

Heparinem indukovaná trombocytopenie po totální endoprotéze kolenního kloubu

Heparin-Induced Thrombocytopenia after Total Knee Replacement

M. SALÁŠEK^{1,2}, J. ŠLECHTOVÁ³, T. PAVELKA¹

¹ Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Plzeň

² NTIS (Nové technologie pro informační společnost), Západočeská univerzita v Plzni

³ Ústav klinické biochemie a hematologie Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Plzeň

SUMMARY

Heparin-induced thrombocytopenia is a rare complication of treatment with both unfractionated heparin (UFH) and low molecular weight heparin (LMWH). Antibodies against the complex heparin-platelet factor 4 are the main cause of pathogenesis, resulting in the activation of thrombocytes, coagulation, endothelium, monocytes, neutrophils and subsequent highly prothrombotic state. The prothrombotic state can result not only in venous but also in arterial thrombosis at different locations (which is manifested apart from venous thromboembolic disease also by acute limb ischemia, acute myocardial infarction, ischemic stroke, skin necrotizing lesion exanthema). If HIT is not adequately treated, it may be fatal in up to 10% of patients. For early diagnosis, a combination of 4T scores and diagnostic lab tests for HIT is required. Immediate discontinuation of heparin therapy (UFH, LMWH) and switching to non-heparin anticoagulants (fondaparinux, bivalirudin, argatroban or in some situations DOACs) are essential in HIT treatment. The case report describes the patient after primary knee replacement, complicated by the development of HIT with no evidence of venous thromboembolic disease. Preoperatively, the patient was administered nadroparin due to paroxysmal atrial fibrillation, after the development of HIT, anticoagulation was modified to fondaparinux and subsequently to warfarin after the platelet count normalization.

Key words: unfractionated heparin, low molecular weight heparin, thrombocytopenia, total knee replacement.

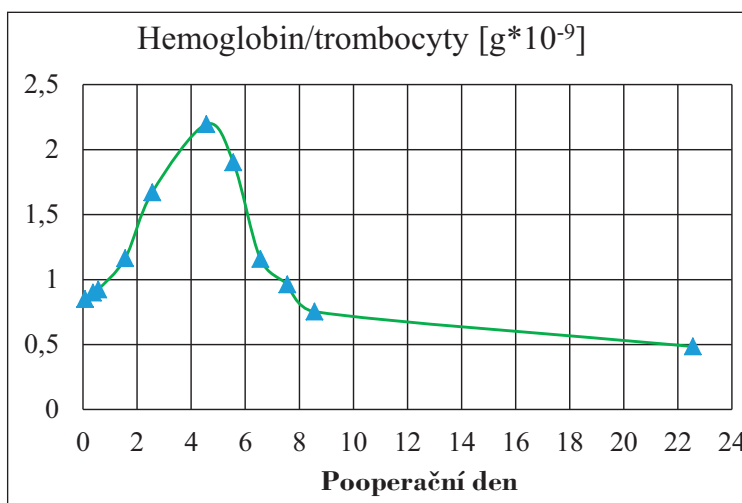
KAZUISTIKA

79letá pacientka byla přijata k plánované primární totální náhradě levého kolenního kloubu. V rodinné anamnéze nebyly prokázány trombofilní stavy nebo výskyt tromboembolické nemoci. V osobní anamnéze byla přítomna paroxysmální fibrilace síní, dále středně významná plicní hypertenze (systolický TK v plicnici okolo 50 mm Hg), dle kardiologa sekundární při diastolické dysfunkci levé komory (dle předoperačního echokardiografického vyšetření normální ejekční frakce LK 60%, dilatace levé síně). Námahová dušnost NYHA I až II, dle předoperační impulzoskopie správná funkce implantovaného kardiostimulátoru (podle záznamu ze stimulátoru u pacientky předoperačně paroxysmy fibrilace síní o době trvání desítek minut až několika hodin). Pro trvající paroxysmální fibrilaci síní byla pacientka 1 týden před operací v režii ošetřujícího kardiologa převedena z Godasalu 100 mg 1x1 na Fraxiparine Forte 0,8 ml s.c. 1x denně. Anamnesticky dále byl stav po léčbě polymyozitidy (4 roky před operací) a dále stav po prodělané tularémii před 34 lety.

