione, pur se promettenti, sono ancora insufficienti per permetterne una valutazione.

3.4.1 Test di rilascio della serotonina (SRA)

Il test di rilascio dai granuli piastrinici della serotonina (SRA) marcata con ¹⁴C [20] è stato il primo test messo a punto e, in quanto diretta espressione dell'attivazione e aggregazione piastriniche, è da sempre considerato il "gold standard" di riferimento. Le evidenze sono piuttosto limitate e basate essenzialmente su due studi non recenti di ||

scarsa qualità metodologica.

Sheridan e colleghi [20] hanno valutato 28 campioni di pazienti con sospetto clinico di HIT e 573 controlli (15 volontari sani, 408 pazienti non selezionati che non avevano ricevuto eparina, 50 soggetti che avevano ricevuto eparina senza sviluppare piastrinopenia e 100 pazienti con piastrinopenia da altre cause). Nei pazienti con sospetta HIT è stato applicato uno score clinico per valutare la probabilità pre-test. Tutte le determinazioni sono state eseguite, in cieco, da un unico operatore. Gli Autori hanno evidenziato un'alta specificità e sensibilità con una correlazione diretta tra probabilità clinica e risultato del test. Tutti e sei i pazienti con alta probabilità clinica sono risultati positivi; i 4 campioni a bassa probabilità clinica sono risultati negativi.

I risultati sono stati confermati da un successivo studio di Favalaro e colleghi [53] di scarsa qualità metodologica (sono stati studiati 84 pazienti con sospetto clinico di HIT ma erano disponibili i dati clinici di soli 22 pazienti). Con i possibili bias legati alla selezione del paziente, lo studio ha confermato la correlazione tra probabilità clinica e positività del test e ha evidenziato una sensibilità della diagnosi di HIT quasi doppia rispetto ai normali test di aggregazione piastrinica.

I limiti di questo test sono quelli di essere disponibili in pochi laboratori, di richiedere personale specializzato e di usare isotopi radioattivi. Recenti studi hanno dimostrato come il rilascio di serotonina possa essere valutato utilizzando un test ELISA [54] o la cromatografia liquida ad alta pressione (HPLC) [55,56] con risultati sovrapponibili a quelli ottenuti con isotopo radioattivo.

B Si suggerisce, se disponibile, l'utilizzo di SRA in caso di discrepanza o di risultati non univoci con i metodi immunologici.

3.4.2 "Heparin-Induced Platelet Aggregation" (HIPA)

Le evidenze sono limitate e si basano su due lavori. Nel primo studio [57] sono stati valutati i sieri di 34 pazienti con sospetto clinico di HIT, confrontando l'HIPA test con SRA e PAT. Gli Autori hanno dimostrato un'elevata concordanza tra HIPA e SRA (coefficiente di contingenza corretto, $CC_{corr}=0,93$) e una maggiore sensibilità di HIPA rispetto a PAT ($CC_{corr}=0,71$).

La superiorità di HIPA rispetto al PAT è stata riconfermata in un successivo studio condotto su 209 pazienti con sospetto clinico di HIT [21].

Nel già citato studio di Eichler e colleghi [37], teso a valutare la concordanza interlaboratorio, è stato dimostrato come, per una buona riproducibilità del metodo, siano necessari accurati controlli di qualità e personale specializzato ed esperto. Gli Autori ne sconsigliano l'impiego per uso saltuario.

B Si suggerisce, se disponibile, l'utilizzo di HIPA in caso di discrepanza o di risultati non univoci con i metodi immunologici.

Ai fini dell'accuratezza del metodo si raccomanda di utilizzare piastrine altamente reattive verso sieri HIT, provenienti da almeno 4 donatori.

3.4.3 Citofluorimetria (FCA)

Le evidenze disponibili suggeriscono che la FCA è un test funzionale adeguato e di rapida esecuzione, paragonabile per accuratezza a SRA; tuttavia i dati a disposizione sono limitati poiché provengono da un singolo studio di buona qualità metodologica che ha valutato il rilascio di microparticelle, da 3 studi che hanno utilizzato annessina V e un solo lavoro che ha utilizzato un anti-CD62 (p-selettina) come marcatori di attivazione piastrinica.

Lee e colleghi [58] hanno valutato, in cieco, il rilascio di microparticelle piastriniche mediante FCA in 385 campioni consecutivi di pazienti con sospetta HIT, utilizzando SRA come test di riferimento. Gli Autori hanno evidenziato una concordanza tra i metodi del 96% ($k=0,91$). Ib

In un successivo studio [59] è stata utilizzata l'Annessina V come marcatore di attivazione confrontando FCA vs SRA in 25 pazienti consecutivi con sospetta HIT e 10 controlli sani. Anche in questo caso si è riscontrata una eccellente concordanza tra metodi, evidenziando una sensibilità e specificità, rispettivamente di 95% e 100%. II

Poley e colleghi [60] hanno confrontato FCA con HIPA in 248 pazienti consecutivi con sospetta HIT e in 97 controlli sani, confermando l'accuratezza del metodo (sensibilità e specificità rispettivamente del 100% e del 95%). II

Un recente studio [61], ha suggerito l'utilità dell'anticorpo anti-CD62 come marcatore di attivazione piastrinica, tuttavia lo scarso campione analizzato e l'assenza di un test di controllo quale SRA o HIPA ne limitano la potenza e non consentono di esprimere un giudizio. II

B Si suggerisce, se disponibile, l'utilizzo della Citofluorimetria in caso di discrepanza o di risultati non univoci con i metodi immunologici.

Considerata la diffusione, i tempi e la relativa facilità di esecuzione, si ritiene sia il test funzionale da implementare negli ospedali italiani.

3.4.4 Test di aggregazione piastrinica (PAT)

Il test di aggregazione piastrinica (PAT) è stato il primo a essere utilizzato nella diagnosi di HIT [62]. Le evidenze sono numerose con studi di buona qualità metodologica in cui il test ha tuttavia mostrato avere una sensibilità e specificità inferiore sia ai test funzionali (SRA, HIPA, ELISA) che immunologici (ELISA).

Greinacher e colleghi [57] hanno confrontato PAT, HIPA e SRA (quest'ultimo utilizzato come gold standard di riferimento) utilizzando i sieri di 34 pazienti con sospetta HIT. Gli Autori hanno dimostrato come PAT abbia una sensibilità inferiore sia a HIPA che a SRA. II

Chong e colleghi [52] hanno valutato il PAT in 17 pazienti con diagnosi clinica di HIT e 60 controlli (23 volontari sani, 17 pazienti in trattamento eparinico per almeno 7 giorni senza piastrinopenia e 20 pazienti con piastrinopenia da altre cause) confermando una minore sensibilità e specificità rispetto a SRA). II

Studi successivi hanno confermato la minore sensibilità di PAT sia nei confronti di HIPA [21] e SRA [23;33] sia nei confronti dei test ELISA [21;23;33]. II

B L'utilizzo del PAT, quale test funzionale nella diagnosi di HIT, non è raccomandato.

3.4.5 Test di rilascio ATP (Lumiaggrometria)

Mediante l'uso di lumiaggrometro, si valuta, quale marcatore di attivazione piastrinica, il rilascio di ATP dai granuli densi. Nell'unico studio disponibile [63] è stato confrontato il test di rilascio dell'ATP con SRA in 64 campioni complessivi (34 pazienti consecutivi con sospetta HIT, 10 sieri SRA positivi, 5 sieri SRA negativi, 5 pazienti con piastrinopenia da altre cause e 10 controlli sani) riscontrando una sensibilità e specificità rispettivamente del 100% e 92%. Le evidenze derivanti da questo studio suggeriscono come il rilascio di ATP valutato mediante lumiaggrometro sia un test funzionale adeguato e di rapida esecuzione, paragonabile a SRA; tuttavia i dati a disposizione sono troppo limitati per potere esprimere un giudizio definitivo. **II**

I dati attualmente disponibili sul test di rilascio di ATP valutato mediante lumiaggrometria non sono sufficienti per esprimere una raccomandazione.

3.5 Efficacia dei test strumentali per la diagnosi di tromboembolismo venoso (TEV)

Non sono presenti in letteratura studi che abbiano valutato l'efficacia di test strumentali per la diagnosi di TEV nei soggetti con sospetta HIT. Per questo motivo la raccomandazione espressa di seguito è stata ottenuta mediante consenso formale.

D L'utilizzo di test strumentali per la diagnosi di TEV nei pazienti con sospetta HIT, asintomatici, non è raccomandata a causa dell'impossibilità di prevedere la localizzazione dell'evento trombotico e dei costi che una simile strategia comporterebbe, in assenza di una reale dimostrazione di efficacia.

4 Terapia

4.1 Profilassi antitrombotica in pazienti con pregressa HIT

In linea generale andrebbero utilizzati farmaci a basso rischio di HIT. I farmaci attualmente disponibili in Italia per la terapia (Lepirudina e Argatroban) non sono utilizzabili in questo contesto. Nel prontuario sono disponibili Fondaparinux e VKA. Vanno inoltre ricordati Dermatan Solfato (che ha come indicazione la prevenzione del tromboembolismo venoso ma è utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile) e Danaparoid (attualmente non disponibile in Italia).

I dati disponibili in letteratura su questa tipologia di pazienti sono limitati a pochi case report o case series in cui è stato utilizzato Fondaparinux, Danaparoid, e Dermatan Solfato. Per questo motivo le raccomandazioni espresse di seguito sono state ottenute mediante consenso formale.

C Si suggerisce l'utilizzo di Fondaparinux nella profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti con pregressa HIT. Il grado di raccomandazione tiene conto della ridotte alternative.

Si raccomanda il monitoraggio del conteggio piastrinico.

C Si suggerisce l'utilizzo VKA nella profilassi del tromboembolismo in pazienti con pregressa HIT. Il grado di raccomandazione tiene conto della scarse alternative.

B Si suggerisce di considerare la possibilità di utilizzare il Danaparoid pur non essendo attualmente disponibile in Italia. Il grado di raccomandazione tiene conto di: maneggevolezza, profilo di sicurezza, mancanza di alternative in alcune coorti di pazienti (gravidanza, dialisi, pediatria).

D Si suggerisce l'utilizzo di Dermatan Solfato nella profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti con pregressa HIT.

Farmaco in fascia H utilizzabile solo un ambiente ospedaliero.

4.2 Terapia anticoagulante in pazienti con pregressa HIT

Non sono presenti in letteratura studi che abbiano valutato esclusivamente questa tipologia di pazienti; tuttavia molti degli studi comprendono una corte di pazienti con pregressa HIT (es. 35 pazienti trattati con Lepirudina; 48 con Argatroban; quasi tutti quelli trattati con Bivalirudina).

Si rimanda, pertanto, ai capitoli 4.4 e 4.5 per la descrizione delle evidenze e le raccomandazioni relative a questi pazienti.

4.3 HIT in pazienti in profilassi antitrombotica

Il paziente in profilassi eparinica che sviluppi HIT deve sospendere immediatamente il trattamento in atto e sostituirlo con altro farmaco non eparinico da somministrarsi a dosaggio terapeutico per prevenire le complicanze tromboemboliche. Come già descritto nel capitolo della patogenesi, la sola sospensione dell'eparina non è sufficiente per evitare le complicanze trombotiche.

Pertanto a questi pazienti si applicano le stesse raccomandazioni descritte per i pazienti in terapia e per la cui descrizione si rimanda al capitolo 4.4.

4.4 HIT in pazienti in terapia eparinica

In caso di HIT, il trattamento eparinico deve essere immediatamente sospeso e sostituito con altro farmaco non eparinico. Nel caso in cui il sospetto clinico sia elevato, questo dovrebbe avvenire prima di avere la conferma di laboratorio.

Il principale limite della maggior parte degli studi di terapia della HIT è l'assenza di randomizzazione con un farmaco alternativo a quello in studio. Infatti, come gruppo di controllo nella quasi totalità degli studi è stata utilizzata una corte storica di pazienti.

