

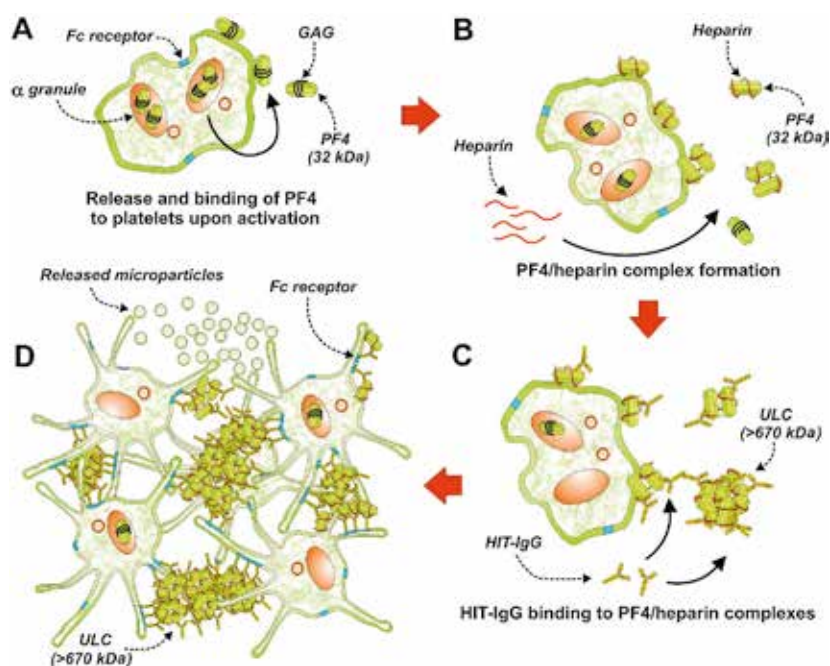
HIT happens!

Heparinindusert trombocytopeni (HIT) er en alvorlig og potensielt livstruende komplikasjon ved heparinbruk. Nasjonal behandlingstjeneste for avansert trombocytimmunologi ved UNN i Tromsø utfører alle laboratorieanalyser som er nødvendig for å stille diagnosen.

Av Ingvild Hausberg Sørvoll

Overlege ved Nasjonal behandlingstjeneste for avansert trombocytimmunologi, Universitetssykehuset Nord-Norge

E-post: ingvild.hausberg@unn.no



FIGUR 1. Oversikt som viser mekanismer for HIT-patogenesisen. A) Platefaktor 4 (PF4) er et positivt ladet protein lagret i trombocytter som frigis ved plateaktivering. PF4 bindes normalt av negativt ladede glykosaminoglykaner (GAG). B) Heparin har større affinitet til PF4 enn GAG og vil binde PF4. Denne interaksjonen er avhengig av ladningsnøytralitet mellom positivt ladet PF4 og negativt ladet heparin. C) Binding av heparin til PF4 fører til en konformasjonsendring av molekylet som utgjør en ny epitop som IgG kan binde seg til. Dette resulterer i et kompleks bestående av PF4, heparin og IgG. D) Store komplekser av PF4/heparin-IgG (ULC) bindes til trombocyttenes Fc-reseptorer og fører til plateaktivering med frigiving av platederiverte prokoagulante mikropartikler.

Figuren er hentet fra artikkelen *Heparin-induced thrombocytopenia: a historical perspective* (Blood. 2008; 112(7):2607–16) (1), og er gjengitt med tillatelse fra American Society of Hematology gjennom Copyright Clearance Center, Inc.