Pacientka doma ještě v den přijetí aplikovala Fraxiparine Forte 0,8 ml (t.h. 85 kg, odhad glomerulární filtrace dle MDRD byl v normě – 1,15 ml/s), vstupně významně zvýšené anti-Xa (1,51), večer před operací proto po konzultaci s angiologem a kardiologem Fraxiparine nepodáván, podáván v den operace v dávce

0,4 ml s.c., poté 1. pooperační den také 0,4 ml s.c. 1x denně, 2. pooperační den byla při příznivém převazu navýšena dávka na Fraxiparine 0,6 ml s.c. 1x denně, přičemž kontrolní anti-Xa bylo 0,37. Již od 1. pooperačního dne byla laboratorně patrná mírná trombocytopenie (graf 1, zobrazen poměr hladiny hemoglobinu a počtu trombocytů v závislosti na datu). 5. pooperační den byla významná progresse trombocytopenie na hodnoty okolo $46 \times 10^9/l$ (v předoperačním náběru u kardiologa trombo-

Graf 1. Poměr hladiny hemoglobinu a počtu trombocytů v závislosti na datu
Graph 1. Hemoglobin level and platelet count in dependence on the date



cyty $160 \times 10^9/l$), zároveň začala být paroxysmální fibrilace síní pacientkou subjektivně vnímána. Při kontrolním EKG vyšetření byla přítomna fibrilace síní s krátkými úseky stimulovaného rytmu komor, bylo proto doplněno kontrolní kardiologické konzilium, kdy byla zatím ponechána stávající léčba (při kardiologickém konziliu pacientka byla již bez palpitací). Screeningové 4T skóre na HIT dosáhlo 6 bodů (2 body za začátek trombocytopenie již 7. den po zahájení aplikace nadroparinu, 2 body za pokles větší než 50 %, dle duplexní ultrasonografie vyloučena hluboká žilní trombóza, jiná příčina trombocytopenie nebyla klinicky patrná). Po konzultaci s hematologem byl proto doplněn neprodleně test na přítomnost HIT protilátek STic Expert® HIT (kvalitativní detekce IgG protilátek proti komplexům anti-PF4/heparin v séru), který diagnózu HIT verifikoval. Ještě před dokončením testu byla pacientka vzhledem k vysoké rizikovitosti převedena na fondaparinux, po domluvě s hematologem byla podávána Arixtra 2,5 mg s.c. 1x denně (což odpovídá profylaktickému dávkování fondaparinuxu). 6. pooperační den se sice mírně zvýšila hodnota trombocytů, ale u pacientky se opět vyskytla symptomatická fibrilace síní s intermitentní dušností, ortopnickou polohou a krátkodobě i dependencí na oxygenuoterapii. Po překladi na oborovou jednotku intenzivní péče proběhlo opět kardiologické konzilium, v chronické farmakoterapii byl propafenon (Rytmonorm) nahrazen Digoxinem, po úpravě antiarytmické terapie se stav pacientky zlepšil, takže 8. pooperační den byla přeložena zpět na standardní oddělení. Po domluvě s kardiologem byla pacientka časně převedena na Warfarin (DOAC nebyla vzhledem k přítomné dilataci levé síně, středně významné plicní hypertenzi a mírné mitrální i trikuspidální insuficienci doporučena, bivalirudin, resp. argatroban nebyl dostupný). 12. pooperační den byla pacientka přeložena na rehabilitační oddělení, rána byla zhojena per primam intentionem. 25. pooperační den byla pacientka s normálním počtem trombocytů a účinnou warfarinizací dimitována. Při kontrole za 6 týdnů od operace byla pacientka v oblasti totální endoprotézy levého kolena bez subjektivních obtíží, koleno mělo rozsah hybnosti extenze/flexe 0° – 0° – 115° , trvala fibrilace síní s klidnou komorovou odpovědí při účinné digitalizaci.