4.4.1 Lepirudina

L'evidenza deriva da 3 studi prospettici, multicentrici, non randomizzati, con controllo storico e con lo stesso disegno sperimentale [64-66] che hanno valutato complessivamente 380 pazienti consecutivi con pregressa HIT (n=35), HIT acuta (n=110) o HITT (n=235). I tre studi sono stati anche oggetto di un'analisi complessiva [66] e per sottopopolazioni (tutti i pazienti con HIT [67] e i pazienti con HITT dei primi due studi, [68]). Tutti i pazienti inclusi avevano una diagnosi di HIT confermata mediante test funzionale (HIPA test). Come gruppo di controllo è stata utilizzata una corte di pazienti ricavata dal registro HIT tedesco (120 pazienti consecutivi, con diagnosi di HIT confermata mediante test funzionale, seguiti nel periodo 1989-1995, cioè precedente l'introduzione in Germania della Lepirudina).

I regimi terapeutici utilizzati sono stati essenzialmente due: A: 0,4 mg/kg in bolo + 0,15 mg/kg/ora (utilizzato nei pazienti HITT); B: 0,1 mg/kg/ora senza bolo iniziale (utilizzato nei pazienti HIT). Sul piano dell'efficacia, entrambi i regimi si sono dimostrati superiori ai controlli con una differenza statisticamente significativa sia per l'endpoint combinato (morte + amputazione arto + nuova complicanza trombo embolica) sia per le sole complicanze tromboemboliche (p=0,0001). Differenze a favore della Lepirudina (pur senza raggiungere la significatività statistica) si sono avute anche per i soli decessi (per lo più legati alla gravità della malattia di base) e per le amputazioni degli arti. Relativamente alla sicurezza, il numero di eventi emorragici maggiori è risultato statisticamente superiore nei pazienti trattati con Lepirudina. Tuttavia le differenze scompaiono quando si consideri il regime terapeutico più basso, senza riduzione dell'efficacia. Inoltre, gli eventi emorragici sono risultati spesso associati a valori di aPTT >2,5 e alla presenza di insufficienza renale. Infatti, in caso di alterati valori di creatinina, il raggiungimento dello steady state (inteso come il dosaggio di lepirudina in cui il valore di aPTT resta stabile senza più aggiustamenti terapeutici nelle 24 ore) viene differito e questo nelle fasi iniziali della terapia favorisce i sovradosaggi.

Circa la metà delle nuove trombosi (26/56 pari al 46%) è avvenuta nel periodo compreso tra la diagnosi di HIT e l'inizio della terapia con Lepirudina. Questo dato conferma l'importanza di instaurare una terapia anticoagulante con farmaco diverso dall'eparina il più precocemente possibile. Di fatto, già in caso di elevato sospetto clinico e senza aspettare la conferma di laboratorio.

Più della metà dei pazienti (236/380 pari al 62,1%) sono stati embricati con VKA con minime interferenze sull'INR e senza casi di gangrena venosa.

Come già ricordato, la Lepirudina può associarsi a gravi reazioni anafilattiche e complicanze emorragiche [19].

B In caso di alta probabilità clinica di HIT, il trattamento anticoagulante, con farmaco non eparinico, andrebbe iniziato immediatamente senza attendere la conferma del test di laboratorio. Il grado di raccomandazione tiene conto della prognosi sfavorevole della malattia non trattata.

B In caso di HIT in pazienti in terapia antitrombotica con ENF o EBPM si suggerisce l'utilizzo di Lepirudina. Il grado di raccomandazione tiene conto delle scarse alternative terapeutiche e della prognosi sfavorevole della malattia non trattata.

2+

B In pazienti con pregressa HIT che debbano iniziare un trattamento anticoagulante si suggerisce l'utilizzo di Lepirudina. Il grado di raccomandazione tiene conto delle scarse alternative terapeutiche e della prognosi sfavorevole in caso di recidiva di HIT.

☑ In tutti i pazienti con HIT, si suggerisce l'utilizzo di Lepirudina con una dose di partenza di 0,10 mg/Kg/ora, senza bolo iniziale, aggiustando le dosi in base al valore dell'aPTT (range 1,5-2,5) da eseguirsi ogni 4 ore fino al raggiungimento dello steady state.

☑ In caso di pazienti particolarmente critici (ad esempio, con embolia polmonare massiva), si suggerisce di associare un bolo iniziale al dosaggio di 0,4 ml/kg.

☑ In caso di insufficienza renale, la dose iniziale può essere ulteriormente ridotta a 0,05 mg/kg/ora e il controllo dell'aPTT deve essere eseguito ogni 4 ore fino al riscontro di due valori consecutivi in range prima di passare al monitoraggio giornaliero.

4.4.2 Argatroban

L'evidenza deriva essenzialmente da 2 studi prospettici, multicentrici, con controllo storico, non randomizzati e con lo stesso disegno sperimentale, che hanno valutato complessivamente 722 pazienti con pregressa HIT (n=48); HIT acuta (n=349) o HITT (n=373) [69;70]. La dose di Argatroban utilizzata è stata 2 µg/kg/min, mantenendo successivamente l'aPTT 1,5-3,0 volte il valore basale. Nei pazienti critici in terapia intensiva con una alterata funzionalità epatica, la dose di partenza utilizzata è stata di 0,5-1,0 µg/kg/min.

Il principale limite di questi studi, oltre la mancanza di un reale gruppo di controllo (utilizzata una coorte storica con le stesse caratteristiche), è rappresentato dal fatto che la diagnosi di HIT è stata solo clinica (intesa come piastrinopenia insorta dopo l'inizio della terapia eparinica, in assenza di altre spiegazioni oltre la HIT, associata o meno a nuovi episodi trombotici). In entrambi gli studi si sono riscontrate, sia in caso di HIT che di HITT, differenze statisticamente significative a favore di Argatroban in termini di efficacia. Sul piano della sicurezza non si sono registrate differenze significative per quanto riguarda gli eventi emorragici maggiori (con un trend a favore di Argatroban nei pazienti HIT).

Il farmaco ha clearance epatica e sono state descritte significative interferenze con il tempo di protrombina; particolare attenzione deve essere pertanto rivolta alla fase di embridazione con VKA. Il suo metabolismo epatico ne consente l'utilizzo in piena sicurezza nei pazienti con insufficienza renale.

C In caso di HIT in pazienti in terapia antitrombotica con ENF o EBPM, si suggerisce l'utilizzo di Argatroban quale farmaco alternativo. Il grado di raccomandazione tiene conto sia delle scarse alternative terapeutiche e della prognosi sfavorevole della malattia non trattata, sia della scarsa qualità metodologica degli studi con Argatroban rispetto, ad esempio, a quelli disponibili con Lepirudina.

C In pazienti con pregressa HIT che debbano iniziare un trattamento anticoagulante, si suggerisce l'utilizzo di Argatroban. Il grado di raccomandazione tiene conto sia delle scarse alternative terapeutiche e della prognosi sfavorevole della malattia non trattata, sia della scarsa qualità metodologica degli studi con Argatroban rispetto, ad esempio, a quelli disponibili con Lepirudina.

B L'Argatroban rappresenta il farmaco di scelta nei pazienti con insufficienza renale.

2-

- ✓ Si suggerisce l'utilizzo di Argatroban con una dose iniziale di 2 µg/kg/min, mantenendo successivamente l'aPTT 1,5-3,0 volte il valore basale.
- ✓ In caso di alterata funzionalità epatica, si suggerisce di utilizzare Argatroban con una dose iniziale di 0,5-1,0 µg/kg/min, mantenendo successivamente l'aPTT 1,5-3,0 volte il valore basale.
- ✓ Particolare attenzione deve essere rivolta alla fase di embricazione con VKA per la possibile interferenza di Argatroban sul valore dell'INR.

4.4.3 Danaparoid

L'evidenza deriva da uno studio clinico randomizzato, eseguito su un piccolo campione, utilizzando come comparatore il Destrano [71] e da uno studio caso-controllo in cui Danaparoid è stato confrontato con Lepirudina [72]. Questi due studi sono gli unici in cui avvenga un confronto diretto tra due farmaci non eparinici in corso di HIT. E' stata inoltre considerata un'ampia analisi retrospettiva [73] che ha incluso tutti i report con Danaparoid compresi tra il 1982 e il 2004.

Chong e colleghi [71] hanno valutato 42 pazienti con diagnosi di HIT confermata con test funzionale di laboratorio (14C-SRA o PAT) in uno studio randomizzato in aperto in cui 25 pazienti hanno ricevuto dosi terapeutiche di Danaparoid (2.500 U anti-Xa in bolo + 400 U/kg ev per 4 ore + 300 U/h e.v per 4 ore + 200 U/h di mantenimento) e 17 pazienti hanno ricevuto Destrano 70. Entrambi i gruppi sono stati embricati con Warfarin. Lo studio ha dimostrato la superiorità di Danaparoid in termini di efficacia (p=0,01) con un buon profilo di sicurezza (non si sono registrati eventi emorragici maggiori in entrambi i gruppi di trattamento). Nel secondo studio [72] sono stati valutati retrospettivamente i 126 pazienti non arruolati negli studi HAT-1 e HAT-2 e trattati con Danaparoid confrontandoli con 175 pazienti arruolati nei due studi sopraccitati e trattati con Lepirudina. Per entrambi i farmaci sono stati usati due regimi, uno terapeutico e uno di profilassi. A dosi terapeutiche, Danaparoid e Lepirudina hanno dimostrato efficacia simile mentre il numero di eventi emorragici è risultato significativamente più basso nei pazienti trattati con Danaparoid (p=0,009). A dosi profilattiche, invece Danaparoid si è dimostrato meno efficace di Lepirudina. Questa minore efficacia di Danaparoid a dosi profilattiche non è stata tuttavia confermata in due successivi studi clinici eseguiti su un piccolo campione [74,75].

Nell'analisi retrospettiva [73] sono stati valutati gli outcome clinici di 1478 case report in 1418 pazienti trattati con Danaparoid, dimostrando una frequenza del 23,0% per l'endpoint combinato di efficacia (mortalità, nuovi eventi tromboembolici e amputazioni) e dell'8,1% per gli eventi emorragici maggiori. Pur con i limiti legati a un confronto indiretto, questi risultati sono simili a quelli ottenuti nella stessa tipologia di pazienti con Lepirudina e superiori a quelli con Argatroban.

E' da rilevare che il farmaco è stato utilizzato con successo, in gravidanza (32 casi), pediatria (33 casi) e nei pazienti in dialisi (232 casi).

E' stata descritta una reattività crociata in circa il 3% dei pazienti trattati.

Il farmaco non è attualmente disponibile in Italia, ma alcune sue caratteristiche quali la maneggevolezza (in genere non richiede monitoraggio di laboratorio) e il profilo di sicurezza, nonché la mancanza di alternative terapeutiche in alcune specifiche coorti di pazienti (gravidanza, pediatria e dialisi) hanno spinto il GDL a suggerirne l'utilizzo.

B In caso di HIT in pazienti in terapia antitrombotica con ENF o EBPM, si suggerisce l'utilizzo di Danaparoid. Il grado di raccomandazione tiene conto delle scarse alternative terapeutiche, della prognosi sfavorevole della malattia non trattata e del profilo di sicurezza del farmaco.

1+

2+

2+

B In caso di HIT in terapia antitrombotica con ENF o EBPM in corso di Gravidanza, si suggerisce l'utilizzo di Danaparoid. Il grado di raccomandazione si basa sulle mancanza di alternative terapeutiche e sulla prognosi sfavorevole della malattia non trattata.

B In caso di HIT in terapia antitrombotica con ENF o EBPM in Pediatria, si suggerisce l'utilizzo di Danaparoid. Il grado di raccomandazione si basa sulle scarse alternative terapeutiche e sulla prognosi sfavorevole della malattia non trattata.