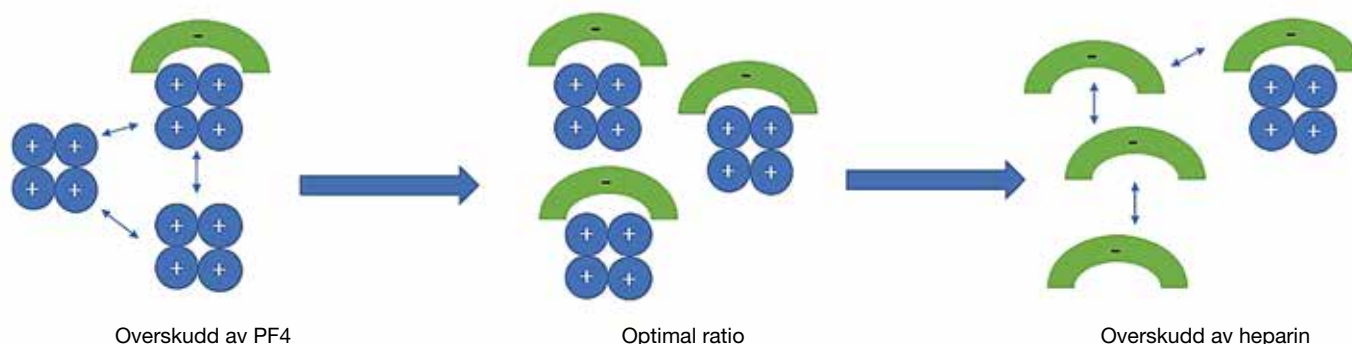
Det er selvmotsigende, men likevel sant, at medikamentet heparin som skal forebygge og behandle trombotiser i seg selv kan være årsak til trombotiser. Heparinindusert trombocytopeni (HIT) er en alvorlig komplikasjon knyttet til heparinbruk, med stor risiko for trombotisedannelse.

HIT er forårsaket av antistoffer mot et kompleks bestående av endogen platefaktor 4 (PF4) og tilført heparin. Immunkompleksene bindes til Fc-reseptorer på trombocytter og monocytter slik at disse aktiveres og det dannes protrombotiske mikropartikler som kan føre til trombotisedannelse og plateforbruk (1).

Heparin er et antitrombotisk medikament som brukes til forebygging og behandling av tromboemboliske tilstander som for eksempel blodpropp, og ved mer spesielle behandlingsregimer som ekstrakorporal sirkulasjon og hemodialyse. Nest etter blødninger er HIT den klinisk viktigste bivirkningen av heparinbruk.

HIT mistenkes ved nyoppstått trombocytopeni etter nylig påbegynt heparinbehandling med fall i trombocytntall > 50 % fra utgangsverdi, venøse og arterielle trombotiser, nekroser i hud der man har injisert heparin eller systemiske reaksjoner ved heparininjeksjoner (2).

Diagnostikken av HIT baserer seg på kliniske observasjoner etter oppstart av heparinbehandling og laboratoriediagnostikk (3). Det finnes flere ulike immunologiske og funksjonelle tester, men det fins ingen enkelttest som har alle



FIGUR 2. Kompleksdannelse av PF4 og heparin. PF4 er et positivt ladet molekyl som binder til negativt ladet heparin ved elektrostatisk interaksjon. Ved overskudd av heparin eller PF4 vil avstøtningskrefter bidra til mindre kompleksdannelse. Ved støkiometrisk optimal ratio oppstår ladningsnøytralitet, og kompleksdannelse skjer i større grad.

de testegenskaper (sensitivitet og spesifisitet) og prediktive verdier som er ønskelige. Det er derfor vanlig at man bygger laboratoriediagnostikken på et utvalg av to eller flere tester.

Nasjonal behandlingstjeneste for avansert trombocytimmunologi ved UNN i Tromsø tilbyr de nødvendige analysene og mottar prøver fra hele landet for utredning av HIT.

Patogenese

Kompleksdannelse mellom PF4 frigitt fra trombocytter og tilført heparin skjer fordi heparin har større affinitet til PF4 enn til glykosaminoglykaner (GAG) som naturlig er bundet til PF4 (figur 1A og B). Utvikling av antistoffer mot PF4/heparin-komplekset skyldes en ny epitop som dannes etter oppstått konformasjonsendring i komplekset (figur 1C). Det dannes så immunkomplekser bestående av IgG-antistoffer og PF4/heparin som kan binde trombocyttenes Fc-gamma-reseptorer. Dette kan føre til aktivering av trombocytter slik at de frigjør plateaderiverte prokoagulante mikropartikler som

kan forårsake trombose og forbruk av trombocytter (figur 1D).