DISKUSE

Heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT) představuje vzácnou komplikaci léčby jak nefrakcionovaným heparinem (UFH), tak nízkomolekulárními hepariny (LMWH, např. enoxaparin, nadroparin, bemiparin, dalteparin). Existují 2 základní typy HIT:

1. typ – reaktivní změny, bez tvorby HIT protilátek, při korekci dávkování UFH, resp. LMWH má tendenci ke spontánní úpravě. U HIT I je pokles trombocytů většinou jen mírný (o 10 až 30 %, trombocyty nad $100 \times 10^9/l$), v etiopatogenezi hraje hlavní roli proagregační vliv heparinu na trombocyty (1-5).

2. typ – HIT v užším smyslu, kdy se v etiopatogenezi uplatňují **nejčastěji protilátky proti komplexu [hepa-**

rin – destičkový faktor 4] ve třídě IgG (anti-PF4/heparin, HIT Ig, HIT protilátky). HIT protilátky vedou po navázání na destičkový receptor FcγRIIa nejen k **aktivaci trombocytů, ale díky následné produkci trombinu k aktivaci koagulační kaskády**, endotelu, monocytů a neutrofilů, což zapříčiňuje významně **prokoagulační stav a současně trombocytopenii** (1, 2). Tento hyperkoagulační stav může vyústit nejen v žilní tromboembolickou nemoc, která je častější, ale i v arteriální trombózy v různých lokalizacích – může se tak vyskytnout akutní koronární syndrom, ischemická cévní mozková příhoda, akutní končetinová ischemie, popř. nekrotizující kožní exantém. Protrombotický a prokoagulační stav trvá po celou dobu poklesu trombocytů. HIT **se projevuje nejčastěji mezi 5. a 14. dnem po začátku** aplikace heparinů, nicméně u dříve senzibilovaných jedinců je možný také časnější nebo naopak pozdější nástup (od 15 do 100 dní), neboť cirkulující HIT protilátky je možné prokázat 80 až 95 dní po začátku (1, 2). Pokles trombocytů je zpravidla výraznější – o více než 50 %, resp. pod $100 \times 10^9/l$, **avšak normální počet trombocytů HIT nevylučuje** (např. při vstupním počtu trombocytů okolo $400 \times 10^9/l$ i při poklesu o 60 % bude normální počet trombocytů).

Podle časového průběhu HIT lze rozlišit několik stadií:

1. suspektní HIT,
2. akutní HIT,
3. subakutní HIT A,
4. subakutní HIT B a
5. stav po prodělané HIT.

Suspektní HIT je stav klinického podezření na HIT (4T skóre 4 a více bodů) ještě před doplněním diagnostických testů (1, 2). **Akutní HIT je charakteristická progresivním poklesem trombocytů**, pozitivitou testů na HIT – protilátky i funkční testy na HIT pozitivní, **při subakutní HIT A jsou trombocyty normální** a diagnostické testy pozitivní, u subakutní HIT B jsou normální trombocyty i funkční testy, ale test na protilátky je ještě pozitivní, u stavu po HIT jsou již laboratorní vyšetření trombocytů i HIT normální (2). **Již při podezření na HIT by mělo být provedeno stanovení 4T skóre** (z anglických zkratk trombocytopenie, doba do výskytu (timing), přítomnosti trombózy, jiná příčina trombocytopenie), každá skupina T má 0 až 2 body, při 6 a více bodech je vysoká pravděpodobnost HIT, střední pravděpodobnost je při 4 až 5 bodech, při 3 a méně je nízká pravděpodobnost.

Bodové schéma pro 4T skóre:

2 body – pokles $> 50 \%$, 5.–10. den, prokázaná trombóza, kožní nekrózy, akutní systémová reakce, jiná příčina není pravděpodobná.

1 bod – pokles 30–50 %, začátek nejasný, suspektní, progresivní, popř. recidivující trombóza, erytematózní reakce, jiná příčina možná.

0 bodů – pokles do 30 %, začátek do 4. dne, trombóza nepřítomná, jiná příčina pravděpodobná.