Il farmaco non richiede in genere monitoraggio di laboratorio; è tuttavia consigliabile eseguire una valutazione dell'effetto anticoagulante attraverso la misurazione dell'attività anti-fattore Xa nei pazienti con insufficienza renale e nei soggetti di peso >90 kg. Una determinazione dell'attività anti-fattore Xa deve essere eseguita una volta ogni 1-2 mesi in caso di trattamento cronico.

Poiché è possibile una reattività crociata si suggerisce uno stretto controllo del conteggio piastrinico nei primi giorni di trattamento.

4.4.4 Bivalirudina

Non sono presenti in letteratura studi che abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza della bivalirudina in questa tipologia di pazienti. Il farmaco viene utilizzato solo in ambito cardiovascolare.

4.4.5 Fondaparinux

L'uso del Fondaparinux trova il suo razionale sul piano fisiopatologico nella dimostrazione che non è in grado di indurre aggregazione piastrinica in presenza di sieri di pazienti con HIT [76]. Inoltre, pur essendo in grado di indurre la formazione di AbHIT (stessa capacità immunogena di Enoxaparina), gli anticorpi formati non sono in grado di legarsi al complesso Fondaparinux-PF4 e di dare origine agli immunocomplessi responsabili dell'attivazione e aggregazione piastrinica [77]. In entrambi i casi, la spiegazione è nelle ridotte dimensioni della molecola del Fondaparinux che non ha il minimo di unità disaccaridiche e di cariche negative necessarie a indurre i cambiamenti conformazionali sulla molecola di PF4 che portano alla formazione dei neo-epitopi, necessari al legame con gli anticorpi HIT.

Il farmaco è stato ampiamente utilizzato nella profilassi e nella terapia del tromboembolismo venoso senza che fossero mai segnalati casi di HIT [78,79].

Relativamente ai pazienti con HIT, invece, i dati disponibili in letteratura sono limitati a singoli case report o case series [80-88] che hanno complessivamente valutato 58 pazienti con HIT o HITT, acuta o pregressa dimostrando l'efficacia e la sicurezza del Fondaparinux in questa tipologia di pazienti. In 19 pazienti sono state utilizzate dosi terapeutiche (7,5 mg/die) e in 39 dosi profilattiche (2,5 mg/die).

Vanno tuttavia ricordate quattro recenti segnalazioni di HIT associata all'uso di Fondaparinux [89-92].

I dati attualmente disponibili, pur promettenti, non sono sufficienti ad esprimere una raccomandazione sull'utilizzo o meno del Fondaparinux.

I dati attualmente disponibili non sono sufficienti ad esprimere una raccomandazione sull'utilizzo del Fondaparinux.

3

4.4.6 Dermatan Solfato

I dati disponibili in letteratura sono pochi, limitati a case report e case series. Per questo motivo la raccomandazione espressa di seguito è stata ottenuta mediante consenso formale.

3

D In assenza di alternative, si suggerisce l'utilizzo di Dermatan Solfato nel trattamento dei pazienti con HIT.

4.4.7 VKA

E' disponibile un unico studio [93] che ha analizzato retrospettivamente 158 pazienti con HIT dimostrando come l'uso del warfarin da solo si associ a un significativo incremento degli episodi di gangrena venosa e/o trombosi arteriose. Questi eventi sono verosimilmente da attribuire al deficit di proteina C indotto dal warfarin.

2-

B L'uso dei VKA da solo non è raccomandato nella terapia della HIT per l'alto rischio di gangrene venose e trombosi arteriose.

Se la HIT insorge in corso di embridazione eparina-VKA, quest'ultimo deve essere immediatamente sospeso e ripreso solo dopo normalizzazione del conteggio piastrinico.

Se la HIT insorge prima dell'inizio dell'embridazione, l'inizio di VKA andrà procrastinato solo dopo normalizzazione del conteggio piastrinico.

4.5 HIT in corso di altre procedure

Le procedure considerate sono l'angioplastica coronarica (PCI, con o senza posizionamento di stent), la cardiocirurgia (con o senza circolazione extracorporea), la chirurgia vascolare e la dialisi.

Prima di entrare nel merito delle evidenze verrà affrontato il problema dei pazienti con pregressa storia di HIT che debbano essere sottoposti ad intervento di cardiocirurgia o chirurgia vascolare in cui, se possibile, sarebbe preferibile usare ENF (che rimane il gold standard dei trattamenti), almeno durante la fase iniziale della procedura/intervento. Sul piano fisiopatologico questo trova giustificazione nel fatto che la presenza in circolo degli AbHIT è transitoria e che questi anticorpi non sono in genere più identificabili dopo circa 100 giorni [3]. Esistono alcuni case series [3,94,95] e case report [96-99], per un totale di 34 pazienti in cui pazienti con pregressa HIT sono stati riesposti incidentalmente o volontariamente all'eparina senza insorgenza di HIT. Sulla base di questi elementi, nei pazienti con pregressa HIT che debbano essere sottoposti a procedura/intervento di cardiocirurgia o chirurgia vascolare si suggerisce, se possibile (intervento in elezione), di eseguire la ricerca degli AbHIT: se negativa si suggerisce di utilizzare ENF nella fase iniziale dell'intervento procedura per poi passare ad altro farmaco non eparinico nel periodo post-operatorio.

3

C Nei pazienti con pregressa HIT, risultati sieronegativi alla successiva ricerca degli AbHIT, che debbano essere sottoposti a procedura/intervento di Cardiocirurgia o Chirurgia Vascolare, si suggerisce la possibilità di utilizzare ENF nella fase iniziale della procedura/intervento per poi passare successivamente ad altro farmaco non eparinico. Il grado di evidenza tiene conto dell'importanza di potere utilizzare ENF in questa specifica tipologia di pazienti

4.5.1 Bivalirudina

Le evidenze sono limitate a pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti a PCI (con o senza posizionamento di stent) e a pazienti sottoposti ad interventi di Cardiocirurgia quali by-pass aorto-coronarico (BPAC), sostituzioni valvolari o valvuloplastiche. Non sono presenti in letteratura studi clinici che abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza della Bivalirudina in pazienti sottoposti a chirurgia vascolare o procedure di dialisi.

Numerosi studi clinici randomizzati hanno dimostrato come, in pazienti non-HIT sottoposti a PCI, la bivalirudina sia altrettanto efficace dell'ENF ma con una significativa riduzione delle complicanze emorragiche maggiori [100;101]. Nei pazienti non-HIT sottoposti a BPAC, i dati a disposizione, di buona qualità metodologica, sono meno numerosi ma anch'essi confermano come la bivalirudina sia efficace e sicura almeno quanto ENF [100].

Nei pazienti con HIT l'evidenza è minore, basandosi sui risultati di 3 piccoli studi prospettici, a coorte, di scarsa qualità metodologica. Lo studio ATBAT [102] ha valutato l'efficacia e la sicurezza di Bivalirudina in 52 pazienti con pregressa HIT (33 pazienti) o con HIT di nuova diagnosi (19 pazienti) sottoposti a PCI. Il successo della procedura (inteso come flusso TIMI-3 o stenosi <50%) e il successo clinico (assenza di morte, CABG d'urgenza o IMA-Q) è stato raggiunto rispettivamente nel 98% e nel 96% dei pazienti.

Nello studio Choose-OFF [103], sono stati inclusi 51 pazienti sottoposti a BPAC in circolazione extracorporea. Solo 5 pazienti avevano una HIT di nuova diagnosi (con o senza trombosi), 11 (22%) avevano una pregressa HIT e 35 (67%) erano pazienti AbHIT positivi in assenza di piastrinopenia. L'endpoint primario inteso come il successo della procedura (assenza di morte, IMA-Q, ripetizione della procedura di rivascularizzazione e ictus) valutato a 7 e 30 gg e a 12 settimane è stato raggiunto dal 92% e dall'88% dei pazienti.

Infine lo studio Choose-ON [104] ha valutato 50 pazienti sottoposti a BPAC e/o a sostituzione valvolare o valvuloplastica. Anche in questo caso il numero di pazienti con HIT acuta era scarso trattandosi per lo più di pazienti con pregressa HIT o positività per gli AbHIT. Il successo della procedura valutato a 7 e 30 gg dalla procedura e a 12 settimane è stato raggiunto rispettivamente nel 92%, 86% e 82% dei pazienti.

Due sono stati i dosaggi di bivalirudina utilizzati: 0,75 mg/kg in bolo seguito da 1,75 mg/kg/ora [102;103] oppure 1 mg/kg in bolo seguito da 2,5 mg/kg/ora [102;104]. Nonostante i limiti metodologici degli studi nei pazienti con HIT, la Bivalirudina deve essere considerata il farmaco di scelta nei pazienti sottoposti a PCI sulla base dei risultati ottenuti nella popolazione non-HIT, tenendo conto di due importanti elementi: la clearance e l'emivita. L'eliminazione della Bivalirudina avviene per lo più attraverso meccanismo proteolitico (quindi organo-indipendente) e solo una quota minore (circa il 20%) viene eliminata mediante clearance renale. Pur mancando un antidoto specifico, in caso di sovradosaggio (ad esempio in pazienti con insufficienza renale) quote significative di farmaco possono essere facilmente eliminate mediante tecniche sostitutive renali (dialisi, emofiltrazione plasmateresi) o, in caso di circolazione extracorporea, mediante "modified ultrafiltration" (MUF). Inoltre, la sua breve emivita (25 minuti contro i 45 minuti di argatroban, 80 minuti di lepirudina e 24 ore di danaparoid) non richiede di antagonizzare il suo effetto anticoagulante. Analoghe considerazioni possono essere applicate ai pazienti HIT che debbano essere sottoposti a BPAC. Deve tuttavia essere considerato che in Italia la Bivalirudina ha come unica indicazione le procedure di PCI.

Per similitudine con il paziente cardiocirurgico, pur mancando studi in chirurgia vascolare, il gruppo di lavoro ha ritenuto opportuno, mediante consenso formale, suggerire l'uso della Bivalirudina anche in questa popolazione.

B In pazienti con pregressa HIT che debbano essere sottoposti a PCI si suggerisce l'utilizzo di Bivalirudina. Il grado di raccomandazione si basa sulle scarse alternative terapeutiche e sulla prognosi sfavorevole della malattia non trattata.

- B** In pazienti che sviluppano HIT in corso di PCI, si suggerisce l'utilizzo di Bivalirudina. Il grado di raccomandazione si basa sulle scarse alternative terapeutiche e sulla prognosi sfavorevole della malattia non trattata.
- B** In pazienti con pregressa HIT che debbano essere sottoposti a interventi di Cardiochirurgia, si suggerisce l'utilizzo di Bivalirudina. Il grado di raccomandazione si basa sulle scarse alternative terapeutiche e sulla prognosi sfavorevole della malattia non trattata.
- B** In pazienti che sviluppano HIT in corso di interventi di Cardiochirurgia, si suggerisce l'utilizzo di Bivalirudina. Il grado di raccomandazione si basa sulle scarse alternative terapeutiche e sulla prognosi sfavorevole della malattia non trattata.
- Nell'esprimere queste raccomandazioni si tiene conto che il farmaco è attualmente disponibile in Italia con la sola indicazione PCI mentre nella BPAC è off-label. Riteniamo tuttavia di esprimere con questo un invito alle Autorità Regolatorie ad aggiungere questa seconda indicazione nella scheda tecnica della Bivalirudina.
- C** In pazienti con pregressa HIT che debbano essere sottoposti a interventi di Chirurgia Vascolare, si suggerisce l'utilizzo di Bivalirudina. Il grado di raccomandazione si basa sulle scarse alternative terapeutiche e sulla prognosi sfavorevole della malattia non trattata.
- C** In pazienti che sviluppano HIT in corso di interventi di Chirurgia Vascolare, si suggerisce l'utilizzo di Bivalirudina. Il grado di raccomandazione si basa sulle scarse alternative terapeutiche e sulla prognosi sfavorevole della malattia non trattata.