Interaksjonen og kompleksdannelsen mellom PF4 og heparin er avhengig av ladningsnøytralitet (figur 2). Optimal kompleksdannelse oppstår ved lik molar mengde av positivt ladet PF4 og negativt ladet heparin. Overskudd av PF4 eller heparin gir avstøtningskrefter og mindre kompleksdannelse (4). Dette fenomenet benyttes i funksjonelle tester utviklet for diagnostisering av HIT. Heparin i overskudd vil gi nedsatt binding til PF4 og negativt testresultat, mens lavere og mer fysiologiske/terapeutiske doser av heparin vil gi binding og positivt testresultat.

Forekomst

Det er rapportert om insidens av HIT på opp til 5 % hos pasienter som eksponeres for heparin i fire dager eller mer. Metaanalyser viser en absoluttrisiko på 2,6 % ved bruk av ufraksjonert heparin og 0,2 % ved lavmolekylært heparin (5). Denne forskjellen skyldes at ufraksjonert heparin har økt biokjemisk evne til kompleksdannelse med PF4, sammenliknet

med lavmolekylært heparin (6). Ingen dose av heparin er for lav – HIT er sett også ved lave doser som brukes ved katesterskylling og kateterlås (7). Det er videre vist økt insidens av HIT hos kirurgiske versus medisinske pasienter (odds ratio (OR) 3,25; 95 % CI 1,98-5,35) (8). Terapeutiske doser av heparin gir større risiko for HIT enn profylaktiske doser med heparin (0,76 % vs. <0,1 %) (9). Kvinner har to ganger større risiko for HIT sammenliknet med menn (OR 2,37; 95 % CI 1,37-4,09), og høyeste risiko for HIT er sett hos kvinnelige kirurgiske pasienter som får ufraksjonert heparin (insidens fra 2,7 – 7,6 %; OR 17; 95 % CI 4,2-72) (8). Alder er også en disponerende faktor, og tilstanden forekommer svært sjeldent hos pasienter under 40 år, hos kvinner etter fødsel eller hos barn (10).

Symptomer og behandling

Trombocytopeni med trombocytall $<150 \times 10^9/L$ (referanseområde $150-450 \times 10^9/L$) er det vanligste funnet ved HIT, og er vanligvis moderat med laveste trombocytall rundt $60 \times 10^9/L$. Det er svært uvanlig ►

TABELL 1. 4T-score. Skåringstabellen vurderer grad av trombocytopeni, timing av platefall etter heparinoppstart, eventuell tilstedeværelse av trombose og sannsynlighet for trombocytopeni forårsaket av andre årsaker enn HIT. Samlet poengsum gir et estimat av pretest sannsynlighet for HIT.

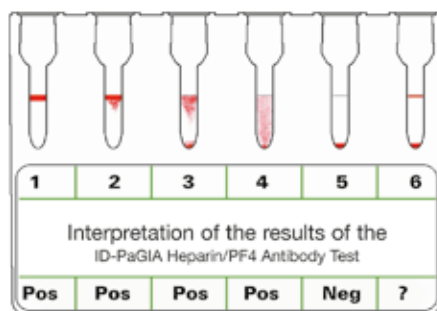
	2 poeng	1 poeng	0 poeng
Trombocytopeni	>50% reduksjon, eller laveste verdi $\geq 20 \times 10^9/L$	30-50% reduksjon, eller laveste verdi $10-19 \times 10^9/L$	<30% reduksjon eller laveste verdi $< 10 \times 10^9/L$
Timing (antall dager mellom eksponering til trombocytallet synker)	5-10 dager eller 1 dag (ved eksponering for heparin de siste 3 måneder)	Uklar tidsramme eller fall i trombocytall >10 dager etter heparineksponering	<5 dager forutsatt ingen heparin-eksponering siste 3 måneder
Tromboser eller andre sekveler	Ny trombose, hudnekroser eller systemiske reaksjoner etter bolusdose heparin/LMWH	Økning eller tilbakefall av eksisterende tromboser, ikke-nekrotiske hudlesjoner, mistenkt/ikke-verifisert trombose	Ingen trombose, hudnekrose eller systemreaksjoner etter heparininjeksjon
Trombocytopeni av andre årsaker	Ingen andre åpenbare årsaker	Det finnes andre mulige årsaker til trombocytopeni	Det finnes definitivt andre mulige årsaker til trombocytopeni

