

## Klinische aspecten van heparine-geïnduceerde trombocytopenie

J.P.J. WESTER<sup>1</sup>, A. STURK<sup>2</sup>, F.J.L.M. HAAS<sup>3</sup>, H.M.T. CHRISTIAANS<sup>1</sup>, K.H. POLDERMAN<sup>1</sup>, J.J. SPIJKSTRA<sup>1</sup>  
en A.R.J. GIRBES<sup>1</sup>

**Heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT) is de meest voorkomende geneesmiddel geïnduceerde trombocytopenie. Het is een immuungemedieerde aandoening waarbij antilichamen gevormd worden tegen het neoantigeencomplex tussen heparine en "Platelet Factor" 4 op de membraan van de trombocyt uiteindelijk resulterend in plaatjesaggregatie. De incidentie bedraagt ongeveer 3% bij gebruik van standaard ongefractioneerde heparine (SH). HIT kan gecompliceerd worden door acute trombo-embolische complicaties (HITT) en in mindere mate bloedingscomplicaties. De mortaliteit bedraagt 30%. Voor de diagnose HIT(T) vormt de kliniek nog steeds de gouden standaard en kunnen laboratoriumtesten de diagnose bevestigen. Er bestaan diverse empirisch geformuleerde klinische scores. De gangbare laboratoriumtesten worden gevormd door functionele plaatjesaggregatietesten en antilichaambepalingen. Bij het optreden van HIT dient SH of LMWH direct gestaakt te worden. Danaparoid is tot dusverre medicament van eerste keuze zowel als alternatief voor profylaxe als voor behandeling. Veelbelovende nieuwe middelen zijn de directe trombine-remmers, zoals recombinant hirudine. Bij ernstige bloedingscomplicaties kunnen trombocytconcentraten gegeven worden.**

*Trefwoorden : standaard ongefractioneerde heparine; laag-moleculaire-gewichtsheparine; heparinoïd; heparine-geïnduceerde trombocytopenie; trombose*

In dit nummer van het NTKC wordt het klinisch pathologisch syndroom van de heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT) uitvoerig besproken in twee artikelen. Het verdient de aanbeveling deze artikelen in nauwe samenhang met elkaar te lezen. De bijdrage van Biró behandelt de pathogenese en laboratorium-

*Afdelingen Intensive Care Heelkunde<sup>1</sup>, Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit te Amsterdam; Klinische Chemie (CKCL)<sup>2</sup>, Leids Universitair Medisch Centrum te Leiden en Klinisch Chemisch en Hematologisch Laboratorium<sup>3</sup>, St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein.*

Correspondentie: Dr. J.P.J. Wester, internist-intensivist, Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, Intensive Care Heelkunde (IHLK 6 Noord), Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam. E-mail: J.Wester@azvu.nl

Afkortingen: AMI: acuut myocard infarct; anti-HEP/PF4: antilichamen tegen heparine/plaatjes factor 4-complex; DVT: diep veneuze trombose; IC: intensive care; iCVA: ischemisch cerebrovasculair accident; HAT: (niet-immuun) heparine-geassocieerde trombocytopenie (type I); HIT: heparine-geïnduceerde trombocytopenie (type II); HITT: heparine-geïnduceerde trombocytopenie en trombose; ICU: intensive care unit; LE: longemboliën; LMWH: low-moleculaire-weigh heparin; SH: standaard ongefractioneerde heparine; TF: tissue factor (weefselfactor)

diagnostiek van HIT (1). In onze bijdrage worden vooral de klinische aspecten van HIT besproken en zullen de onderdelen over de pathogenese en de laboratoriumdiagnostiek summier worden weergegeven. Voor beide bijdragen is van belang dat de definitie van HIT in de literatuur niet eenduidig is. Vooral nog zal daarom de definitie worden aangehouden zoals weergegeven als consensus in een recent overzichtsartikel (2), waarbij sprake is van HIT als:

- er een klinische verdenking is op de aanwezigheid van HIT doordat de concentratie bloedplaatjes meer dan 5 dagen na de start van heparine therapie meer dan 50% daalt of lager wordt dan  $100 \times 10^9/l$ , en er dan eventueel een nieuwe trombotische of trombo-embolische gebeurtenis optreedt (men spreekt dan van heparine-geïnduceerde trombocytopenie en trombose (HITT)), en
- het laboratorium met een gevoelige en specifieke bepaling een heparine-afhankelijke antistof aantoot.