Při rizikovitosti pacienta, resp. nekompletnosti dat pro výpočet 4T skóre by měly být doplněny diagnostické testy na HIT i při nižším skóre než 4 body (11).

Z běžných testů jsou většinou dostupná vyšetření na přítomnost IgG protilátek při HIT – lze testovat kvali-

tativně (např. STic Expert® HIT), ale i kvantitativně např. pomocí ELISA testu, který je dostupný např. v ÚHKT (Ústav hematologie a krevní transfuze Praha), ve Fakultní nemocnici Ostrava. Kromě těchto testů na protilátky jsou v některých laboratořích dostupné i funkční testy trombocytů, které stanovují aktivaci dárčových trombocytů po navázání HIT protilátek na FcγRIIa na povrchu trombocytů, k vyhodnocení se následně využívá analýza uvolněného serotoninu z destičkových denzních granul, popř. různá měření agregace destiček (9). Funkční vyšetření na HIT je možné provést jako konfirmační např. v ÚHKT Praha.

Klinický obraz HIT je velmi pestrý, kolísá od zcela asymptomatického průběhu až po těžkou celkovou alterací s možným rozvojem diseminované intravaskulární koagulopatie a šokovým stavem. Kombinují se příznaky **zejména trombotických komplikací** a jen málo často i symptomy trombocytopenie, zde při těžké trombocytopenii pod 30 ($20 \times 10^9/l$). I když HIT vede častěji k žilním trombózám, resp. komplikující plicní embolii, možné jsou arteriální trombozy v různých lokalizacích: dochází tak k akutnímu koronárnímu syndromu, ischemické cévní mozkové příhodě, akutní končetinové ischemii, rozvoji kožních nekrotů (2, 10, 11, 12).

Relativně častější jsou kožní projevy – mohou být jak v místě aplikace LMWH (purpura v okolí vpichu), tak na vzdálených místech, **nejčastěji na dolních končetinách**. Kromě erytému, který může klinicky velmi napodobovat erysipel (a to včetně elevace CRP), je možný rozvoj **nekrotizujících až gangrenózních změn** (12).

Celková alterace pacienta, rozvoj arytmií, resp. akcelerace tachykardie u preexistujících supraventrikulárních arytmií jsou také možnými symptomy HIT při komplikující myokardiální dysfunkci. U rizikových pacientů je proto vhodné doplnit při HIT **echokardiografické vyšetření, screeningové vyšetření kardiologické laboratoře a zajistit dále alespoň krátkodobou monitoraci rytmu**. U naší pacientky byla při HIT 2x akcelerace převodu na komory při paroxysmální fibrilaci síní, byla nutná úprava antiarytmické terapie, při 1. paroxysmu byla zvýšená hladina kardiálního troponinu T a NTproBNP, kardiologem nebylo hodnoceno jako akutní koronární syndrom.

U všech pacientů, včetně zcela asymptomatických, je **nutné provádět duplexní ultrasonografické vyšetření žil obou dolních končetin** (při zavedeném centrálním žilním katetru i horních končetin), neboť až **44 % pacientů s HIT má klinicky asymptomatickou hlubokou žilní trombozu** (Cuker et al. 2018). Přítomnost hluboké žilní trombozy ovlivňuje následně i dávkování neheparinových antikoagulancií.

V terapii HIT je **třeba neprodleně vysadit heparin, resp. LMWH** a převést pacienta na **neheparinová antikoagulantia**. Při vysoké pravděpodobnosti HIT se **lčba upravuje ještě před výsledkem diagnostických testů na HIT**, pro jejich výběr je důležitá nejen rizikovost pacienta ve smyslu rozvoje trombozy, resp. rozvoje krvácení, ale i zhodnocení renálních a jaterních funkcí, přítomnost kardiologických komorbidit (zejména chlopenních vad), rozvoj akutní žilní/arteriální trombozy,

v neposlední řadě i časové období rozvoje HIT (akutní, subakutní A, B, chronické období po HIT) a hemodynamická stabilita pacienta. Výběr vhodného antikoagulantia tak musí být výsledkem vzájemné multidisciplinární spolupráce.

