

Empfehlung der Arbeitsgruppe Perioperative Gerinnung der ÖGARI zum Thema: Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ 2 (HIT II)

Korrespondierende*r Autor*in:

PD DDr. Marion Wiegele
agpg@oegari.at

Co-Autor*innen:

Dr. Sabine Heil, Dr. Thomas Feurstein, Dr. Georg Pfanner

Erstellt:

15.10.2023

Gültig bis:

31.12.2025

Version:

V1.2

PRÄAMBEL

Die folgenden Ausführungen basieren auf den Empfehlungen der European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC)¹ sowie der American Society of Hematology (ASH)². Weiterführende bzw. detailliertere Evidenz ist im Literaturverzeichnis aufgelistet und wird in den entsprechenden Kapiteln zitiert. Eine übersichtliche Zusammenfassung der Empfehlungen finden Sie auf den Seiten 8 und 9.

Die aktuelle Literatur unterscheidet die „heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)“ von „HIT mit thromboembolischem Ereignis (HITT)“. Die im Folgenden genannten therapeutischen Empfehlungen beziehen sich auf das Vorliegen einer HITT II.

EINLEITUNG³⁻⁶

Die HITT II ist durch Absinken der Thrombozytenzahl in den ersten 2 Wochen nach Beginn einer Heparintherapie bei gleichzeitigem Auftreten von arteriellen oder venösen Thrombosen charakterisiert. Auslöser sind Autoantikörper gegen Heparin-Plättchenfaktor-4 (Heparin-PF4) Komplexe, die zur Sequestrierung von Thrombozyten und Gerinnungsaktivierung führen. Die Inzidenz der Erkrankung variiert in Abhängigkeit von der Patientenpopulation (z.B. sind bis zu 1-3% der Patient: innen nach kardiochirurgischen Eingriffen betroffen) und der Art des verwendeten Heparins.

Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer HIT II besteht bei:

- Verwendung von unfraktioniertem Heparin (UFH): ca. 10-mal höheres Risiko im Vergleich zu niedermolekularem Heparin (NMH, LMWH)
Anmerkung: beachte auch „versteckte“ Heparine in heparinbeschichteten Kathetern oder Katheterplomben, in PCC Produkten etc.
- intravenöser Verabreichung größerer Mengen UFH (Herzkatheter, Herz-Lungen-Maschine, etc.)
- Kombination mit Akute-Phase-Reaktion oder Infektion
- chirurgischen Patient: innen (besonders Herzchirurgie, Orthopädie)
- Budd-Chiari-Syndrom
- myoproliferativer Neoplasie mit JAK 2 V617F Mutation

DIAGNOSTIK^{4,7-9}

Die HITT II ist in erster Linie eine **klinische** Diagnose: Thromboembolien (Hautnekrosen an Injektionsstellen, venöse und/oder arterielle Thrombosen) treten unter Heparintherapie bei gleichzeitiger Thrombozytopenie auf. Liegt ein klinischer Verdacht vor oder zeigt sich im Labor ein Thrombozytenabfall unklarer Genese, wird im nächsten Schritt die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer HIT/HITT II mittels **4T-Score** berechnet: bei mittlerem und hohem Risiko (> 3 Punkte) muss die Heparintherapie sofort beendet und eine therapeutische Antikoagulation mit einem alternativen Antikoagulans (s.u.) eingeleitet

werden, da trotz Thrombozytopenie ein sehr hohes Thromboembolierisiko besteht [Anmerkung: lt Recommendations der ASH² bei mittlerem (4-5 Punkte) Risiko ohne anderwärtiger Indikation für eine therapeutische Antikoagulation auch alleiniges Absetzen der Heparintherapie ohne therapeutische Antikoagulation möglich].