4.5.2 Argatroban

Le evidenze sono limitate a pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti a PCI e deriva essenzialmente da 2 studi di ridotte qualità metodologica.

Lewis et al. [¹⁰⁵] hanno complessivamente valutato l'efficacia e sicurezza di Argatroban in 91 pazienti sottoposti a 112 PCI (17 pazienti sono stati sottoposti a 2 procedure e 4 pazienti a 3 procedure). I risultati, sebbene positivi sono limitati dalla scarsa qualità metodologica (campione di piccole dimensioni, assenza di gruppo di controllo, endpoint primario basato sulla valutazione soggettiva di efficacia e il mantenimento di adeguati livelli di anticoagulazione).

Cruz-Gonzalez et al [¹⁰⁶] hanno valutato, retrospettivamente, in uno studio caso-controllo, l'efficacia e la sicurezza di Argatroban in associazione con inibitori GP IIb-IIIa in 102 pazienti sottoposti a PCI. Non ci sono state differenze tra i due gruppi in termini di efficacia; mentre si è registrato un incremento significativo degli eventi emorragici, sia maggiori che minori.

La dose di Argatroban utilizzata in entrambi gli studi (250-350 µg/kg in bolo + 25 µg/kg/min per tutta la procedura mantenendo l'ACT 275-450 sec) è stata molto superiore a quella impiegata nella terapia della tromboosi dei pazienti con HIT.

- C** In pazienti che sviluppano HIT in corso di PCI, in assenza di alternative, si suggerisce l'utilizzo di Argatroban.

2-

2-

4.5.3 Lepirudina

Le evidenze sono modeste e limitate a pazienti con sindrome coronarica acuta (ACS). Esiste un'analisi retrospettiva [107] e un case series [95] rispettivamente su 57 e 12 pazienti sottoposti a BPAC. Si segnala inoltre un'analisi retrospettiva su 25 pazienti sottoposti a PCI [108]. I tre studi esaminati sono di piccole dimensioni e non consentono di esprimere un giudizio definitivo. E' tuttavia da ricordare che la Lepirudina è stata ampiamente valutata in pazienti non-HIT con ACS, [109-111] dimostrando la sua superiorità rispetto all'eparina in termini di efficacia anche se spesso a costo di un incremento degli eventi emorragici. Sulla base di queste considerazioni, si suggerisce l'utilizzo di Lepirudina in questo specifico tipo di pazienti in caso di assenza di alternative all'eparina (ad esempio, non disponibilità della bivalirudina).

2-

C In pazienti che sviluppino HIT in corso di PCI, in assenza di alternative, si suggerisce l'utilizzo di Lepirudina.

C In pazienti che sviluppino HIT in corso di BPAC, in assenza di alternative, si suggerisce l'utilizzo di Lepirudina.

4.5.4 Danaparoid

Le evidenze sono limitate a un unico studio pubblicato come abstract in pazienti sottoposti a BPAC [112]. Tuttavia, l'altissimo numero di eventi emorragici maggiori (43%) riscontrati ne sconsiglia l'utilizzo in questo tipo di pazienti.

3

Il Danaparoid è stato utilizzato con successo nei pazienti in Dialisi. Nella già ricordata analisi retrospettiva [73] sono stati riportati 232 casi in cui Danaparoid è stato utilizzato con successo in pazienti che richiedevano emodialisi o emofiltrazione.

3

B L'utilizzo di Danaparoid nei pazienti con sindrome coronarica acuta che debbano essere sottoposti a BPAC non è raccomandato per l'alto rischio di eventi emorragici maggiori.

B In pazienti con pregressa HIT che debbano essere sottoposti a Dialisi, si suggerisce l'utilizzo di Danaparoid. Il grado di raccomandazione si basa sulle scarse alternative terapeutiche e sulla prognosi sfavorevole della malattia non trattata.

B In pazienti che sviluppino HIT in corso di Dialisi, si suggerisce l'utilizzo di Danaparoid. Il grado di raccomandazione si basa sulle scarse alternative terapeutiche e sulla prognosi sfavorevole della malattia non trattata.

4.5.5 Fondaparinux

Non sono presenti in letteratura studi che abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza del Fondaparinux in questa tipologia di pazienti.

4.5.6 Dermatan Solfato

Non sono presenti in letteratura studi che abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza del Dermatan Solfato in questa tipologia di pazienti.

4.5.7 VKA

Non sono presenti in letteratura studi che abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza dei VKA in questa tipologia di pazienti.

5 Considerazioni economiche

I costi sono stati definiti come obiettivi primari in tutte le strategie di ricerca che sono state effettuate per questa linea guida. Dal momento che non è stato trovato nessuno studio prospettico, il gruppo di lavoro ha deciso di non fornire raccomandazioni inerenti i costi ma semplicemente di discutere gli aspetti economici tenendo conto delle analisi trovate in letteratura. Un confronto tra i vari lavori non è agevole perchè la maggior parte delle analisi fa riferimento al sistema sanitario americano che è caratterizzato da un sistema di remunerazione con tariffe maggiori di quelle europee e perchè diversi sono i metodi e i parametri utilizzati. In particolare, i lavori disponibili comprendono studi casi-controllo [^{113;114}], registri [¹¹⁵], analisi retrospettive dei costi ospedalieri [^{116;117}], analisi costo-efficacia in cui sono stati confrontati modelli e scenari economici diversi [^{118;119}].

Verrà dapprima valutato il costo medio di un paziente con HIT o HITT e, successivamente, alcuni aspetti particolari che rafforzano le raccomandazioni diagnostico-terapeutiche già descritte nei precedenti capitoli.

1. Costo medio di un paziente con HIT

Creekmore e colleghi [¹¹³] hanno condotto uno studio caso-controllo valutando 10.121 pazienti con patologia internistica acuta in profilassi eparinica con ENF o EBPM. La prevalenza complessiva di HIT è risultata dello 0,43% (44/10.121); ciascun caso è stato associato a 5 controlli con caratteristiche simili per età, sesso, reparto di provenienza e diagnosi di ammissione. Un ricovero complicato da HIT in questa tipologia di pazienti è risultato avere un costo medio di 56.364\$ vs 15.231\$ dei controlli ($p < 0,001$). La differenza di spesa (41.133\$) è legata essenzialmente alla durata del ricovero ospedaliero che nel paziente con HIT è risultata superiore al paziente non HIT di 12,5 giorni (18,8 gg vs 6,3 gg, $p < 0,001$).

Smythe e colleghi, partendo dai risultati di un loro studio epidemiologico [¹²⁰] in cui avevano evidenziato una prevalenza annuale di HIT dello 0,2% (pari a circa 50 nuovi casi di HIT ogni 24.000 pazienti esposti all'eparina per qualsiasi indicazione), hanno eseguito uno studio caso-controllo sulla stessa popolazione per quantificarne l'impatto economico [¹¹⁴]. Complessivamente sono stati valutati 22 casi e 255 controlli (simili per DRG, codice di diagnosi primaria, codice procedura primaria e periodo di ricovero entro 1 anno da quello del paziente). Il costo medio di un paziente con HIT è risultato essere di 52.266\$ vs 19.394\$ dei controlli ($p < 0,02$). Considerando un rimborso medio (da parte delle assicurazioni) di 37.879\$, si registra una perdita media di 14.387\$ per paziente. Una sottoanalisi limitata a tutti i pazienti con la stessa copertura assicurativa (Medicare) confermava il trend mostrando tuttavia cifre maggiori (perdita media per ogni paziente di 20.170\$). In termini di budget annuale per la struttura ospedaliera, la stima è risultata compresa tra i 719.350\$ e i 1.008.500 dollari. Anche in questo caso, il costo principale è legato al prolungamento del periodo di ricovero (23,3 gg vs 8,8 gg, rispettivamente nei pazienti HIT e non HIT, $p < 0,0001$). E' da rilevare che un prolungato periodo di ricovero finisce per influire sull'efficienza generale dell'ospedale (il cosiddetto "backfill effect") in quanto riduce la disponibilità di posti letto e comporta una perdita economica che per lo studio in questione è stata quantificata in 773.949\$. Questa ulteriore spesa deve essere considerata nella previsione del budget annuale (che pertanto aumenta ad una cifra compresa tra i 719.350\$ e i 1.493.299\$).

In un recente registro [¹¹⁵] sono stati inclusi 349 pazienti in profilassi o terapia con ENF o EBPM, con diagnosi di HIT (262/349, 75,1%) o HITT (87/349, 24,9%) confermata mediante ELISA. Complessivamente i costi legati all'ospedalizzazione sono risultati superiori i 100.000\$ (HIT= 122.191\$ vs HITT=112.281\$, $p=0,84$); tuttavia stratificando per il tipo di eparina, il costo medio di un paziente che aveva utilizzato EBPM è risultato di 56.325\$. La durata del ricovero ospedaliero è risultato >20 giorni.

Le differenze riscontrate risentono della metodologia e dei parametri considerati. Inoltre gli alti costi sono anche dovuti al sistema sanitario americano che, come già ricordato, è caratterizzato da un sistema di remunerazione con tariffe maggiori di quelle europee più caro di quello europeo. Una recente analisi retrospettiva condotta in Francia [116], utilizzando come fonte dati il database dei ricoveri ospedalieri, ha distinto i pazienti ricoverati per HIT (HIT come diagnosi primaria) da quelli ricoverati per altre patologie ma con decorso clinico complicato da HIT (HIT come diagnosi secondaria). Nei primi è stato quantificato un costo medio di 3.400€ con una durata media del ricovero di 7 gg; nel secondo caso un costo medio di 5.680€ e una durata media di ricovero di 18 giorni. La durata del ricovero corrispondeva, in genere, al periodo necessario alla terapia alternativa all'eparina.

Una successiva analisi retrospettiva di Wilke e colleghi [117] ha valutato 130 casi con probabilità clinica, valutata mediante 4Tscore, di grado intermedio-alto (≥ 4) e conferma diagnostica mediante test funzionale (HIPA test). Obiettivo primario è stato valutare i costi attraverso l'analisi delle procedure eseguite. Obiettivo secondario, è stato quello di identificare le principali voci di costo. La prevalenza di HIT nella popolazione generale è risultata dello 0,037%. Il costo medio di un paziente, senza considerare il prolungamento del ricovero ospedaliero, è stato di 2.6771,72€, (2.093,72€ e 3.209,40€ rispettivamente nei pazienti con HIT e con HITT). Aggiungendo le spese relative al prolungamento del ricovero ospedaliero e considerando una durata di ricovero intermedia, il costo medio è risultato di 9.007,90€ (HIT=5.935,36€ e HITT=11.804,84€). I principali costi sono dovuti al 70% al prolungamento del ricovero ospedaliero e al 20% ai costi dell'anticoagulante alternativo. E' comunque da rilevare che una precoce introduzione di un anticoagulante alternativo all'eparina non aumenta i costi della HIT e appare costo-efficace. Infatti l'apparente aumento legato al costo dei farmaci è controbilanciato dalla riduzione dei costi legato alla riduzione delle complicanze trombotiche e/o della durata del ricovero ospedaliero.

2. In caso di alta probabilità clinica di HIT sospendere immediatamente l'eparina ed iniziare anticoagulante alternativo senza attendere l'esito dei test di laboratorio.