U nestabilních pacientů by měla být podávána jen parenterální antikoagulantia, v zahraničí je **lékem volby bivalirudin** i.v. 0,15 mg/kg/h i.v., dávkování se upravuje podle APPT-R tak, aby bylo 1,5–2,0, má renální a enzymatickou eliminaci, resp. argatroban i.v. 2 mg/kg/min (při srdečním selhání 0,5–1,2 mg/kg/min), argatroban má jaterní eliminaci. Bivalirudin a argatroban jsou oba direktními inhibitory trombinu (anti-IIa aktivita), v ČR nejsou dostupné.

Z parenterálních neheparinových antikoagulancií je dostupný v ČR **jen fondaparinux** (Arixtra), který má podobně jako LMWH nebo xabany, **anti-Xa aktivitu** (4). V běžné distribuci je jen 2,5 mg 1x denně s.c., což odpovídá profylaktickému dávkování, pro terapeutické dávkování (Arixtra 5 mg po pacienty do 50 kg, 7,5 mg po 50–100 kg a 10 mg pro pacienty nad 100 kg) jsou preparáty nedostupné. U stabilních pacientů bez významné chlopenní vady **lze i pro akutní období použít rivaroxaban (Xarelto)** (2, 4, 7, 10), dávkování se liší podle výskytu komplikující trombozy: u HIT s komplikující trombózou (HITT) je indikace k terapeutickému dávkování – 15 mg 1–0–1 po dobu 21 dní, poté 20 mg 1–0–0 **následně po dobu 3 až 6 měsíců**, u HIT bez komplikující trombozy se 15 mg 1–0–1 podává po dobu, než se dosáhne počtu trombocytů nad $150 \times 10^9/l$, poté se ponechává 20 mg po dobu zvýšeného rizika tromboembolické nemoci (resp. do doby 3 měsíců) (2). Úvodní dávkování je třeba korigovat při vysokém riziku krvácení, při časném pooperačním období, v tomto případě je vhodné dávkování korigovat podle hladiny anti-Xa/rivaroxaban, stejně tak u pacientů s mírnou a středně těžkou renální dysfunkcí, u pacientů s těžkou renální dysfunkcí (GF dle MDRD pod 15 ml/min) je podávání rivaroxabanu dle SPC* kontraindikováno (neboť chybí klinická data pro tyto pacienty) (10). Ostatní DOACs (dabigatran, apixaban, edoxaban) nejsou pro akutní fázi indikovány, neboť chybí relevantní data, stejně tak **není vhodný**

Warfarin (kromě pacientů po mechanických chlopenních náhradách, kdy není dostupný bivalirudin).

V subakutní A i B fázi je možné dle Cukera et al. použití následujících DOACs- **rivaroxaban, apixaban, dabigatran. Apixaban (Eliquis), s anti-Xa aktivitou** – profylaktické dávkování 2x2,5 mg p.o., pro tera-

* SPC použity dle aktuální verze z prosince 2018 z www.sukl.cz :
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_cs.pdf
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_cs.pdf
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_cs.pdf
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lixianna-epar-product-information_cs.pdf
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/arixtra-epar-product-information_cs-1.pdf

peutické dávkování – 1. týden léčby 10 mg 2x denně, poté do 3 až 6 měsíců 5 mg 2x denně, při těžké jaterní nebo renální insuficienci je kontraindikován, při mírné až střední renální insuficienci by mělo být sledováno anti-Xa/apixaban. **Dabigatran (Pradaxa)** vykazuje **anti-IIa aktivitu** (obdobně jako bivalirudin, argatroban), profylaktické dávkování je 220 mg 1x denně, u starších pacientů nad 75 let, při vyšším riziku krvácení, střední renální insuficienci, současném užívání verapamilu, amiodaronu, chinidinu 150 mg 1x denně. Terapeutické dávkování dabigatranu je 150 mg 2x denně po předchozí alespoň 5denní parenterální antikoagulační terapii, při těžké renální insuficienci s GF pod 30 ml/min je kontraindikace podání, korekce dávkování na 110 mg 2x denně je při věku nad 75 let, střední renální insuficienci, usu verapamilu, amiodaronu, chinidinu.