0-3 poeng: Lav sannsynlighet for HIT. **4-5 poeng:** Intermediær sannsynlighet for HIT. **6-8 poeng:** Høy sannsynlighet for HIT

at trombocytallet faller under $20 \times 10^9/L$ (11), og blødningssymptomer er sjeldne (12). Fall i verdier skjer typisk 5-10 dager etter oppstart av heparinbehandling, men det forekommer også en variant av HIT hvor fallet inntrer vesentlig raskere og innen 24 timer etter oppstart av heparin («rapid onset HIT»). Dette skyldes at pasienten allerede har sirkulerende HIT-forårsakende antistoffer etter heparinbruk siste tre måneder (13). Når HIT mistenkes skal heparin straks seponeres og alternativ antikoagulasjonsbehandling benyttes. Trombocytallet vil da vanligvis normaliseres innen syv dager. Tromboser vil kunne oppstå hos opp til 50 % av pasientene med HIT som ikke bytter til alternativ antikoagulant, og venøse tromboser er hyppigere enn arterielle (11). Komplikasjoner av trombosedannelse kan være livstruende lungeemboli, hudnekroser etc. (14,15,16). Akutte systemiske anafylaktiske reaksjoner som feber, frysninger, tachykardi, hypertensjon, dyspne og hjer-testans er også beskrevet (17).

Utredning

Som et viktig hjelpemiddel i utredningen av mistenkt HIT benyttes «4T-score» hvor kliniske funn oppsummeres og gir et estimat av pretest-sannsynlighet for HIT (tabell 1) (3). Poengsummen varierer fra 0-8 og ved klinisk sikker poengsum 0-3 vurderes sannsynligheten for HIT til å være svært lav med høy negativ prediktiv verdi (NPV) (99,8 %) (18). Utfordringen ved bruk av dette verktøyet er at det krever erfaring med skåringssystemet. I tillegg blir skåringen mer usikker dersom ikke alle nødvendige laboratorieprøver er tatt, eller hvis nødvendige kliniske journalopplysninger mangler.



FIGUR 3. ID-PaGIA Heparin/PF4 antistoff-test. Tilstedeværelse av antistoffer mot heparin/PF4 fører til agglutinerte partikler og sees som et rødt sjikt øverst i gelen (1) eller fordeles nedover i gelen (2-4). Testen er negativ når partiklene ikke agglutineres og danner en pellet nederst i gelen (5). Figuren er gjengitt med tillatelse fra Bio-Rad Laboratories.

Laboratoriediagnostikk

Diagnostikken av HIT er tredelt; klinisk vurdering (4T-score), immunologiske tester og funksjonelle tester. Klinisk vurdering er nødvendig for å estimere pretest-sannsynlighet for HIT, og må sammenholdes med resultatene av laborietestene. De immunologiske testene påviser tilstedeværelse av sirkulerende PF4/heparin antistoffer uavhengig av deres evne til å aktivere trombocytter, mens de funksjonelle testene påviser disse antistoffenes funksjon, altså deres evne til å aktivere trombocytter i nærvær av heparin (klinisk signifikans). Slike funksjonelle tester er teknisk avanserte og tidkrevende, og utføres kun ved enkelte spesiallaboratorier. De immunologiske testene er ofte enklere å utføre, og mange laboratorier har hurtigtester i bruk. Generelt har de immunologiske

testene høy sensitivitet, men noe lavere spesifisitet og mange falske positive resultater. I likhet med klinisk sikker lav 4T-score vil negative immunologiske tester ha høy NPV og i stor grad kunne utelukke HIT, og det er dermed ikke hensiktsmessig å gå videre med funksjonelle tester. Til sammenligning har de funksjonelle testene lavere sensitivitet enn immunologiske tester, men til gjengjeld har de høy spesifisitet og positiv prediktiv verdi (PPV) som gjør at et positivt testresultat i stor grad bekrefter diagnosen HIT (19). I tabell 2 gis noen eksempler på ulike tester og en oppsummering av de viktigste forskjellene på immunologiske og funksjonelle tester. I Norge benyttes PaGIA eller STiC Expert ved enkelte laboratorier, mens Nasjonal behandlingstjeneste tilbyr PaGIA, ELISA og HIMEA.