4-T Score zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer HIT/HITT II:

6-8 Punkte: hoch; 4-5 Punkte: mittel; 0-3 Punkte: gering

	Score	Wahrscheinlichkeitskriterien		
		2	1	0
Thrombozytopenie		Niedrigste Wert ≥ 20 GPT und $>50\%$ Abfall	Niedrigste Wert 10-19 GPT oder 30-50% Abfall	Niedrigste Wert <10 GPT oder $<30\%$ Abfall
Tag des Auftretens des Thrombozyten-Abfalls		Tag 5-10 oder ≤ 1 bei früherer Heparintherapie (innerhalb der letzten 30 Tage)	Unbekannt, aber könnte zur HIT passen bzw. $>$ Tag 10 bzw. \leq Tag 1 bei früherer Heparintherapie (innerhalb der letzten 30 bis 90 Tage)	Tag <4 (keine frühere Heparintherapie)
Thrombose oder andere Komplikationen		Gesicherte neue Thrombose, Hautnekrosen, anaphylaktische reaction (nach Heparinbolus)	Fortschreitende oder rezidivierende Thrombose, Verdacht auf Thrombose (noch nicht bestätigt) oder nicht nekrotisierende Hautläsionen	Keine Komplikationen
Andere Gründe für Thrombozytenabfall		Keine	Denkbar	Definitiv
Wahrscheinlichkeits-Score				

Quelle: Universitätsmedizin Greifswald <http://www2.medizin.uni-greifswald.de/transfus/index.php?id=527>

Anschließend soll die Bestimmung der **Heparin-PF4 Antikörper** mittels enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) erfolgen. Der Befund ist meist innerhalb weniger Stunden verfügbar. Ein positiver Heparin-PF4 Antikörpertest ist kein sicherer Beweis für das Vorliegen einer HIT/HITT II, ein **negativer Antikörpertest schließt eine HIT/HITT II jedoch praktisch aus**. Es gibt viele Situationen mit falsch positiven bzw. klinisch irrelevanten Antikörperbefunden. Zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose muss daher zusätzlich ein **HIPA** (Heparin-induzierter-Plättchenaktivierungs-Assay) **oder ein SRA** (Serotonin-Release-Assay) Test durchgeführt werden. Da diese Tests nur in spezialisierten Zentren angeboten werden, dauert die Befunderstellung mindestens 24 Stunden, zumeist jedoch mehrere Tage. Neuere Studien zeigen, dass der „PF4-dependent P-selectin expression assay“ (PEA) in Zukunft evtl. eine Methode zur Früherkennung der HIT/HITT II sein könnte. Der Test liefert bei gleichzeitig noch negativem SRA Ergebnis bereits den Hinweis auf das Vorliegen einer HIT/HITT II.^{10,11} Im klinischen Alltag wird er jedoch noch nicht eingesetzt.

ALTERNATIVE ANTIKOAGULANTIEN ^{1,2,4,12,13}

Empfohlene alternative Antikoagulantien sind: Argatroban, Bivalirudin, Fondaparinux und Danaparoid; auch NOAKs (Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran) kommen zum Einsatz (off-label use). Argatroban und Bivalirudin werden aufgrund der vergleichsweise guten Steuerbarkeit im Kontext kritischer Erkrankung und/oder erhöhtem Blutungsrisiko als

Medikament der ersten Wahl empfohlen. Auf der Normalstation kann aufgrund der subkutanen Applikationsmöglichkeit der Einsatz von Fondaparinux (off-label use) oder Danaparoid überlegt werden. Bei klinisch stabilen Patient: innen ohne erhöhtem Blutungsrisiko können hier auch NOAKs (off-label use) angewendet werden. Vitamin K-Antagonisten sollen erst nach Stabilisierung der Thrombozytenzahl zum Einsatz kommen.

a. Argatroban (Argatra®)