L'importanza, anche sul piano economico, di sospendere immediatamente l'eparina e iniziare un anticoagulante alternativo già rilevata nei due studi appena descritti, è stato riconfermata in due analisi costo-efficacia mediante un modello "albero decisionale". Nella prima, Arnold e colleghi [118] hanno valutato i costi medi di un paziente con HIT o HITT, utilizzando Argatroban come anticoagulante alternativo e confrontandolo con la sola cessazione dell'eparina. Sono stati considerati i soli costi medici diretti (giorni di ricovero, test diagnostici, trattamenti con eparina o con Argatroban, outcome quali eventi emorragici maggiori, nuove trombosi, amputazione, ictus, morte) moltiplicati per la probabilità di ciascun evento. I dati sulla probabilità clinica dei vari modelli sono stati ricavati dai due studi ARG-911 e 915 con Argatroban. I risultati dello studio mostrano come sia nei pazienti con HIT che in quelli con HITT il trattamento precoce (<48 ore dal sospetto diagnostico) con Argatroban sia costo-efficace rispetto ad un trattamento iniziato tardivamente (>48 ore) o alla sola sospensione dell'eparina sia come costi totali che come outcome. Chi inizia tardivamente un anticoagulante alternativo ha risultati simili in termini di outcome rispetto alla sola eparina ma con un costo maggiore. Nel dettaglio, nei pazienti con HIT il costo medio in caso di uso precoce di Argatroban è risultato essere di 35.441\$ vs 38.046\$ e 44.465\$, rispettivamente in caso di sola sospensione dell'eparina e di inizio tardivo di Argatroban. Pertanto, iniziare precocemente Argatroban porta ad un risparmio rispettivamente di 2.605\$ (6,85%) e 9.024\$ (20,29%). Considerazioni analoghe nei pazienti con HITT, l'uso precoce di Argatroban ha un costo medio di 44.144\$ consentendo di risparmiare 3.920\$ (8%) e 8.020\$ (15%) rispettivamente in caso di sola sospensione di eparina e d'inizio tardivo di Argatroban.

Nell'altra analisi costo-efficacia [¹¹⁹], condotta in pazienti con sospetta HIT ricoverati in terapia intensiva, sono state valutate 4 strategie diagnostico-terapeutiche mediante un modello ad albero decisionale:

- Proseguire eparina senza eseguire test di laboratorio. Passare ad anticoagulante alternativo solo in caso di comparsa di trombosi (No Test and Wait).
- Eseguire i test di laboratorio e passare ad altro anticoagulante solo se il test risultava positivo o insorgeva trombosi (Test and Wait).
- Eseguire i test di laboratorio e contemporaneamente iniziare un altro anticoagulante. Riprendere eparina se il test risultava negativo (Test and Switch).
- Non eseguire test di laboratorio ma passare direttamente ad un altro anticoagulante (No Test and Switch).

Anche in questa analisi il farmaco utilizzato è stato l'Argatroban. Gli outcome considerati sono stati: costi medici diretti (espressi in \$); efficacia dei trattamenti (misurata in QALYs); ICER (incremento del rapporto costo-efficacia) di ciascuna strategia (espresso in \$/QALY). Anche in questo caso i dati clinici provenivano dai 2 studi ARG-911 e ARG915. L'analisi di sensibilità ha mostrato come la variabile critica sia la probabilità di HIT. Ponendo una disponibilità economica di 50.000\$/QALY, nei pazienti ad alta probabilità clinica (prevalenza 60-75%) la strategia "No test and Switch" risulta essere quella maggiormente costo-efficace rispetto alle altre 3 strategie. Se la probabilità è del 3%, la miglior strategia è "No Test and Wait". In caso di probabilità dell'8%, la strategia costo-efficace è eseguire un test per la ricerca degli anticorpi HIT e passare a DTI se positivo o se nell'attesa compaiono trombi (Test and Wait). Se la probabilità sale al 12%, la strategia costo-efficace è eseguire il test e passare a DTI in attesa dell'esito (Test and Share). Pertanto, anche in questo studio si conferma che in caso di forte sospetto clinico di HIT bisogna sospendere l'eparina ed iniziare immediatamente un altro anticoagulante alternativo.

3. Minore incidenza di HIT e minori costi utilizzando EBPM invece di ENF.

Nel già citato studio di Creekmore e colleghi [¹¹³] a fronte di una prevalenza complessiva di HIT di 0,43%, stratificando per il tipo di eparina, la prevalenza di HIT è risultata 0,51% (43/8.420) e 0,084% (1/1.189) rispettivamente nei pazienti in profilassi con ENF e EBPM ($p < 0,0001$). Il rischio di HIT è risultato 6 volte maggiore nei pazienti in profilassi con ENF. Utilizzare EBPM invece di ENF consente di risparmiare 13,88\$/paziente.

Nel già citato registro [¹¹⁵], l'82,2% dei pazienti era in trattamento con ENF, nel 7,2% con EBPM e nel 10,6% con entrambi i trattamenti. Nei pazienti che hanno ricevuto ENF il rischio di HIT è risultato 4 volte superiore con un costo doppio rispetto a EBPM (113.100\$ vs 56.325\$, $p < 0,001$).

6 Raccomandazioni per la ricerca

Relativamente agli studi di terapia, un primo filone di ricerca è definire il ruolo del Fondaparinux. Il farmaco per costi e maneggevolezza consentirebbe un più facile utilizzo rispetto alle molecole disponibili nel prontuario (Lepirudina o Argatroban), tuttavia i dati attualmente a disposizione sono insufficienti a esprimere una raccomandazione. L'ideale sarebbe l'esecuzione di uno studio terapeutico che confronti il Fondaparinux con uno degli altri farmaci già in prontuario. Questo permetterebbe anche di ovviare al principale limite degli studi di terapia disponibili in letteratura cioè la mancanza di un vero gruppo di controllo essendo per lo più sempre stato utilizzato un gruppo di controllo storico. La mancanza nel prontuario italiano di molecole alternative alla Lepirudina e all'Argatroban, non consente al momento di provare strategie terapeutiche diverse nei pazienti in profilassi antitrombotica che sviluppino HIT. Di fatto questi pazienti devono iniziare una terapia anticoagulante con uno dei due agenti prima menzionati. Infine, mancano studi di terapia in alcune sottopopolazioni come ad esempio i pazienti sottoposti a dialisi.

Sul piano diagnostico andrebbero aumentati gli studi con FCA, unico test funzionale alternativo a SRA e HIPA test.

Infine, mancano studi prospettici che esaminino i costi dei pazienti con HIT così come i costi di over-diagnosis e over-treatment. Più in generale, mancano studi di gestione in cui si confrontino percorsi diagnostici-terapeutici diversi valutandone efficacia e costi.

7 Suggerimenti per l'applicazione delle linee-guida

Nell'applicazione pratica di queste linee-guida vanno tenuti conto alcuni punti.

Per favorire la consapevolezza del problema HIT, l'uso di uno score clinico e, in particolare, il 4Tscore, andrebbe implementato in tutti gli ospedali. Uno dei principali limiti dello score è rappresentato dall'identificazione di cause alternative di piastrinopenia. Per questo motivo sarebbe utile la disponibilità di una tabella riassuntiva delle possibili cause alternative di piastrinopenia. Nell'appendice 6 sono stati inseriti il 4T score, la sua modalità di calcolo e la tabella sopracitata.

Ciascun ospedale dovrebbe elaborare un proprio percorso diagnostico-terapeutico da utilizzare in caso di sospetta HIT, tenendo conto delle risorse a disposizione e implementando i punti carenti.

8 **Abbreviazioni**

AbHIT	= Anticorpi anti- complesso Fattore Piastrinico 4-eparina
BPAC	= By-pass aorto-coronarico
EBPM	= Eparina a basso peso molecolare
ENF	= Eparina non frazionata
FCA	= Citofluorimetria
HIPA	= "Heparin-Induced Platelet Aggregation"
PAT	= Test di aggregazione piastrinica
PF4	= Fattore piastrinico 4
PF4-Hep	= Complesso Fattore Piastrinico 4-eparina
PVS	= Polivinilsulfonato
PF4-PVS	= Complesso Fattore Piastrinico 4-Polivinilsulfonato
SRA	= Test di rilascio della serotonina
TEV	= Tromboembolismo venoso
VPN	= Valore predittivo negativo
VPP	= Valore predittivo positivo

9 Appendici

9.1 Appendice 1: Composizione del gruppo di lavoro multidisciplinare

Adriano Alatri (responsabile)

Ematologo
Centro Emostasi e Trombosi
A.O. Istituti Ospitalieri di Cremona, Cremona
a.alatri@ospedale.cremona.it; adriano.alatri@tiscali.it

Walter Ageno

Internista
Dipartimento di Medicina Clinica
Università dell'Insubria, Varese
agewal@yahoo.com

Mario Bazzan

Ematologo
Unità di Ematologia e Malattie Trombotiche.
Cellini Humanitas, Torino
bazzmar@yahoo.com

Marco Cattaneo

Ematologo, Internista
Unità di Ematologia e Trombosi.
DMCO Università degli Studi di Milano e Ospedale San Paolo, Milano
marco.cattaneo@unimi.it

Fabrizio Fabbris

Internista
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Università di Padova, Padova
fabrizio.fabris@unipd.it

Esmeralda Filippucci

Internista
Servizio Aziendale di Angiologia, ASL 3 Umbria
Ospedale S.Giovanni Battista, Foligno (PG)
filippucci@libero.it

Fabio Malberti

Nefrologo
U.O. Nefrologia e Dialisi:
A.O. Istituti Ospitalieri di Cremona, Cremona
f.malberti@ospedale.cremona.it

Marco Moia

Ematologo
Centro Emofilia e Trombosi "A.Bianchi Bonomi"
IRCSS Fondazione Ospedale Maggiore, Mangiagalli e Regina Elena, Milano
moia@policlinico.mi.it

Gualtiero Palareti

Internista, Angiologo

UO Angiologia e Malattie della Coagulazione "M.Golinelli"

Azienda Ospedaliero-Universitaria S.Orsola-Malpighi, Bologna

gualtiero.palareti@unibo.it

Federico Pappalardo

Anestesista

Anestesia e Rianimazione, Cardiochirurgia

Ospedale San Raffaele - Milano

pappalardo.federico@hsr.it

Antonio Squintani

Medico di Medicina Generale, Cremona

qlisquin@fastpiu.it

9.2 Appendice 2: Quesiti clinici

ELENCO QUESITI CLINICI

Tra parentesi il numero che contrassegna i singoli quesiti.