### Historie

In 1916 ontdekte McClean dat gesuspendeerd leverweefsel stollingswerende eigenschappen bezat en de hiervoor verantwoordelijk geachte stof werd heparine genoemd (3). Heparine werd voor het eerst in 1937 toegepast in de klinische praktijk (4). In 1941 werd het optreden van een verlaagd trombocytenaantal tijdens toediening van heparine beschreven bij de hond en de muis (5). In 1948 werd eveneens bij de mens een trombocytopenie onder heparine geconstateerd (6). De eerste beschrijving van belangrijke klinische complicaties werd gedaan door Weissman en Tobin in 1958. Zij beschreven het optreden van levensbedreigende arteriële trombo-embolieën met een hoge mortaliteit en noemden dit het 'white clot syndrome' (7). Het heeft ruim 20 jaar geduurd voordat men kon vaststellen dat er in vitro aggregatie van plaatjes optrad in aanwezigheid van heparine (8). De gepostuleerde 'serum factor' die hiervoor verantwoordelijk was, bleek een immuunglobuline te zijn, die een heparine afhankelijke plaatjesactivatie kon induceren (9). Uiteindelijk beschreef Sheridan als eerste de klinische criteria van heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT) en van heparine-geïnduceerde trombocytopenie en trombose (HITT) (10). De laboratoriumdiagnostiek bestond tot dan toe uit de plaatjesaggregatietest (PAT) en werd verder verbeterd door de ontwikkeling van de <sup>14</sup>C-serotonine release assay (SRA) in 1986 en de ontwikkeling van de bepaling van antilichamen gericht tegen het heparine/Platelet Factor 4 complex (anti-HEP/PF4 ELISA) in 1992 (11). Voor de behandeling van HIT(T) kwamen nieuwe middelen als het heparinoïd danaparoid (Orgaran®) en recombinant hirudine (Refludan®) beschikbaar (12,13).

**Tabel 1.** Kenmerken van HIT type I en HIT type II

HIT type I	HIT type II
1-4 dagen na start heparine	5-10 dagen na start heparine
trombocytenaantal $100 \times 10^9/l$	trombocytenaantal $30-55 \times 10^9/l$
geen anti-HEP/PF4 antilichamen	wel anti-HEP/PF4 antilichamen
geen trombose	30% trombose
geen bloedingscomplicaties	zelden bloedingscomplicaties
heparine continueren	staken heparine

### Klinische symptomatologie

De klinische symptomatologie kan onderscheiden worden in asymptomatische dalingen van het trombocytenaantal, arteriële en veneuze trombo-embolieën, hemorrhagische complicaties en overige symptomen. Strikt genomen betreft een daling van het trombocytenaantal in de grootte van 30-50% of een trombocytopenie  $<100 \times 10^9/l$  geen klinisch symptoom, maar een afwijkende laboratoriumbepaling. Wel kan een onderscheid gemaakt worden tussen een asymptomatische daling van het trombocytenaantal en een trombocytopenie die gepaard gaat met trombotische of hemorrhagische complicaties.