- direkter Thrombininhibitor (Wirkung nicht AT III abhängig)
- Elimination: hepatal (cave: Dosisreduktion bei Leberinsuffizienz), HWZ: 40-50min
- Verabreichung / Dosierung: kontinuierliche Gabe mittels Perfusor
 - Dosis lt. Hersteller: 2 µg/kg/min (max. 10µg/kg/min)
 - Intensivpatient: innen: 0,2µg/kg/min
 - Dosis bei V.a. Leberinsuffizienz (Child-Pugh Score 7-11): Startdosis 0,5µg/kg/min bzw. bei ↓ICG-Clearance (ICG-PDR) 0,1µg/kg/min
- Monitoring: aPTT (Ziel: 1,5-3 facher Ausgangswert, aber < 100sec)ⁱ
 - aPTT Kontrolle: 1. Kontrolle 2h nach Therapiebeginn
 - aPTT im Zielbereich: Perfusoreinstellung beibehalten, aPTT Kontrolle 2xtgl
 - aPTT > 100sec: Argatra® Pause bis aPTT im Zielbereich, danach Start des Perfusors mit der Hälfte der vorherigen Dosierung, aPTT Ko nach 2h
 - perioperatives Setting:
 - Argatroban Pause 3-4h vor Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko und 1-2h vor Eingriffen mit mittlerem / geringem Blutungsrisiko
 - zusätzlich empfiehlt sich eine aPTT Kontrolle vor OP Beginn
 - Dosierung während extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO)¹⁴:
Start mit 0,2µg/kg/min, Dosisanpassung nach aPTT (Ziel: 50-60sec) in Schritten von 0,1µg/kg/min
bzw. bei herzchirurgischen Patient: innen: Start mit 0,05-0,1µg/kg/min, Dosisanpassung nach aPTT (Ziel: 50-60sec) in Schritten von 0,02µg/kg/min
- bei Verwendung eines maschinellen Autotransfusionssystems (z.B. Cellsaver®, C.A.T.S®) lt Expertenmeinung:¹⁵ Ziel-Endkonzentration im Reservoir von 10mg Argatroban / Liter Blut (d.h. Reservoirvolumen 500ml = 5mg Argatroban, 1000ml = 10mg Argatroban), bei Raumtemperatur ist das Blut im Reservoir damit 2 Stunden ungerinnbar

ⁱ aufgrund variierender Referenzwerte, unterschiedlicher verwendeter Testkits und dem bekannten dosisabhängigen Einfluss von Argatroban auf die Standardlaborgerinnungstests wird die Erstellung einer Dosis-Wirkungskurve für aPTT, Thrombinzeit u./o. ECT durch das jeweilige Labor empfohlen.

b. Bivalirudin (Angiox®)

- direkter Thrombininhibitor (DTI), zugelassen bei HIT im Kontext kardiochirurgischer Eingriffe
- Elimination: 80% enzymatisch, 20% renal; HWZ: 25min
- Verabreichung / Dosierung: lt. Gebrauchsinformation
- Monitoring: aPTT, ECT

c. Danaparoid (Orgaran®)

- Heparinoid, in 5-10% Kreuzreaktionen mit HIT Antikörpern möglich⁴
- Elimination: > 50% renal; HWZ: 24h (schlecht steuerbar, kein Antidot vorhanden)
- Verabreichung / Dosierung: die Dosierung erfolgt gewichtsadaptiert und muss an die aktuelle Nierenfunktion angepasst werden; Dosisänderungen erfolgen zu Beginn der Therapie in definierten Zeitintervallen, in weiterer Folge entsprechend dem gemessenen anti-Xa-Spiegel (s.u.); genaue Dosisangaben finden sie in der Gebrauchsinformation des Medikaments bzw. unter <http://www2.medizin.uni-greifswald.de/transfus/index.php?id=527> → Gerinnungsdienst → Gerinnungskonsil für stationäre Patient: innen → Dosierungsschema Danaparoid
- initial intravenöse Applikation (Bolusgabe gefolgt von kontinuierlicher Gabe), nach 5-7-tägiger i.v. Therapie ist eine Umstellung auf eine subkutane Gabe möglich (z.B.: im Rahmen des Aufenthalts auf einer Normalstation)
- Monitoring: antiXa Spiegel (Ziel: 0,5-0,8 IE/ml) für Danaparoid kalibriert

d. Fondaparinux (Arixtra®)