ID-PaGIA Heparin/PF4 antistofftest

Gelkorttesten er basert på røde partikler sensibilisert med PF4/heparin-komplekser i gelmatrix med kuler med anti-human IgG. Pasientprøven (serum/plasma) inkuberes med partiklene i gelkortet, og ved eventuell tilstedeværelse av antistoffer mot kompleksene vil partiklene agglutineres. Ved sentrifugering vil ikke-agglutinerte partikler migrere gjennom kulematrix og samle seg på bunnen. Ved positiv reaksjon vil agglutinerte partikler danne et rødt sjikt på toppen av gelen eller fordeles noe nedover i gelen (figur 3). Denne hurtigtesten tar cirka 15 minutter å utføre, og krever visuell avlesning av resultatene (20). Testen tolkes med gradering av reaksjoner og skiller ikke mellom ulike antistoffklasser.

STiC Expert HIT

Denne testen baserer seg på lateral flow immunoassay-prinsippet. Pasientprøven (serum/plasma) og buffer med biotinylerte PF4/polyanion (analogt til heparin)-komplekser tilsettes testbrønningen. Ved migrering gjennom testkortet vil biotinylerte PF4/polyanionkomplekser binde anti-biotindekkede gullnanopartikler, og dersom pasienten har antistoffer mot kompleksene bindes disse til PF4/polyanion-kulekomplekset. Væskestrømmen vil vandre videre til området hvor teststripa er, og her binder kulekompleksene til geit anti-human IgG som er fiksert til membranen. Dette sees som synlig farget stripedannelse som tegn på positiv reaksjon (figur 4). Denne hurtig-

TABELL 2. Oversikt og sammenlikning av immunologiske og funksjonelle tester

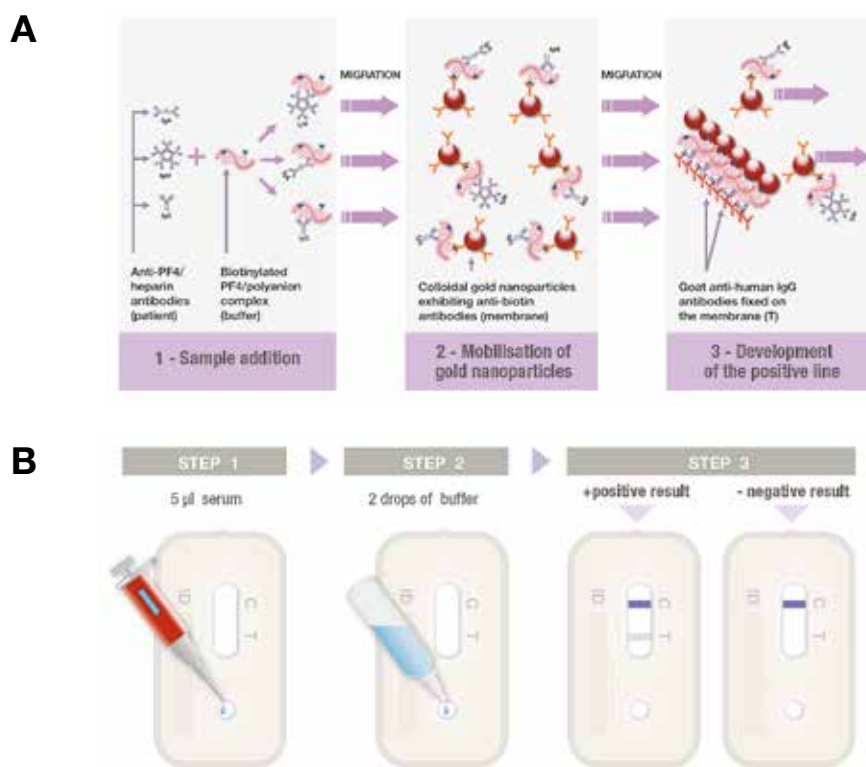
Immunologiske tester	Funksjonelle tester
PaGIA (gelkort)	SRA (Serotonin Release Assay)
ELISA (IgG-spesifikk, polyspesifikk)	HIPA (Heparin-Induced Platelet Activation Assay)
HemosIL AcuStar HIT-IgG/Ab	HIMEA (Heparin Induced Multiplate Electrode Aggregation)
STiC Expert HIT	
Enklere å utføre. Utføres ved flere laboratorier	Mer teknisk avanserte og tidkrevende. Utføres kun ved spesiallaboratorier
Detekterer sirkulerende PF4/heparin-antistoffer (uavhengig av evne til å aktivere plater)	Detekterer antistoffer som kan aktivere plater i nærvær av heparin
Høy sensitivitet	Høy/medium sensitivitet
Lav spesifisitet	Høy spesifisitet
Høy NPV (kan i stor grad utelukke HIT ved lav klinisk score)	Høy PPV