De trombo-embolische complicaties kunnen zowel arterieel als veneus zijn. De meest voorkomende arteriële trombotische complicaties zijn het acuut myocard infarct (AMI), het ischemisch cerebrovasculair accident (iCVA) en ischemie van de onderste extremiteiten. Minder vaak voorkomende aandoeningen zijn aorta-trombose, mesenteriaal trombose, nierarterie trombose, graft occlusie en trombose van extracorporele circuits zoals gebruikt bij hartchirurgie en bij nierfunctie-ervangende technieken. De meest voorkomende veneuze trombotische complicaties betreffen diep veneuze trombose (DVT) van de onderste en bovenste extremiteit en longembolieën (LE). Minder frequent treedt een bijnierinfarct of trombose van de hersenvenen op. De hemorrhagische complicaties stonden tot voor kort aanzienlijk minder op de voorgrond. Gevreesd zijn de intracranieële, retroperitoneale en gastroïntestinale bloedingen, doch ook bijnierbloedingen en postoperatieve wondbloedingen komen voor (14,15). Recent is echter gebleken dat de bloedingscomplicaties een prominenter plaats in kunnen nemen met name bij patiënten in de hartchirurgie en op de intensive care (IC) (16,17). Overige symptomen betreffen huidafwijkingen ter plaatse van de heparine injecties, pijnsensaties in de benen, koorts, passagère geheugenstoornissen en acute systemische inflammatoire reacties (2).

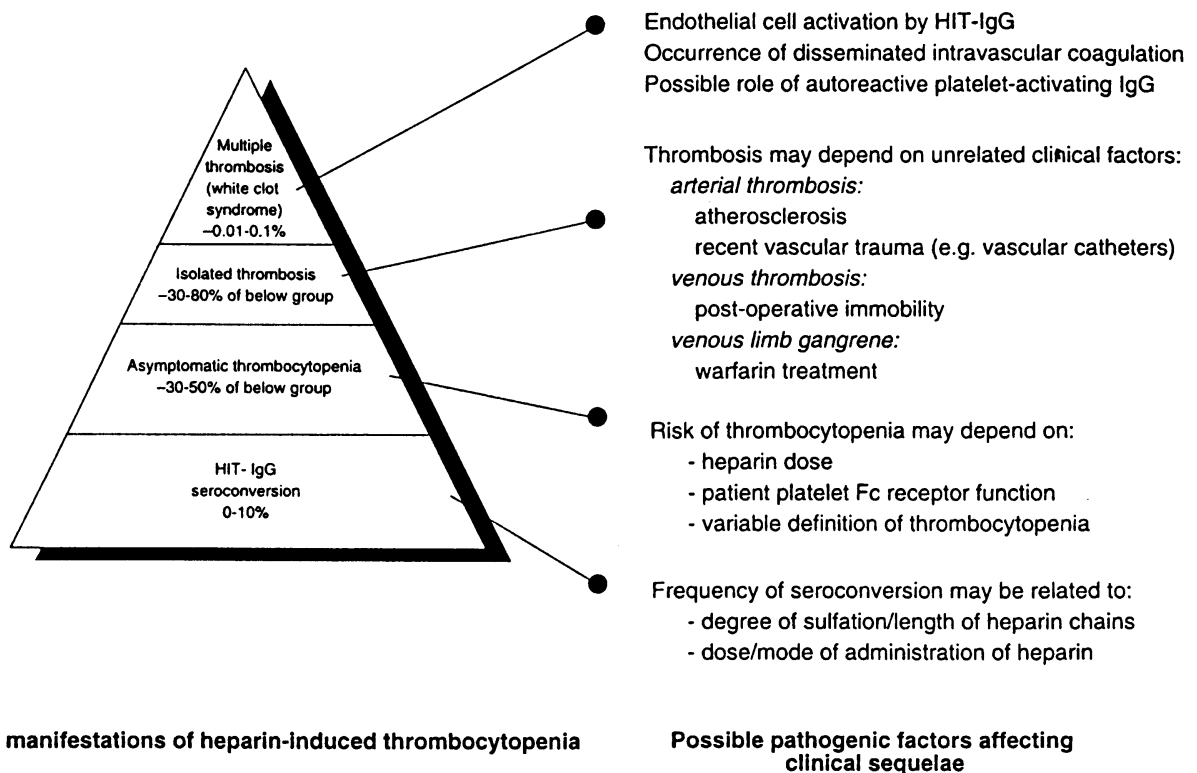
### Incidentie

Gegevens over de incidentie van HIT wisselen sterk afhankelijk van de gebruikte definities voor trombocytopenie en HIT. Een prospectieve studie bij orthopedisch chirurgische patiënten liet een incidentie van 2,7% onder standaard ongefractioneerde heparine (SH) zien (18). Bij patiënten die profylaxe met laag moleculairgewichtsheparine (LMWH) ontvangen hadden werd geen enkel geval van HIT geconstateerd.