Při chronické fázi HIT (normální testy na HIT protilátky) je možné kromě léků uvedených u subakutní fáze podání i dalších antikoagulancií: edoxaban, dále také Warfarin, v zahraničí se používá i danaparoid (s anti-Xa aktivitou, nízkomolekulární glykosaminoglykan) (2).

Edoxaban (Lixiana, působí jako anti-Xa) – pro profylaxi v ortopedii není schválen, pro terapeutické dávkování se používá 60 mg 1x denně, při tělesné hmotnosti pod 60 kg, renální insuficienci od 15 do 50 ml/min, současném užívání cyklosporinu, dronedaronu, erythromycinu nebo ketokonazolu se snižuje dávka na 30 mg 1x denně p.o. Před ukončením antikoagulační terapie je u všech pacientů indikováno angiologické vyšetření s kontrolní duplexní ultrasonografií.

Výskyt HIT se literárně popisuje u 0,05–1 % pacientů po aplikaci LMWH, při UFH se vyskytuje více (1–3%). Incidence HIT závisí na typu operačního výkonu: u ortopedických operací 0,05–0,06 %, u cévně chirurgických výkonů 0,28–0,29 % a 0,51–0,54 % u kardiokirurgických výkonů. Mezi rizikové faktory HIT patří: pacienti s polytraumatem, po kardiokirurgické operaci v extrakorporálním oběhu, perkutánní koronární intervenci (PCI), hemodialyzovaní pacienti, operace velkého rozsahu, aplikace nefrakcionovaného heparinu, kriticky nemocní pacienti (1, 2, 3, 6, 7, 8). U dětí je naopak riziko HIT nižší než u dospělých pacientů (2). Bez časné diagnostiky a léčby může mít HIT fatální průběh až u 10 % pacientů. Navíc každý den odkladu léčby znamená až 10% zvýšení rizika tromboembolické nemoci a akutní končetinové ischemie (2).

Diferenciální diagnostika heparinem indukované trombocytopenie je obtížná a stejně jako léčba HIT vyžaduje multidisciplinární spolupráci (1, 2). Je třeba odlišit především diseminovanou intravaskulární koagulopatii (DIC), primární a sekundární antifosfolipidový syndrom, trombotickou trombocytopenickou purpuru, hemolyticko-uremický syndrom, imunitní trombocytopenickou purpuru, potransfuzní purpuru, útlum kostní dřeně, vrozené trombocytopenie, hypersplenismus a další (1-12).

Je třeba **vyločit diseminovanou intravaskulární koagulopatii**, kdy je přítomná patologie celého koagu-

lačního screeningu, je zde charakteristický extrémní **pokles fibrinogenu** a dále typické tvary erytrocytů v periferní krvi – **schistocyty**.

Antifosfolipidový syndrom, primární nebo sekundární – zde se vyskytuje tromboembolická nemoc i **bez souvislosti s použitím LMWH**, UFH, laboratorně lze prokázat specifické, popř. i nespecifické **antifosfolipidové protilátky**.

Dále je třeba **odlišit trombotickou trombocytopenickou purpuru a hemolyticko-uremický syndrom (HUS)** – typický při infekci enterohemoragickou *E. coli*, atypický HUS (oproti HIT je hemolýza a nález v moči), obě vyžadují intenzivní péči, spolupráci s hematologi a časnou plazmaferézu, diagnostický je pokles metaloproteinázy ADAMTS-13 u trombotické trombocytopenické purpury, u obou je zvýšená laktátdehydrogenáza (LD).

Imunitní trombocytopenická purpura (ITP) – častá přítomnost antitrombocytárních protilátek (ne ale u všech pacientů), laktátdehydrogenáza je **zvýšená jen mírně**, zvýšení je asi u poloviny pacientů, typický je vznik ITP po předchozím infektu. ITP je zatím stále diagnózou per exclusionem.

Potransfuzní purpura vzniká cca 1 týden po transfuzi, dominují krvácivé projevy, laboratorně se prokazují protidestičkové protilátky.