testen tar cirka 10 minutter å utføre, og krever visuell avlesning av resultatene (21). Testen tolkes med en viss gradering av reaksjoner (svak/sterk positiv vs negativ) ved å sammenligne med teststripen på tolkningskortet (Evaluation card). Testen er positiv hvis resultatet er likt eller sterkere i fargen sammenlignet med teststripen på tolkningskortet. Kontrollstripen på kortet indikerer at testen har fungert tilstrekkelig ved å binde frie kulekomplekser som ikke er bundet av pasientens IgG-antistoffer. Testen er spesifikk for IgG-antistoffer.

ELISA Heparin/PF4 IgG assay

Testen baserer seg på en sandwich ELISA hvor pasientprøven tilsettes i en mikrotiterbrønn belagt med PF4/PVS(heparinanalogue)-kompleks. Eventuelle kompleks-spesifikke antistoffer vil bindes og detekteres ved hjelp av enzymmerket sekundærantistoff (anti-human IgG) og påfølgende spalting av substrat og måling av fargeutvikling (OD) med spektrofotometri. OD-verdien korrelerer til mengde antistoffer mot PF4/heparin-komplekser som er bundet. Denne testen påviser kun IgG-antistoffer, og det er bare denne antistoffklassen som kan ha klinisk relevans ved sin plateaktiverende evne. Testen tar cirka to timer og avlesning av resultatet er digital og semikvantitativ (22). Med økende OD-verdier øker sannsynligheten for HIT (23).

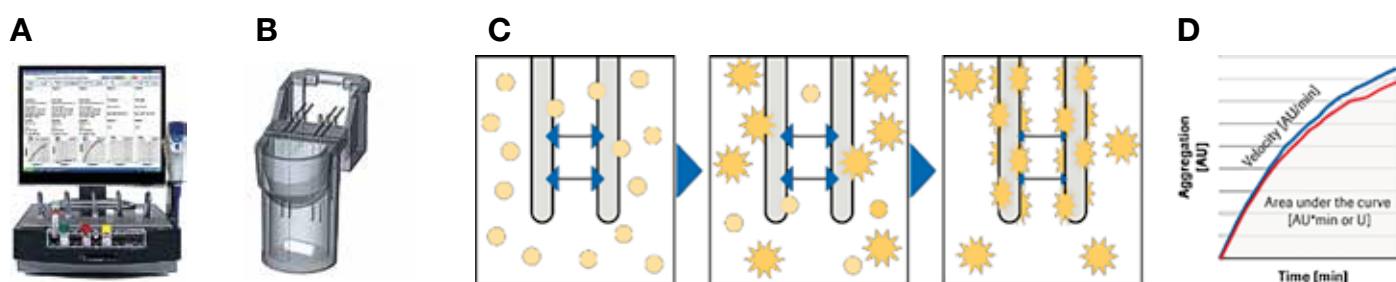
HIMEA (Heparin Induced Multiplate Electrode Aggregation) – fullblodsaggregometri
HIMEA-analysen benytter Multiplat® instrument med fem kanaler (figur 5A) hvor hver testkanal (figur 5B) inneholder to par sensorpinner for duplikattesting. Til hver testkanal tilsettes pasientserum,



FIGUR 4. STiC Expert HIT-test A) Oversikt over prinsippet for testen B) Tilstedeværelse av antistoffer mot heparin/PF4 fører til at det dannes en farget stripe på testkortet. For at testen skal anses som positiv må fargeintensiteten på teststripen (T) være tilsvarende eller sterkere enn teststripen på det medfølgende tolkningskortet (ikke vist). Kontrollstripen (C) på kortet må være synlig for at testen skal godkjennes. Figuren er gjengitt med tillatelse fra Stago.