- Faktor Xa Hemmer
- Elimination: renal (Dosisreduktion bei Kreatininclearance 20-50ml/min), HWZ: 14h (cave: schlecht steuerbar, kein Antidot vorhanden)
- Einsatz aufgrund beschriebener Kreuzreaktionen nur für Schwangere empfohlen (da Danaparoid als Alternative nicht zur Verfügung steht)³
- Verabreichung / Dosierung: <50kg: 1x5mg, 50-100kg: 1x7,5mg, >100kg: 1x10mg
- Monitoring: antiXa Spiegel (Ziel 0,5-0,8IU/ml) für Fondaparinux kalibriert

Die Antikoagulation einer evtl. notwendigen Nierenersatztherapie (CRRT) kann bei HIT II zusätzlich zur alternativen Antikoagulation mit Citrat erfolgen. Für die therapeutische Antikoagulation einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) kann entsprechend einem Expertenkonsens¹⁴ Argatroban in oben genannter Dosierung verwendet werden. Aktuell wird der Einsatz von Immunglobulinen zur Therapie einer „Autoimmun-HIT“ (definiert als eine trotz Beenden der Heparintherapie persistierende starke Aktivierung der Thrombozyten, die einer Standardtherapie nicht zugänglich ist) diskutiert.¹⁶ Die Therapie

könnte künftig eine Option zur Therapie schwerer Verlaufsformen der HIT II sein. Eine eindeutige Empfehlung kann hierzu noch nicht gegeben werden.

Therapie von Blutungskomplikationen

Trotz der niedrigen Thrombozytenzahl treten Spontanblutungen von klinischer Relevanz kaum auf. Eine prophylaktische Gabe von Thrombozytenkonzentraten wird daher nicht empfohlen und ist sogar kontraproduktiv, da das Risiko der Thromboembolie damit weiter erhöht wird.^{2,4} Im seltenen Falle einer transfusionspflichtigen Blutung mit Koagulopathie (z.B.: Trauma, GI-Blutung) kann die Substitution von Thrombozytenkonzentraten und Gerinnungsfaktoren notwendig werden. Die Indikation dazu ist bei bekannt hohem Thromboembolierisiko jedoch streng zu stellen. Im Falle einer Substitution von PCC (Prothrombinkomplexkonzentrat) ist darauf zu achten, dass im Präparat kein Heparin enthalten ist (in Österreich derzeit nur Cofact® am Markt).

In den aktuellen Guidelines findet sich keine Stellungnahme zur Verwendung von Antikoagulantien während des Einsatzes maschineller Autotransfusionssysteme [MAT (z.B. Cellsaver®, C.A.T.S.®)] bei HIT II. Es gibt bisher eine Studie zu diesem Thema.¹⁷ Unsere Dosierungsempfehlung für den Einsatz von Argatroban (siehe oben) stellt daher eine Expertenmeinung dar, die auf klinischer Erfahrung basiert.¹⁵