- In caso di profilassi antitrombotica in pazienti con pregressa HIT qual è l'efficacia di:
 - **(1)** Score clinici
 - **(2)** Test specifici di laboratorio: Funzionali (SRA, HIPA, FCA, PAT) e Immunologici (In fase solida o liquida, FP4-eparina ELISA, ID-H/PF4 test: Particle gel Immunoassay (PaGIA).
 - **(3)** Test strumentali per la diagnosi di TEV (Ecografia a compressione, Eco-color-doppler, Flebografia, Scintigrafia Polmonare, TC spirale)Relativamente a:
 - Trombosi
 - Emorragia
 - Reazioni cutanee
 - Mortalità
 - Costi
 - Altro

- In caso di terapia anticoagulante in pazienti con pregressa HIT qual è l'efficacia di:
 - **(4)** Score clinici
 - **(5)** Test specifici di laboratorio: Funzionali (SRA, HIPA, FCA, PAT) e Immunologici (In fase solida o liquida, FP4-eparina ELISA, ID-H/PF4 test: Particle gel Immunoassay (PaGIA).
 - **(6)** Test strumentali per la diagnosi di TEV (Ecografia a compressione, Eco-color-doppler, Flebografia, Scintigrafia Polmonare, TC spirale)Relativamente a:
 - Trombosi
 - Emorragia
 - Reazioni cutanee
 - Mortalità
 - Costi
 - Altro

- In caso di HIT in pazienti in profilassi antitrombotica, qual è l'efficacia di:
 - **(7)** Score clinici
 - **(8)** Test specifici di laboratorio: Funzionali (SRA, HIPA, FCA, PAT) e Immunologici (In fase solida o liquida, FP4-eparina ELISA, ID-H/PF4 test: Particle gel Immunoassay (PaGIA).
 - **(9)** Test strumentali per la diagnosi di TEV (Ecografia a compressione, Eco-color-doppler, Flebografia, Scintigrafia Polmonare, TC spirale)Relativamente a:
 - Trombosi
 - Emorragia
 - Reazioni cutanee
 - Mortalità
 - Costi
 - Altro

- In caso di HIT in pazienti in terapia eparinica, qual è l'efficacia di:
 - **(10)** Score clinici
 - **(11)** Test specifici di laboratorio: Funzionali (SRA, HIPA, FCA, PAT) e Immunologici (In fase solida o liquida, FP4-eparina ELISA, ID-H/PF4 test: Particle gel Immunoassay (PaGIA).
 - **(12)** Test strumentali per la diagnosi di TEV (Ecografia a compressione, Eco-color-doppler, Flebografia, Scintigrafia Polmonare, TC spirale)

Relativamente a:

- Trombosi
- Emorragia
- Reazioni cutanee
- Mortalità
- Costi
- Altro

- In caso di HIT in pazienti sottoposti a PCI, Cardiochirurgia, Chirurgia Vascolare, Dialisi, qual è l'efficacia di:
 - **(13)** Score clinici
 - **(14)** Test specifici di laboratorio: Funzionali (SRA, HIPA, FCA, PAT) e Immunologici (In fase solida o liquida, FP4-eparina ELISA, ID-H/PF4 test: Particle gel Immunoassay (PaGIA)).
 - **(15)** Test strumentali per la diagnosi di TEV (Ecografia a compressione, Eco-color-doppler, Flebografia, Scintigrafia Polmonare, TC spirale)

Relativamente a:

- Trombosi
- Emorragia
- Reazioni cutanee
- Mortalità
- Costi
- Altro

- In caso di profilassi antitrombotica in pazienti con pregressa HIT qual è l'efficacia di:
 - **(16)** Lepirudina, Argatroban, Bivalirudina, Danaparoid, Fondaparinux, Dermatan Solfato, VKA.

Relativamente a:

- Trombosi
- Emorragia
- Reazioni cutanee
- Mortalità
- Costi
- Altro

- In caso di terapia anticoagulante in pazienti con pregressa HIT qual è l'efficacia di:
 - **(17)** Lepirudina, Argatroban, Bivalirudina, Danaparoid, Fondaparinux, Dermatan Solfato, VKA.

Relativamente a:

- Trombosi
- Emorragia
- Reazioni cutanee
- Mortalità
- Costi
- Altro

- In caso di HIT in pazienti in profilassi antitrombotica, qual è l'efficacia di:
 - **(18)** Lepirudina, Argatroban, Bivalirudina, Danaparoid, Fondaparinux, Dermatan Solfato, VKA.

Relativamente a:

- Trombosi
- Emorragia
- Reazioni cutanee
- Mortalità
- Costi
- Altro

- In caso di HIT in pazienti in terapia eparinica, qual è l'efficacia di:
 - **(19)** Lepirudina, Argatroban, Bivalirudina, Danaparoid, Fondaparinux, Dermatan Solfato, VKA.

Relativamente a:

- Trombosi
- Emorragia
- Reazioni cutanee
- Mortalità
- Costi
- Altro

- In caso di HIT in pazienti sottoposti a PCI, Cardiochirurgia, Chirurgia Vascolare, Dialisi, qual è l'efficacia di:
 - **(20)** Lepirudina, Argatroban, Bivalirudina, Danaparoid, Fondaparinux, Dermatan Solfato, VKA.

Relativamente a:

- Trombosi
- Emorragia
- Reazioni cutanee
- Mortalità
- Costi
- Altro

9.3 Appendice 3: Strategie di ricerca

MEDLINE search strategies

Last search performer: 30.06.2009

Language limitations: English

Time limits: none

Patient
("heparin induced thrombocytopenia" [tw] OR ("Thrombocytopenia/chemically induced" [MeSH] AND "Heparin" [MeSH]) OR (("HIT" [tw] OR "HITT" [tw]) AND ("Heparin" [tw] OR "Heparin" [MeSH])))
("heparin induced thrombocytopenia" [tw] OR ("Thrombocytopenia/chemically induced" [MeSH] AND "Heparin" [MeSH]) OR (("HIT" [tw] OR "HITT" [tw]) AND ("Heparin" [tw] OR "Heparin" [MeSH]))) AND ("Stenting" [tw] OR "Stents" [MeSH] OR "Cardiac Surgery" [tw] OR "Cardiosurgery" [tw] OR "Heart Operation" [tw] OR "Myocardial Resection" [tw] OR "Angiosurgery" [tw] OR "Blood Vessel Surgery" [tw] OR "Great Vessel Surgery" [tw] OR "Peripheral Vascular Surgery" [tw] OR "Small Vessel Surgery" [tw] OR "Vascular Reconstruction" [tw] OR "Vascular Repair" [tw] OR "Vascular Surgical Procedures" [MeSH] OR "Blood Dialysis" [tw] OR "Extracorporeal Dialysis" [tw] OR "Haemodialysis" [tw] OR Hemodialysis [tw] OR Hemodialysate [tw] OR "Renal Dialysis" [MeSH] OR "Vascular Surgery" [tw] OR "Cardiac Surgical Procedures" [MeSH] OR "stents" [MeSH] OR "stent" [tw] OR "Angioplasty" [MeSH])

Interventions
("scoring system" [tw] OR (score* [tw] AND "4 TS" [tw]) OR (score* [tw] AND "4TS" [tw]))
("H/PF4 PAGIA" [tw] OR (("heparin" [MeSH] OR "heparin" [tw]) AND (PAGIA [tw] OR PARTICLE GEL IMMUNOASSAY [tw])) OR (("PF4/Heparin" [tw] OR "PF4 Heparin" [tw]) AND ("enzyme-linked immunosorbent assay" [tw] OR "enzyme-linked immunosorbent assay" [MeSH] OR "ELISA" [tw] OR "Immunoassay" [Mesh] OR immunoassay [tw])))
("Platelet Function Tests" [MeSH] OR ("PAT" [tw] AND "platelet" [tw]) OR "platelet aggregation tests" [tw] OR "14C-SRA" [tw] OR "14C SRA" [tw] OR "serotonin release assay" [tw] OR "heparin induced platelet activation" [tw] OR ("HIPA" [tw] AND "platelet" [tw]) OR "Flow Cytometry" [Mesh] OR "flow cytometric assay" [tw] OR ("FCA" [tw] AND "platelet" [tw]))
("Phlebography" [MeSH] OR "venography" [tw] OR "venous angiography" [tw] OR "phlebogram" [tw] OR "intravenous angiography" [tw] OR "spiral ct" [tw] OR "spiral computer tomography" [tw] OR "Tomography, Spiral Computed" [Mesh] OR "lung perfusion scintigraphy" [tw] OR "lung scan" [tw] OR "lung scanning" [tw] OR "lung scintigram" [tw] OR "lung scintigraphy" [tw] OR "lung scintiphotography" [tw] OR "lung scintiscan" [tw] OR "pneumoscintigraphy" [tw] OR "pulmonary scanning" [tw] OR "pulmonary scintigraphy" [tw] OR "pulmonary scintiscanning" [tw] OR "Ultrasonography, Doppler, Color" [MeSH] OR "color doppler" [All Fields] OR "doppler color" [All Fields] OR "doppler ultrasound" [All Fields]) OR ("CUS" [tw] OR "c-us"[tw]) AND ("compression" [tw] OR "compression ultrasonography" [tw] OR "compression ultrasound" [tw]) AND ("VTE" [tw] OR "Venous Thromboembolism"[MeSH] OR "Venous Thrombosis" [MeSH] OR "Pulmonary Embolism"[MeSH])

("Hirudins"[MeSH] OR "lepirudin "[Substance Name] OR "lepirudin "[tw] OR "hirulog" [tw] OR "bivalirudin" [Substance Name] OR "bivalirudin" [tw] OR "Angiomax" [tw] OR "fondaparinux "[Substance Name] OR "Arixtra" [tw] OR "Dermatan Sulfate" [Mesh] OR "argatroban "[Substance Name] OR "Novastan" [tw] OR "danaproid" [Substance Name] OR "danaproid" [tw] OR "Orgaran" [tw] OR "Warfarin" [MeSH] OR "Warfarin" [tw] OR "Coumadin" [tw] OR "Acenocoumarol" [Mesh] OR "Dicumarol" [MeSH] OR "Dicumarol" [tw] OR "Coumarins" [MeSH] OR "Coumarins"[tw] OR "4-Hydroxycoumarins" [MeSH] OR "4-Hydroxycoumarins" [tw] OR "antivitamins K" [Substance Name] OR "antivitamins K" [tw] OR "Phenprocoumon" [MeSH] OR "Phenprocoumon" [tw] OR "Phenindione" [MeSH] OR "Phenindione" [tw])

Nota: Al fine di aumentare la sensibilità della ricerca bibliografica non si è differenziato "pazienti con pregressa HIT" da "pazienti con HIT acuta". Per lo stesso motivo non si è differenziato "pazienti in profilassi" da "pazienti in terapia". Pertanto le popolazioni considerate sono state due: 1. Pazienti con HIT e 2. Pazienti con HIT in corso di altre procedure. Per analoghi motivi non sono stati considerati gli outcome.

9.4 Appendice 4: Sintesi dei risultati della ricerca bibliografica

	Embase	Cochrane	Pubmed	TOTALI
TUTTI	2209	50	1208	3474
1° SELEZIONE	441	18	353	819
2° SELEZIONE				170
UTILIZZATI				95

9.5 Appendice 5: Revisori esterni

Adriano Carotti

Cardiochirurgo
Unità Operativa di Cardiochirurgia
Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma

Pasquale Parise

Internista
Dipartimento Area Medica
Nuovo Ospedale Comprensoriale di Gubbio/Gualdo Tadino

Enrico Zeponi

Laboratorista
Laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche e Microbiologia
Ospedale "San Camillo De Lellis", Rieti

9.6 Appendice 6: 4Tscore (modificata da [27])

4Ts	2 punti	1 punto	0 punti
<i>Piastrinopenia</i>	Calo PLT >50% basale o PLT al nadir ≥20.000-100.000	Calo PLT= 30-50% basale o PLT al nadir 10-19.000	Calo PLT <30% basale o PLT al nadir <10.000
<i>Insorgenza della piastrinopenia</i>	<ul style="list-style-type: none"> Evidente insorgenza di PLTpenia entro 5-10 gg dall'inizio dell'eparina o PLTpenia ≤1 giorno in caso di precedente esposizione all'eparina negli ultimi 30 gg 	<ul style="list-style-type: none"> Verosimile ma non evidente PLTpenia entro 5-0 gg dall'inizio dell'eparina o Insorgenza dopo 10 gg o Calo PLT ≤1 gg con precedente esposizione all'eparina negli ultimi 30-100 gg 	PLTpenia <4gg senza recente esposizione all'eparina
<i>Trombosi o altre complicanze</i>	<ul style="list-style-type: none"> Nuova trombosi confermata Necrosi cutanea Reazione acuta sistemica dopo bolo di UFH 	<ul style="list-style-type: none"> Estensione della trombosi o recidiva in pregressa sede di trombosi. Lesione cutanea non necrotizzante Sospetta trombosi (non confermata) 	Nessuna
<i>Altre cause di piastrinopenia*</i>	Nessuna apparente	Possibile	Definita

- Probabilità Bassa: 0-3 punti
- Probabilità Intermedia: 4-5 punti
- Probabilità Alta: 6-8 punti

* Al fine di agevolare la valutazione della presenza o meno di altre cause di piastrinopenia, nella pagina seguente è riportato un elenco delle condizioni più frequentemente associate a piastrinopenia.

CONDIZIONI FREQUENTEMENTE ASSOCIATE A PIASTRINOPENIA

N.B. Il sottostante elenco non vuol essere una classificazione esaustiva di tutte le cause di piastrinopenia ma solo un elenco delle condizioni più frequentemente associate a piastrinopenia.