fullblod fra blodgiver (som blodplatekilde) og heparin i enten høy eller lav mengde. Videre vil en magnet skape et elektrisk spenningsfelt mellom hvert par av sensorpinner, som kontinuerlig måles. Disse pinnene er sølvdekte kobberpinner, og motstanden mellom pinnene øker etter hvert som blodplater fra blodplatedonor aktiveres og festes til pinnene hvis pasienten har antistoffer mot PF4/heparin-komplekser (figur 5C). Denne

plateaggregeringen registreres som impedans på en kurve hvor «aggregation units» plottes mot tiden (figur 5D). Man får beregnet et areal under kurven (AUC) som benevnes med units (U) (24). Et positivt prøveresultat fremtrer med en typisk sigmoid form på kurven, en størrelse på $AUC > 28 U$ og kun ved lav konsentrasjon av tilsatt heparin. Videre skal resultatet i kanalen med høy konsentrasjon av tilsatt heparin være minst 50 % lavere enn ▶



FIGUR 5. HIMEA Multiplateanalyse (fullblodsaggregometri). A) Multiplateinstrumentet har fem kanaler og automatisk analysing av resultater på skjermen. B) Testkanal med to sett uavhengige sensorpinner. C) Plateaktivering og aggregering av plater til komplekser av PF4/heparin på sensorpinnene vil gi økt motstand i spenningsfeltet mellom pinnene. D) Plateaggregering er plottet mot tid i resultatpresentasjonen. Figurene er gjengitt med tillatelse fra Roche Diagnostics.

i kanalen med lav heparinsetting (figur 6). Fordelene med HIMEA sammenlignet med andre funksjonelle tester er at analysesiden er betydelig kortere (15 minutter), man kan bruke fullblod i stedet for preparerte donorplater som platesubstrat, instrumenteringen er enkel med interaktiv pipette og analyseringen er automatisk og avlesbar på skjerm. I tillegg egner HIMEA seg godt for «singel-prøve testing». Sensitiviteten er rundt 80 % mens spesifisiteten er over 90 %. PPV er høy og nær 100 % (25).

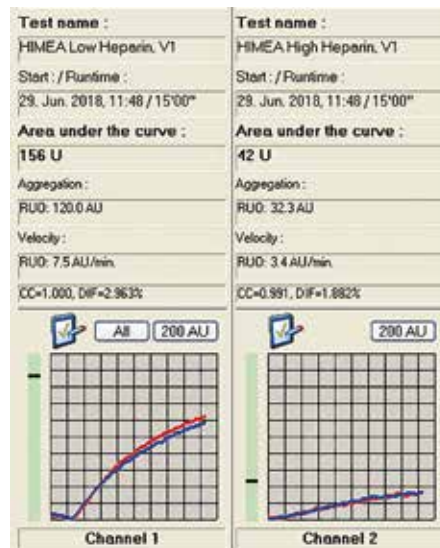
Oppsummering

Det er viktig å tenke på HIT som en diagnostisk mulighet ved uforklarlig reduksjon i trombocytall ved bruk av heparin i mer enn fire dager. Ved mistenkt HIT bør man seponere heparin, benytte alternativ antikoagulant og ta prøve til testing. Diagnostikken er tredelt med klinisk skåring, immunologiske tester og funksjonelle tester. De immunologiske testene har høy sensitivitet, men påviser også antistoffer som ikke aktiverer plater og som dermed ikke er klinisk relevante (lavere spesifisitet). De immunologiske testene har høy NPV slik at negativ test vil kunne utelukke HIT, og især hvis klinisk skåring er lav. Funksjonelle tester bedrer spesifisiteten i stor grad, og PPV er høy. Positive funksjonelle tester vil i så måte bekrefte HIT-diagnosen.

Nasjonalt behandlingstjeneste for avansert trombocytimmunologi ved UNN utfører alle laboratorieanalyser som er nødvendige for å stille en HIT-diagnose, inkludert funksjonelle tester. Vi kan tilby en fullverdig HIT-utredning på alle tre nivåer, tilsvarende det som tilbys internasjonalt. Vi viser til vår nettside og rekvisisjon med opplysninger om korrekt prøvetakning, forsendelse og nødvendige kliniske opplysninger (4T-score og tidspunkt for seponering av heparin) (26). ■

Referanser

1. Kelton JG, Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a historical perspective. *Blood*. 2008;112(7):2607-16.
2. 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(6 Suppl):340S-80S.
3. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost*. 2006; 4(4):759-65.