Bij ernstig zieke patiënten op de IC ontstaat frequent de verdenking op HIT op klinische gronden mede vanwege het in deze patiëntengroep veelvuldige gebruik van SH en LMWH en de hoge incidentie van trombocytopenie (19,20). Over de incidentie van HIT op de IC zijn geen gegevens beschikbaar. Recentelijk sloten wij een incidentie studie onder de totale IC-populatie af waarbij op grond van de klinische score volgens Pouplard een incidentie van 5,8% gevonden werd (21). Bij gebruik van positieve laboratoriumtesten als criterium zou de incidentie 4,7% bedragen (22). Overigens bleek de correlatie tussen klinische score en laboratoriumtesten slecht te zijn. Een retrospectieve studie naar de incidentie van HIT bij patiënten met het meervoudig orgaan dysfunctie syndroom (MODS) toonde incidenties van respectievelijk 10,3% en 7,7% (nog niet gepubliceerde eigen waarnemingen). Er zijn aldus aanwijzingen dat HIT vaker voorkomt naarmate de ernst van ziekte toeneemt.

### Pathogenese

Er worden twee typen HIT onderscheiden (2). Type I is een niet immuungemedieerde trombocytopenie (non-immune heparin associated thrombocytopenia; HAT), terwijl type II de immuungemedieerde vorm betreft (tabel 1). De pathogenese van type I is waarschijnlijk gerelateerd aan een directe activatie van de trombocyt door heparine. De pathogenese van HIT type II begint met een activatie van de trombocyt door toediening van heparine of andere mechanismen, zoals infectie, sepsis, trauma en grote operatieve ingrepen. Plaatjesfactor 4 (PF4) komt hierbij vrij uit de  $\alpha$ -granula in de circulatie en vormt een neo-antigeen complex met heparine. Het HEP/PF4-complex induceert vervolgens antilichaaamvorming door de B-lymfocyten, anti-HEP/PF4-antilichamen, welke van de IgG, IgA en IgM klasse kunnen zijn. Er vormt zich een multimoleculair complex op de trombocytenmembraan via de Fc-receptor, hetgeen weer een verdergaande plaatjesactivatie induceert. Er treedt een aggregatie van trombocyten via de fibrinogeenreceptor GPIIb/IIIa op, welke het proces van aggregatie verder versterkt. Er ontstaat een sterk procoagulante situatie welke leidt tot explosieve trombine vorming. Tenslotte bindt het anti-HEP/PF4 ook aan het heparansulfaat op de membraan van de endotheelcel, wat leidt tot expressie van weefselfactor (tissue factor TF). Het vrijkomende TF is een zeer krachtige stimulator van de stollingscascade, zodat de trombinevorming nog verder versterkt wordt (1). Een interessante visie op de pathogenese van HIT type II levert Warkentin in zijn Iceberg model (figuur 1) (23). Aan de basis staat de seroconversie naar positieve HIT-IgG antilichamen bij 0-10% van de patiënten behandeld met heparine, afhankelijk van de dosering, de wijze van toediening, en de mate van sulfatering en lengte van het heparinemolecuul. Van deze groep ontwikkelt 30-50% een asymptomatische trombocytopenie, en daarvan ontstaat bij 30-80% een geïsoleerde trombose. Het topje van de ijsberg wordt gevormd door een kleine groep patiënten (0,01-0,1%) die multipole tromboses (white clot syndrome) en diffuse intravasale stolling (DIS) ontwikkelen en daarmee ook de ziekste patiënten zijn.