FARMACI	PATOLOGIE
<ul style="list-style-type: none"> • Antiaggreganti <ul style="list-style-type: none"> - Abciximab - Clopidogrel - Eptifibatide - Tirofiban • Antiarritmici <ul style="list-style-type: none"> - Cordarone - Procainamide • Antibiotici <ul style="list-style-type: none"> - Cefalosporine (es. Ceftriaxone) - Levofloxacina - Penicilline (es. Piperacillina) - Rifampicina - Sulfametoxazolo-Trimetoprim - Vancomicina • Neurologici <ul style="list-style-type: none"> - Acido Valproico - Carbamazepina - Diazepam - Fentoina - Levodopa • Chemioterapici-Immunosoppressori <ul style="list-style-type: none"> - Ciclosporina - Fludarabina - Oxaliplatino - Rituximab • Diuretici <ul style="list-style-type: none"> - Furosemide - Idroclortiazide • FANS e Antireumatici <ul style="list-style-type: none"> - Diclofenac - Ibuprofene - Naprossene - Paracetamolo - Sali d'oro 	<ul style="list-style-type: none"> • Pseudopiastrinopenia da EDTA • Esaltata distruzione o aumentato consumo periferico <ul style="list-style-type: none"> - Porpora trombocitopenica immune - Sindrome da anticorpi antifosfolipidi - Associata a malattie autoimmuni - Coagulazione intravascolare disseminata - Processi microangiopatici (Porpora trombotica trombocitopenia, Sindrome uremico-emolitica) - Infezioni batteriche, virali, protozoarie - HIV-correlate - Circolazione extracorporea • Deficit piastrinopoesi <ul style="list-style-type: none"> - Farmaci - Infezioni - Invasione o sostituzione midollare da emopatie o tumori metastatici - Radiazioni - Sindromi mielodisplastiche • Alterata distribuzione delle piastrine <ul style="list-style-type: none"> - Anestesia ipotermica - Diluizioni da trasfusione plasmatiche - Sequestro splenico (Ipersplenismo, Splenomegalia)

9.7 Appendice 7: Fonti di finanziamento

- Alpha Therapeutic Italia
- Alfa Wassermann
- Baxter
- Bayer
- Cabru
- Dade Behring
- Dasit
- GSK
- Instrumentation Laboratori
- Kedrion
- Novo Nordisk Farmaceutici
- Roche Diagnostics
- Sanofi-Aventis
- Shire Italia
- Sigma Tau

9.8 Appendice 8: Conflitti d'interesse

Gli autori di queste linee guida non hanno conflitti di interesse da dichiarare

10. Bibliografia

Reference List

1. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br.J.Haematol.* 2003;121:535-555.
2. Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2003;1:1471-1478.
3. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N.Engl.J.Med.* 2001;344:1286-1292.
4. Lubenow N, Kempf R, Eichner A et al. Heparin-induced thrombocytopenia: temporal pattern of thrombocytopenia in relation to initial use or reexposure to heparin. *Chest* 2002;122:37-42.
5. Warkentin TE, Kelton JG. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann.Intern.Med.* 2001;135:502-506.
6. Rice L, Attisha WK, Drexler A, Francis JL. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia. *Ann.Intern.Med.* 2002;136:210-215.
7. Warkentin TE, Sheppard JA, Sigouin CS et al. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2006;108:2937-2941.
8. Chong BH, Isaacs A. Heparin-induced thrombocytopenia: what clinicians need to know. *Thromb Haemost* 2009;101:279-283.
9. Amiral J, Wolf M, Fischer A et al. Pathogenicity of IgA and/or IgM antibodies to heparin-PF4 complexes in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Br.J.Haematol.* 1996;92:954-959.
10. Greinacher A, Juhl D, Strobel U et al. 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.
11. Amiral J, Marfaing-Koka A, Wolf M et al. Presence of autoantibodies to interleukin-8 or neutrophil-activating peptide-2 in patients with heparin-associated thrombocytopenia. *Blood* 1996;88:410-416.
12. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N.Engl.J.Med.* 1995;332:1330-1335.
13. Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am.J.Med.* 1996;101:502-507.
14. Wallis DE, Workman DL, Lewis BE et al. Failure of early heparin cessation as treatment for heparin-induced thrombocytopenia. *Am.J.Med.* 1999;106:629-635.
15. Hirsh J, Heddle N, Kelton JG. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia: a critical review. *Arch.Intern.Med.* 2004;164:361-369.
16. Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N.Engl.J Med.* 2006;355:809-817.
17. Keeling D, Davidson S, Watson H. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br.J Haematol.* 2006;133:259-269.
18. 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 (8th Edition). *Chest* 2008;133:340S-380S.

19. Greinacher A, Warkentin TE. The direct thrombin inhibitor hirudin. *Thromb Haemost* 2008;99:819-829.
20. Sheridan D, Carter C, Kelton JG. A diagnostic test for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 1986;67:27-30.
21. Greinacher A, Amiral J, Dummel V et al. Laboratory diagnosis of heparin-associated thrombocytopenia and comparison of platelet aggregation test, heparin-induced platelet activation test, and platelet factor 4/heparin enzyme-linked immunosorbent assay. *Transfusion* 1994;34:381-385.
22. Pouplard C, Amiral J, Borg JY et al. Differences in specificity of heparin-dependent antibodies developed in heparin-induced thrombocytopenia and consequences on cross-reactivity with danaparoid sodium. *Br.J.Haematol.* 1997;99:273-280.
23. Pouplard C, Amiral J, Borg JY et al. Decision analysis for use of platelet aggregation test, carbon 14-serotonin release assay, and heparin-platelet factor 4 enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Am.J.Clin.Pathol.* 1999;111:700-706.
24. Chong BH, Chong JJ. Heparin-induced thrombocytopenia. *Expert.Rev.Cardiovasc.Ther.* 2004;2:547-559.
25. Warkentin TE, Heddle NM. Laboratory diagnosis of immune heparin-induced thrombocytopenia. *Curr.Hematol.Rep.* 2003;2:148-157.
26. Lillo-Le LA, Boutouyrie P, henc-Gelas M et al. Diagnostic score for heparin-induced thrombocytopenia after cardiopulmonary bypass. *J.Thromb.Haemost.* 2004;2:1882-1888.
27. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE et al. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J.Thromb.Haemost.* 2006;4:759-765.
28. Pouplard C, Gueret P, Fouassier M 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;5:1373-1379.
29. Bryant 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;143:721-726.
30. Denys B, Stove V, Philippe J, Devreese K. A clinical-laboratory approach contributing to a rapid and reliable diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb.Res.* 2008;123:137-145.
31. Amiral J, Bridey F, Dreyfus M et al. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb.Haemost.* 1992;68:95-96.
32. 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;138:22-31.
33. Amiral J, Bridey F, Wolf M et al. Antibodies to macromolecular platelet factor 4-heparin complexes in heparin-induced thrombocytopenia: a study of 44 cases. *Thromb.Haemost.* 1995;73:21-28.
34. Arepally G, Reynolds C, Tomaski A et al. Comparison of PF4/heparin ELISA assay with the 14C-serotonin release assay in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Am.J.Clin.Pathol.* 1995;104:648-654.
35. Izban KF, Lietz HW, Hoppensteadt DA et al. Comparison of two PF4/heparin ELISA assays for the laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin.Thromb.Hemost.* 1999;25 Suppl 1:51-56.
36. Eichler P, Raschke R, Lubenow N et al. The new ID-heparin/PF4 antibody test for rapid detection of heparin-induced antibodies in comparison with functional and antigenic assays. *Br.J.Haematol.* 2002;116:887-891.

37. Eichler P, Budde U, Haas S et al. First workshop for detection of heparin-induced antibodies: validation of the heparin-induced platelet-activation test (HIPA) in comparison with a PF4/heparin ELISA. *Thromb.Haemost.* 1999;81:625-629.
38. Lindhoff-Last E, Gerdson F, Ackermann H, Bauersachs R. Determination of heparin-platelet factor 4-IgG antibodies improves diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Br.J.Haematol.* 2001;113:886-890.
39. Warkentin TE, Sheppard JA, Moore JC et al. Laboratory testing for the antibodies that cause heparin-induced thrombocytopenia: how much class do we need? *J.Lab Clin.Med.* 2005;146:341-346.
40. Fabris F, Luzzatto G, Soini B et al. Risk factors for thrombosis in patients with immune mediated heparin-induced thrombocytopenia. *J.Intern.Med.* 2002;252:149-154.
41. Zwicker JI, Uhl L, Huang WY, Shaz BH, Bauer KA. Thrombosis and ELISA optical density values in hospitalized patients with heparin-induced thrombocytopenia. *J.Thromb.Haemost.* 2004;2:2133-2137.
42. Warkentin TE, Sheppard JI, Moore JC, Sigouin CS, Kelton JG. Quantitative interpretation of optical density measurements using PF4-dependent enzyme-immunoassays. *J.Thromb.Haemost.* 2008;6:1304-1312.
43. Janatpour KA, Gosselin RC, Dager WE et al. Usefulness of optical density values from heparin-platelet factor 4 antibody testing and probability scoring models to diagnose heparin-induced thrombocytopenia. *Am.J.Clin.Pathol.* 2007;127:429-433.
44. Shaheed G, Malkovska V, Mendoza J et al. PF4 ENHANCED assay for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in complex medical and surgical patients. *Crit Care Med.* 2007;35:1691-1695.
45. Weiss BM, Shumway NM, Howard RS, Ketchum LK, Reid TJ. Optical density values correlate with the clinical probability of heparin induced thrombocytopenia. *J.Thromb.Thrombolysis.* 2008;26:243-247.
46. Meyer O, Salama A, Pittet N, Schwind P. Rapid detection of heparin-induced platelet antibodies with particle gel immunoassay (ID-HPF4). *Lancet* 1999;354:1525-1526.
47. Francis JL, Drexler A, Duncan M. Prospective evaluation of laboratory tests for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2006;108:312a.
48. Castellone D, Peerschke E. Comparison of PIFA rapid assay with ELISA to detect heparin/platelet factor 4 (H/PF4) antibodies. *J Thromb Haemost* 2007;5 Supplement 2:P-S-325.
49. Warkentin TE, Sheppard JI, Raschke R, Greinacher A. Performance characteristics of a rapid assay for anti-PF4/heparin antibodies: the particle immunofiltration assay. *J.Thromb.Haemost.* 2007;5:2308-2310.
50. Alberio L, Kimmerle S, Baumann A et al. Rapid determination of anti-heparin/platelet factor 4 antibody titers in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Am.J.Med.* 2003;114:528-536.
51. Warkentin TE, Hayward CP, Smith CA, Kelly PM, Kelton JG. Determinants of donor platelet variability when testing for heparin-induced thrombocytopenia. *J Lab Clin.Med.* 1992;120:371-379.
52. Chong BH, Burgess J, Ismail F. The clinical usefulness of the platelet aggregation test for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb.Haemost.* 1993;69:344-350.
53. Favaloro EJ, Bernal-Hoyos E, Exner T, Koutts J. Heparin-induced thrombocytopenia: laboratory investigation and confirmation of diagnosis. *Pathology* 1992;24:177-183.
54. Harenberg J, Huhle G, Giese C et al. Determination of serotonin release from platelets by enzyme immunoassay in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Br.J.Haematol.* 2000;109:182-186.
55. Koch S, Harenberg J, Odel M et al. Development of a high-pressure liquid chromatography method for diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Am.J.Clin.Pathol.* 2002;117:900-904.