FIGUR 6. Eksempel på HIMEA Multiplate-analyse. En pasientprøve med positivt resultat for HIT hvor kurven til venstre har en typisk sigmoid form og en verdi på 156 U ved lav heparinsetting. Kurven til høyre bekrefter funnet ved at reaksjonen er over 50 % undertrykt ved høy heparinsetting.

topenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost*. 2006; 4(4):759-65.

4. Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2017;129:2864-72.
5. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood*. 2005;106(8):2710-15.
6. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e495S-e530S.
7. Muslimani AA, Ricaurte B, Daw HA. Immune heparin-induced thrombocytopenia resulting from preceding exposure to heparin catheter flushes. *Am J Hematol*. 2007;82(7):652-5.
8. Warkentin TE, Sheppard JA, Sigouin CS, Kohlmann T, Eichler P, Greinacher A. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2006;108(9):2937-41.
9. Smythe MA, Koerber JM, Mattson JC. The incidence of recognized heparin-induced thrombocytopenia in a large, tertiary care teaching hospital. *Chest*. 2007;131(6):1644-9.
10. Stein PD, Hull RD, Matta F, Yaekoub AY, Liang J. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am J Med*. 2009;122(10):919-30.
11. Warkentin TE. Clinical presentation of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Hematol*. 1998;35(4 Suppl 5):9-16 og 35-6.
12. Thota R, Porter J, Ganti AK, Peters E. Hemodynamic collapse following bilateral knee arthroplasty: a mysterious case. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;33(1):3-5.
13. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2001;344(17):1286-92.
14. White PW, Sadd JR, Nensel RE. Thrombotic complications of heparin therapy: including six cases of heparin-induced skin necrosis. *Ann Surg*. 1979;190(5):595-608.
15. Warkentin TE, Elavathil LJ, Hayward CP, Johnston MA, Russett JI, Kelton JG. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med*. 1997;127(9):804-12.
16. Giossi A, Del Zotto E, Volonghi I, Costa P, Bertuetti R, Remida P, et al. Thromboembolic complications of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012;23(6):559-62.
17. Singla A, Amini MR, Alpert MA, Gornik HL. Fatal anaphylactoid reaction associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Vasc Med*. 2013;18(3):136-8.
18. Cuker A. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2012;120(20):4160-7.
19. Cuker A. Clinical and laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: an integrated approach. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40:106-14.
20. Meyer O, Salama A, Pittet N, Schwind P. Rapid detection of heparin-induced platelet antibodies with particle gel immunoassay (ID-HPF4). *The Lancet*. 1999;354(9189):1525-26.
21. Sachs UJ, von Hesberg J, Santos S, Bein G, Bakhouch T. Evaluation of a new nanoparticle-based lateral-flow immunoassay for the exclusion of heparin-induced thrombocytopenia (HIT). *J Thromb Haemost*. 2011;106(6):1197-202.
22. McFarland J, Lochowicz A, Aster R, Chappell B, Curtis B. Improving the specificity of the PF4 ELISA in diagnosing heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2012;87(8):776-81.
23. Warkentin TE, Sheppard JL, Moore JC, Sigouin CS, Kelton JG. Quantitative interpretation of optical density measurements using PF4-dependent enzyme-immunoassays. *J Thromb Haemost*. 2008;6(8):1304-12.
24. Orban M, Sibbing M. Multiplate Analyzer: <https://thoracickey.com/multiplate-analyzer/> (28.07.19).
25. Galea V, Khaterchi A, Robert F, Gerotziapas G, Hatmi M, Elalamy I. Heparin-induced multiple electrode aggregometry is a promising and useful functional tool for heparin-induced thrombocytopenia diagnosis: Confirmation in a prospective study. *Platelets*. 2013;24(6):441-7.
26. Universitetssykehuset Nord-Norge. Nasjonalt behandlingstjeneste for avansert trombocytimmunologi: <https://unn.no/fag-og-forskning/nasjonalt-behandlingstjeneste-for-avansert-trombocytimmunologi> (28.07.19).