**Figuur 1.** Iceberg-model volgens Warkentin (Reproduced with permission) (23).

### Klinische scores

Sinds de eerste klinische score ontwikkeld door Sheridan (10) volgden nog 7 andere scores en criteria sets (18,21,24-28). Twee van de acht scores hebben laboratoriumresultaten opgenomen (18,24). De gemeenschappelijke kenmerken van deze scores betreffen het optreden van een substantiële daling van het trombocytenaantal tijdens toediening van heparine en heparine-achtige stoffen, het herstel van het trombocytenaantal na staken van heparine en heparine-achtigen, een recidief trombocytopenie na rechallenge, tromboembolische complicaties en herkenning van overige oorzaken van trombocytopenie. Het is echter goed stil te staan bij het feit dat deze scores op klinisch empirische gronden tot stand zijn gekomen. Geen van deze scores is ontwikkeld met statistische technieken om zo gebruik te maken van gewogen  $\beta$ -coëfficiënten, van geen van de scores is de intra-observer en inter-observer variabiliteit onderzocht en geen van de scores is gevalideerd. Tevens maken een eerder optreden van HIT noch bloedingscomplicaties onderdeel uit van de bestaande scores. Het lijkt daarom zinvol om te komen tot een internationaal erkende consensus afspraak met betrekking tot de classificatie van HIT.

### Laboratoriumdiagnostiek

De laboratorium diagnostiek van HIT is gebaseerd op het aantonen van de HIT-antistoffen (1). De HIT-antistoffen kunnen enerzijds direct aangetoond worden in de patiëntensera met ELISA testen (anti-HEP/PF4 ELISA) en anderzijds kunnen de HIT-antistoffen indirect aangetoond worden met behulp van plaatjesag-

gregatietesten (PAT, HIPA) en een plaatjessecretietest (SRA), waarbij bloedplaatjes van gezonde donoren worden geïncubeerd met sera van de patiënten. Mede door de in de verschillende studies wisselende klinische criteria voor HIT variëren sensitiviteit en specificiteit van de testen ook sterk. Het wordt dan ook aanbevolen in de dagelijkse klinische praktijk beide testen naast elkaar te gebruiken. Nieuwe methoden van laboratoriumdiagnostiek zijn in ontwikkeling (1).

### Preventie en behandeling van HIT

#### Preventie

Aangrijpingspunten voor preventie van HIT betreffen het voorkómen van een hernieuwde blootstelling aan heparine en heparine-achtige stoffen, zeker indien de hernieuwde blootstelling binnen 3 maanden na de voorafgaande blootstelling plaats zou vinden. Het is daarom logisch voor de routine tromboseprofylaxe LMWH te gebruiken daar de incidentie van LMWH-HIT lager is dan SH-HIT. Bij hoog-risico patiënten kan gekozen worden voor een niet-farmacologische vorm van tromboseprofylaxe, zoals surveillance met compressie-echografie of duplex, en mechanische vormen van tromboseprofylaxe. Indien farmacologische tromboseprofylaxe echter niet te vermijden is moet bij de keuze van deze profylaxe rekening gehouden worden met de kruisreactiviteit met SH. Het is dan niet rationeel om LMWH te gebruiken in plaats van SH, daar de kruisreactiviteit van LMWH met SH namelijk 50-100% bedraagt. Momenteel is het middel van eerste keuze het heparinoïd danapa-

roïd (Orgaran®), waar veel klinische ervaring mee is opgedaan (12). De kruisreactiviteit met SH in vitro bedraagt 20% en in vivo 5%. De directe trombine-remmers, zoals recombinant hirudine (Refludan®), argatroban en de pentasacchariden, zouden theoretisch een betere keuze zijn, doch met deze middelen is de klinische ervaring op dit moment nog gering. Bij hoog-risico patiënten dient dagelijks bepaling van het trombocytenaantal plaats te vinden.