Útlum kostní dřeně – kromě trombocytopenie je přítomno postižení dalších složek – bicytopenie, pancytopenie, nález upřesní provedení trepanobiopsie, problematiku je třeba řešit s hematologem, popř. hematonekologem.

Hypersplenismus – sekundární trombocytopenie při splenomegalii, příp. hepatosplenomegalii, odlišení pomůže doplnění USG břicha a vyšetření jaterních testů.

Vrozené trombocytopenie – např. Fanconiho pancytopenie, TAR syndrom (trombocytopenie + absence radia) – zde jsou převažující krvácivé projevy, někdy již časně po porodu (kdy je riziko i intra-, popř. periventrikulární hemoragie), dále redukční deformity radia, popř. radiální části předkloktí. Vrozené trombocytopenie **jsou extrémně vzácné**.

ZÁVĚR

I když heparinem indukovaná trombocytopenie představuje méně častou komplikaci terapie UFH event. LMWH, je na ni třeba myslet u všech pacientů, kde se vyskytne pokles trombocytů v souvislosti s podáváním heparinů. Pro rychlou diagnostiku se kromě 4T skóre používají orientační laboratorní testy. Léčba kromě neprodleného vysazení heparinu zahrnuje terapii neheparinovými antikoagulancií. Při včasné a adekvátní léčbě je prognóza dobrá, vždy je třeba mezioborová spolupráce a individuální přístup s ohledem na přidružená onemocnění a rizikové faktory trombózy a krvácení.

Literatura

1. Cuker A. Management of the multiple phases of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 2016;116:835–842.
2. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, Linkins LA, Rodner SB, Selleng S, Warkentin TE, Wex A, Mustafa RA, Morgan RL, Santesso N. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018;22:3360–3392.
3. Delgado-García G, Monreal-Robles R. Acute apixaban treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis.* 2017;43:289–290. Epub 2016.
4. Dong K, Song Y, Li X, Ding J, Gao Z, Lu D, Zhu Y. Pentasaccharides for the prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:CD005134.
5. Gallo T, Curry SC, Padilla-Jones A, Heise CW, Ramos KS, Woosley RL, Raschke RA. A Computerized scoring system to improve assessment of heparin-induced thrombocytopenia risk. *J Thromb Haemost.* 2019;17:383–388. Epub 2018.
6. Chow VW, Abnoui F, Huddleston JJ, Lin LH. Heparin-induced thrombocytopenia after total knee arthroplasty, with subsequent adrenal hemorrhage. *J Arthroplasty.* 2012;27:e15–e18.
7. Ivascu NS, Fitzgerald M, Ghadimi K, Patel P, Evans AS, Goeddel LA, Shaefi S, Klick J, Johnson A, Raiten J, Horak J, Gutsche J. Heparin-induced thrombocytopenia: a review for cardiac anesthesiologists and intensivists. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33:511–520. Epub 2018.
8. McMahon CM, Tanhehco YC, Cuker A. Inappropriate documentation of heparin allergy in the medical record because of misdiagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: frequency and consequences. *J Thromb Haemost.* 2017;15:370–374. Epub 2016.
9. Minet V, Dogné JM, Mullier F. Functional assays in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: a review. *Molecules.* 2017;22. pii:E617.
10. Ong SY, Chin YA, Than H, Tan CW, Yap ES, Wong WH, Ng HJ. Rivaroxaban for heparin-induced thrombocytopenia: adding to the evidence. *Ann Hematol.* 2017;96:525–527.
11. Pishko AM, Fardin S, Lefler DS, Paydary K, Vega R, Arepally GM, Crowther M, Rice L, Cines DB, Cuker A. Prospective comparison of the HEP score and 4Ts score for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018;2:3155–3162.
12. Plath J, Schulze R, Barz D, Krammer B, Steiner M, Anders O, Mach J. Necrotizing skin lesions induced by low-molecular-weight heparin after total knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1997;116:443–445.

Korespondující autor:

MUDr. Martin Salásek, Ph.D.

Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí

LF UK a FN Plzeň

Alej Svobody 80

304 60 Plzeň

E- mail: salasekm@fnplzen.cz