56. 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 [³H]-serotonin release assay. *J.Thromb.Haemost.* 2006;4:1136-1139.
57. Greinacher A, Michels I, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C. A rapid and sensitive test for diagnosing heparin-associated thrombocytopenia. *Thromb.Haemost.* 1991;66:734-736.
58. Lee DH, Warkentin TE, Denomme GA, Hayward CP, Kelton JG. A diagnostic test for heparin-induced thrombocytopenia: detection of platelet microparticles using flow cytometry. *Br.J.Haematol.* 1996;95:724-731.
59. Tomer A. A sensitive and specific functional flow cytometric assay for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Br.J.Haematol.* 1997;98:648-656.
60. Poley S, Mempel W. Laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: advantages of a functional flow cytometric test in comparison to the heparin-induced platelet-activation test. *Eur.J.Haematol.* 2001;66:253-262.
61. Vitale M, Tazzari P, Ricci F et al. Comparison between different laboratory tests for the detection and prevention of heparin-induced thrombocytopenia. *Cytometry* 2001;46:290-295.
62. Kelton JG, Sheridan D, Brain H et al. Clinical usefulness of testing for a heparin-dependent platelet-aggregating factor in patients with suspected heparin-associated thrombocytopenia. *J.Lab Clin.Med.* 1984;103:606-612.
63. Stewart MW, Etches WS, Boshkov LK, Gordon PA. Heparin-induced thrombocytopenia: an improved method of detection based on lumi-aggregometry. *Br.J.Haematol.* 1995;91:173-177.
64. Greinacher A, Volpel H, Janssens U et al. Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study. *Circulation* 1999;99:73-80.
65. Greinacher A, Janssens U, Berg G et al. Lepirudin (recombinant hirudin) for parenteral anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Heparin-Associated Thrombocytopenia Study (HAT) investigators. *Circulation* 1999;100:587-593.
66. Lubenow N, Eichler P, Lietz T, Greinacher A. Lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia - results of the third prospective study (HAT-3) and a combined analysis of HAT-1, HAT-2, and HAT-3. *J.Thromb.Haemost.* 2005;3:2428-2436.
67. Lubenow N, Eichler P, Lietz T, Farner B, Greinacher A. Lepirudin for prophylaxis of thrombosis in patients with acute isolated heparin-induced thrombocytopenia: an analysis of 3 prospective studies. *Blood* 2004;104:3072-3077.
68. Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, Kwasny H, Luz M. Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic complications: meta-analysis of 2 prospective trials to assess the value of parenteral treatment with lepirudin and its therapeutic aPTT range. *Blood* 2000;96:846-851.
69. Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2001;103:1838-1843.
70. Lewis BE, Wallis DE, Leya F, Hursting MJ, Kelton JG. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch.Intern.Med.* 2003;163:1849-1856.
71. Chong BH, Gallus AS, Cade JF et al. Prospective randomised open-label comparison of danaparoid with dextran 70 in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: a clinical outcome study. *Thromb.Haemost.* 2001;86:1170-1175.

72. Farner B, Eichler P, Kroll H, Greinacher A. A comparison of danaparoid and lepirudin in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb.Haemost.* 2001;85:950-957.
73. Magnani HN, Gallus A. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT). A report of 1,478 clinical outcomes of patients treated with danaparoid (Orgaran) from 1982 to mid-2004. *Thromb.Haemost.* 2006;95:967-981.
74. Tardy-Poncet B, Tardy B, Reynaud J et al. Efficacy and safety of danaparoid sodium (ORG 10172) in critically ill patients with heparin-associated thrombocytopenia. *Chest* 1999;115:1616-1620.
75. Schenk JF, Pindur G, Stephan B et al. On the prophylactic and therapeutic use of danaparoid sodium (Orgaran) in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Clin.Appl.Thromb.Hemost.* 2003;9:25-32.
76. Savi P, Chong BH, Greinacher A et al. Effect of fondaparinux on platelet activation in the presence of heparin-dependent antibodies: a blinded comparative multicenter study with unfractionated heparin. *Blood* 2005;105:139-144.
77. Warkentin TE, Cook RJ, Marder VJ et al. Anti-platelet factor 4/heparin antibodies in orthopedic surgery patients receiving antithrombotic prophylaxis with fondaparinux or enoxaparin. *Blood* 2005;106:3791-3796.
78. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381S-453S.
79. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:454S-545S.
80. Haase M, Bellomo R, Rocktaeschel J et al. Use of fondaparinux (ARIXTRA) in a dialysis patient with symptomatic heparin-induced thrombocytopenia type II. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2005;20:444-446.
81. Efird LE, Kockler DR. Fondaparinux for thromboembolic treatment and prophylaxis of heparin-induced thrombocytopenia. *Ann.Pharmacother.* 2006;40:1383-1387.
82. D'Angelo A, Valle PD, Fattorini A, Luciano C. Disappearance of anti-PF4/heparin antibodies under prolonged fondaparinux administration in a patient with DVT associated with LMWH-induced thrombocytopenia. *Thromb.Haemost.* 2006;95:573-575.
83. Holtan SG, Knox SK, Tefferi A. Use of fondaparinux in a patient with antiphospholipid antibody syndrome and heparin-associated thrombocytopenia. *J.Thromb.Haemost.* 2006;4:1632-1634.
84. Wester JP, Leyte A, Oudemans-van Straaten HM et al. Low-dose fondaparinux in suspected heparin-induced thrombocytopenia in the critically ill. *Neth.J.Med.* 2007;65:101-108.
85. Lobo B, Finch C, Howard A, Minhas S. Fondaparinux for the treatment of patients with acute heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb.Haemost.* 2008;99:208-214.
86. Serasli E, Antoniadou M, Tsara V et al. Successful management of acute thromboembolic disease complicated with heparin induced thrombocytopenia type II (HIT II): a case series. *Thromb.J.* 2008;6:9.
87. Spyropoulos AC, Magnuson S, Koh SK. The use of fondaparinux for the treatment of venous thromboembolism in a patient with heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis caused by heparin flushes. *Thromb.J.* 2008;4:653-657.
88. Thorsteinsson GS, Magnusson M, Hallberg LM et al. Cerebral venous thrombosis and heparin-induced thrombocytopenia in an 18-year old male with severe ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2008;14:4576-4579.

89. Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N.Engl.J.Med.* 2007;356:2653-2655.
90. Rota E, Bazzan M, Fantino G. Fondaparinux-related thrombocytopenia in a previous low-molecular-weight heparin (LMWH)-induced heparin-induced thrombocytopenia (HIT). *Thromb.Haemost.* 2008;99:779-781.
91. Warkentin TE, Lim W. Can heparin-induced thrombocytopenia be associated with fondaparinux use? Reply to a rebuttal. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2008;6:1243-1246.
92. Alsaleh KA, Al-Nasser SM, Bates SM et al. Delayed-onset HIT caused by low-molecular-weight heparin manifesting during fondaparinux prophylaxis. *Am.J.Hematol.* 2008;83:876-878.
93. Warkentin TE, Elavathil LJ, Hayward CP et al. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann.Intern.Med.* 1997;127:804-812.
94. Potzsch B, Klovekorn WP, Madlener K. Use of heparin during cardiopulmonary bypass in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia. *N.Engl.J Med.* 2000;343:515.
95. Nuttall GA, Oliver WC, Jr., Santrach PJ et al. Patients with a history of type II heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis requiring cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective observational case series. *Anesth.Analg.* 2003;96:344-50.
96. Olinger GN, Hussey CV, Olive JA, Malik MI. Cardiopulmonary bypass for patients with previously documented heparin-induced platelet aggregation. *J Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1984;87:673-677.
97. Selleng S, Lubenow N, Wollert HG, Mullejans B, Greinacher A. Emergency cardiopulmonary bypass in a bilaterally nephrectomized patient with a history of heparin-induced thrombocytopenia: successful reexposure to heparin. *Ann.Thorac.Surg.* 2001;71:1041-1042.
98. Lubenow N, Selleng S, Wollert HG et al. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiopulmonary bypass: perioperative argatroban use. *Ann.Thorac.Surg.* 2003;75:577-579.
99. Schreiber C, Dietrich W, Braun S et al. Use of heparin upon reoperation in a pediatric patient with heparin-induced thrombocytopenia after disappearance of antibodies. *Clin.Res.Cardiol.* 2006;95:379-382.
100. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A. Bivalirudin. *Thromb.Haemost.* 2008;99:830-839.
101. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N.Engl.J.Med.* 2008;358:2218-2230.
102. Mahaffey KW, Lewis BE, Wildermann NM et al. The anticoagulant therapy with bivalirudin to assist in the performance of percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia (ATBAT) study: main results. *J.Invasive.Cardiol.* 2003;15:611-616.
103. Dyke CM, Aldea G, Koster A et al. Off-pump coronary artery bypass with bivalirudin for patients with heparin-induced thrombocytopenia or antiplatelet factor four/heparin antibodies. *Ann.Thorac.Surg.* 2007;84:836-839.
104. Koster A, Dyke CM, Aldea G et al. Bivalirudin during cardiopulmonary bypass in patients with previous or acute heparin-induced thrombocytopenia and heparin antibodies: results of the CHOOSE-ON trial. *Ann.Thorac.Surg.* 2007;83:572-577.
105. Lewis BE, Matthai WH, Jr., Cohen M et al. Argatroban anticoagulation during percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Catheter.Cardiovasc.Interv.* 2002;57:177-184.

106. Cruz-Gonzalez I, Sanchez-Ledesma M, Baron SJ et al. Efficacy and safety of argatroban with or without glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with heparin induced thrombocytopenia undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *J.Thromb.Thrombolysis*. 2008;25:214-218.
107. Koster A, Hansen R, Kuppe H et al. Recombinant hirudin as an alternative for anticoagulation during cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia type II: a 1-year experience in 57 patients. *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth*. 2000;14:243-248.
108. Cochran K, DeMartini TJ, Lewis BE et al. Use of lepirudin during percutaneous vascular interventions in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *J.Invasive.Cardiol*. 2003;15:617-621.
109. Comparison of the effects of two doses of recombinant hirudin compared with heparin in patients with acute myocardial ischemia without ST elevation: a pilot study. Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) Investigators. *Circulation* 1997;96:769-777.
110. Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularisation procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation: a randomised trial. Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) Investigators. *Lancet* 1999;353:429-438.
111. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. *Lancet* 2002;359:294-302.
112. Buys S, Duterque D. The use of danaparoid sodium in patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring cardiac surgery with cardiopulmonary bypass is detrimental: a matched case-control study. *Anesthesiology* 2003;99:A-223.
113. Creekmore FM, Oderda GM, Pendleton RC, Brixner DI. Incidence and economic implications of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients receiving prophylaxis for venous thromboembolism. *Pharmacotherapy* 2006;26:1438-1445.
114. Smythe MA, Koerber JM, Fitzgerald M, Mattson JC. The financial impact of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 2008;134:568-573.
115. Baroletti S, Piovella C, Fanikos J et al. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): clinical and economic outcomes. *Thromb.Haemost*. 2008;100:1130-1135.
116. Elalamy I, Le GG, Nachit-Ouinekh F et al. Heparin-induced thrombocytopenia: an estimate of the average cost in the hospital setting in France. *Clin.Appl.Thromb Hemost*. 2009;15:428-434.
117. Wilke T, Tesch S, Scholz A, Kohlmann T, Greinacher A. The costs of heparin-induced thrombocytopenia: a patient-based cost of illness analysis. *J Thromb Haemost* 2009;7:766-773.
118. Arnold RJ, Kim R, Tang B. The cost-effectiveness of argatroban treatment in heparin-induced thrombocytopenia: the effect of early versus delayed treatment. *Cardiol.Rev*. 2006;14:7-13.
119. Patrick AR, Winkelmayr WC, Avorn J, Fischer MA. Strategies for the management of suspected heparin-induced thrombocytopenia: a cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2007;25:949-961.
120. Smythe MA, Koerber JM, Mattson JC. The incidence of recognized heparin-induced thrombocytopenia in a large, tertiary care teaching hospital. *Chest* 2007;131:1644-1649.