### Behandeling

Aangrijpingspunten voor de behandeling van HIT betreffen het verwijderen van heparine en heparine-achtige stoffen uit het lichaam (staken van toediening en hemodialysetechnieken), het verwijderen van de anti-HEP/PF4-antilichamen uit het lichaam (plasmaferese), competitieve remming van de binding van HIT-immuunglobulinen (intraveneuze toediening van immuunglobulinen), remming van de plaatjesaggregatie (abciximab, prostacycline, clopidogrel), en remming van de trombine vorming (danaparoid, argatroban, ancrod, recombinant hirudine, pentasacchariden). In de dagelijkse klinische praktijk zal bij de verdenking op HIT gestaakt dienen te worden met SH of LMWH. In afwachting van de resultaten van laboratoriumtesten dient de indicatie voor heparine nogmaals overwogen te worden: was er sprake van profylaxe of therapie? In het geval van profylaxe kan gekozen worden voor monitoring zonder gebruik van anticoagulantia of een vorm van mechanische tromboseproylaxe. Wanneer farmacologische profylaxe strikt geïndiceerd is, is danaparoid het middel van eerste keuze, bij voorkeur gevolgd door instelling op coumarinen in profylactische dosering. Indien er sprake is van kruisreactiviteit met danaparoid kan worden overgegaan op een directe trombineremmer of kan plasmaferese verricht worden. In geval van therapie is opnieuw danaparoid middel van eerste keuze gevolgd door coumarinen in therapeutische dosering. Bij danaparoidkruisreactiviteit kan wederom worden overgegaan op een directe trombineremmer of kan plasmaferese verricht worden. Bij ernstige ledemaat- of zelfs levensbedreigende trombo-embolieën kan ook trombectomie of plaatsing van een vena cava inferior filter noodzakelijk zijn. Bij bloedingscomplicaties dient het gebruik van anticoagulantia gestaakt te worden. Naast de gebruikelijke transfusies van erythrocytenconcentraat en vers bevroren plasma, kan transfusie van trombocytenconcentraat zinvol zijn ondanks de circulerende antilichamen. Over de effectiviteit van DDAVP (Minrin®) en fibrinolyseremmers, zoals tranexaminezuur (Cyklokapron®), zijn geen gegevens beschikbaar.

### Literatuur

1. Biró É, Nieuwland R, Wester JPJ, Haas FJLM, Sturk A. Laboratoriumdiagnostiek van heparine-geïnduceerde trombocytopenie. *Ned Tijdschr Klin Chem* 2000; 25: 300-305.
2. Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: Towards consensus. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1-7.

3. McLean J. The thromboplastic action of cephalin. *Am J Physiol* 1916; 41: 250-257.
4. Crafoord C. Preliminary report on post-operative treatment with heparin as a preventive of thrombosis. *Acta Chir Scand* 1937; 74: 407-426.
5. Copley AL, Robb TP. The effect of heparin on the platelet count in dogs and mice. *Am J Physiol* 1941; 133: 248.
6. Fidler E, Jaques LB. The effect of commercial heparin on the platelet count. *J Lab Clin Med* 1948; 33: 1410-1423.
7. Weismann RE, Tobin RW. Arterial embolism occurring during systemic heparin therapy. *Arch Surg* 1958; 76: 219-227.
8. Green D, Harris K, Reynolds N, Roberts M, Patterson R. Heparin immune thrombocytopenia: evidence for a heparin-platelet complex as the antigenic determinant. *J Lab Clin Med* 1978; 91: 167-175.
9. Chong BH, Pitney WR, Castaldi PA. Heparin-induced thrombocytopenia: association of thrombotic complications with heparin-dependent IgG antibody that induces thromboxane synthesis and platelet aggregation. *Lancet* 1982; 2: 1246-1249.
10. Sheridan D, Carter C, Kelton JG. A diagnostic test for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 1986; 67: 27-30.
11. Amiral J, Bridey F, Dreyfus M, Vissac AM, Fressinaud E, Wolf M, Meyer D. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia (letter). *Thromb Haemost* 1992; 68: 95-96.
12. Magnani HN. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): an overview of 230 patients treated with Orgaran (Org 10172). *Thromb Haemost* 1993; 70: 554-561.
13. Greinacher A, Völpel H, Janssens U, Hach-Wunderle V, Kemkes-Matthes B, Eichler P, Mueller-Velten HG, Pötzsch B for the HIT Investigators Group. Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. A prospective study. *Circulation* 1999; 99: 73-80.
14. Rhodes GR, Dixon RH, Silver D. Heparin induced thrombocytopenia with thrombotic and hemorrhagic manifestations. *Surg Gynecol Obstet* 1973; 136: 409-416.
15. Silver D, Kapsch DN, Tsoi EKM. Heparin-induced thrombocytopenia, thrombosis, and hemorrhage. *Ann Surg* 1983; 198: 301-306.
16. Walls JT, Curtis JJ, Silver D, Boley TM, Schmaltz RA, Nawarawong W. Heparin-induced thrombocytopenia in open heart surgical patients: sequelae of late recognition. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 787-791.
17. Wester JPJ, Haas FJLM, Leusink JA, Biesma DH, Veth G. Thrombosis and hemorrhagic diathesis in heparin-induced thrombocytopenia in seriously ill patients (abstract). *Neth J Med* 2000; 56: A43-44.
18. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330-1335.
19. Stéphan F, Hollande J, Richard O, Cheffi A, Maier-Redelsperger M, Flahault A. Thrombocytopenia in a surgical ICU. *Chest* 1999; 115: 1363-1370.
20. Ruiter FE de, Eps RS van, Wester JPJ, Vervloet M, Thijs A, Zweegman S, Girbes ARJ. Incidence of thrombocytopenia in multiple organ dysfunction syndrome (abstract). *Neth J Med* 2000; 56: A59.
21. Pouplard C, Amiral J, Borg J-Y, Vissac A-M, Delahousse B, Gruel Y. 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.
22. Eps RS van, Weyers GWD, Ruiter FE de, Zweegman S, Girbes ARJ, Wester JPJ. Difficulties in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in the critically ill (abstract). *Intensive Care Med* 2000 (in press).

23. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia. Pathogenesis, frequency, avoidance and management. *Drug Safety* 1997; 17: 325-341.
24. Chong BH, Ismail F, Cade J, Gallus AS, Gordon S, Chesterman CN. Heparin-induced thrombocytopenia: Studies with a new low molecular weight heparinoid, Org 10172. *Blood* 1989; 73: 1592-1596.
25. Greinacher A, Amiral J, Dummel V, Vissac A, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C. 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.
26. Lecompte T, Stieltjes N, Shao-Kai L, Morel M, Kaplan C, Meyer-Samama M. Heparin and streptokinase-dependent platelet activating immunoglobulin G: mechanism and diagnosis. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21: 95-105.
27. Samama MM, Elalamy I, Lecrubier C, Potevin F, Horellou MH, Conard J. Heparin-induced thrombopenia: significance and difficulties of precise identification of the immunologic mechanism. *Bull Acad Natl Med* 1998; 182: 1517-1533 (discussion 1534-1536).
28. Walenga JM, Jeske WP, Wood JJ, Ahmad S, Lewis BE, Bakhos M. Laboratory tests for heparin-induced thrombocytopenia: a multicenter study. *Semin Hematol* (suppl 1) 1999; 36: 22-28.

## Summary

*Clinical aspects of heparin-induced thrombocytopenia. Wester JPJ, Sturk A, Haas FJLM, Christiaans HMT, Polderman KH, Spijkstra JJ en Girbes ARJ. Ned Tijdschr Klin Chem 2000; 25: 306-310.*

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is the most frequent drug-induced thrombocytopenia. It is an immune-mediated disease in which antibodies are formed against the neo-antigen complex between heparin and Platelet Factor 4 on the thrombocyte membrane resulting in platelet aggregation. The incidence is about 3% with use of standard unfractionated heparin (SH). HIT can be complicated by acute thrombo-embolic complications (HITT) and bleeding disorders. Mortality is 30%.

For the diagnosis of HIT(T), clinics are still regarded as the gold standard. Several empirically formulated clinical scores exist. Routine laboratory tests such as functional platelet aggregation tests and antibody assays, can confirm the diagnosis. When HIT occurs, SH or LMWH need to be discontinued. Until now danaparoid is the drug of first choice as alternative for prophylaxis as well as for treatment. Promising new drugs are the direct thrombin inhibitors such as recombinant hirudin. When HIT is complicated by serious hemorrhagic complications, transfusion of thrombocytes can be beneficial.

*Key-words : standard unfractionated heparin; low-molecular-weight heparin; heparinoid; heparin-induced thrombocytopenia; thrombosis*