NACH DEM INTENSIVAUFENTHALT ^{2,12,18}

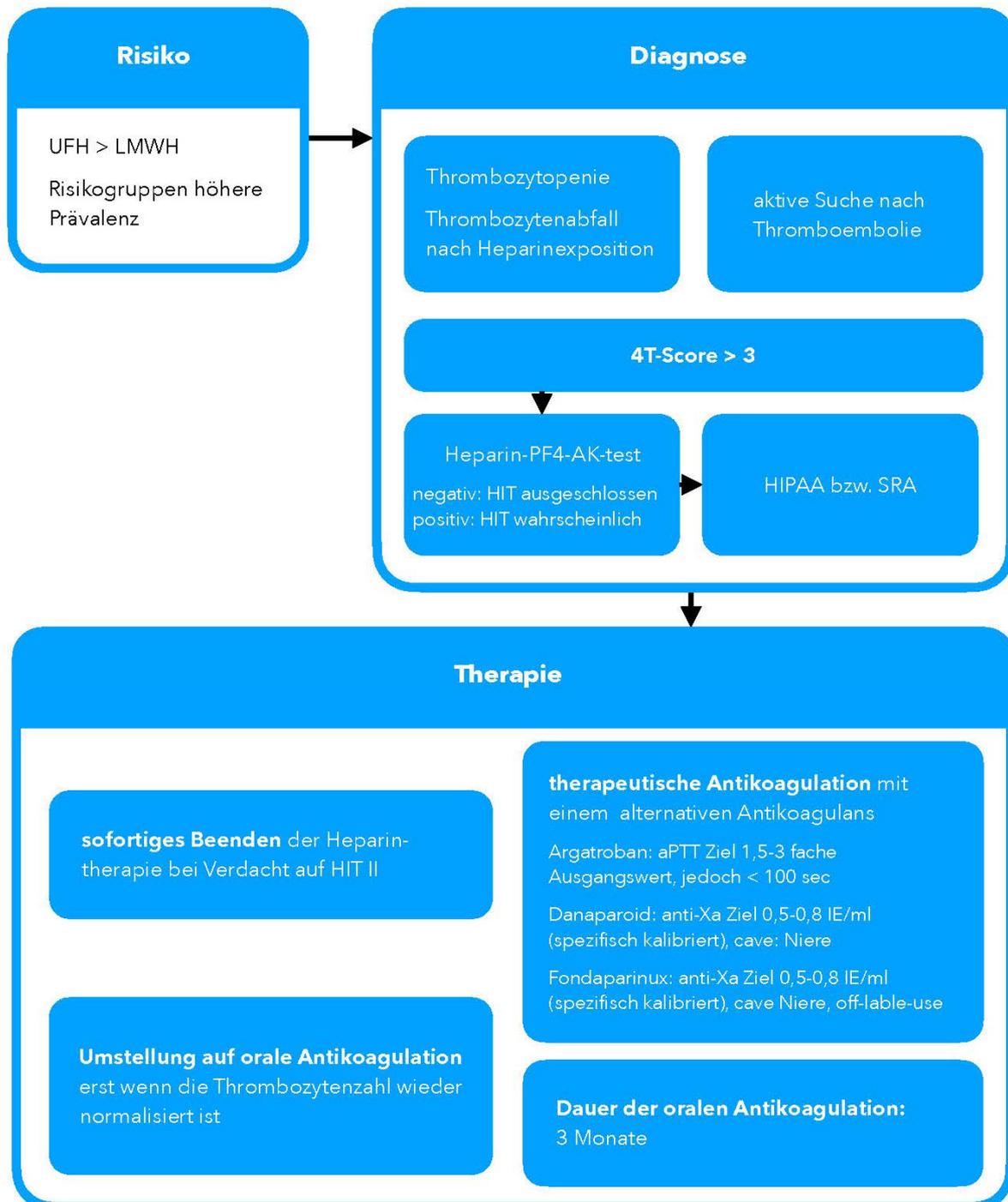
Bei Umstellung auf VKA oder NOAKs gilt es, folgendes zu beachten:

- Umstellung auf eine orale Antikoagulation ab einer Thrombozytenzahl > 150 G/l
- keine VKA in der Akutphase (führen zu einer Verminderung des Protein C)
- bei Umstellung auf VKA: VKA und Argatroban parallel für (mind. 5)-7 Tage bis die INR an zwei aufeinanderfolgenden Tagen $\geq 2-3$ ist
- bei Umstellung auf NOAKs im Rahmen einer HIT: Therapiedauer jeweils bis zur Erholung der Thrombozytenzahl, danach Stopp (**cave:** ggf. andere Dosierungen bei HITT)
- NOAKs, Therapie bei HITT:
 - Rivaroxaban (Xarelto®):
 - direkter Xa Inhibitor
 - renale Elimination, HWZ: 5-9h
 - Dosierung: in den ersten beiden Wochen 2xtgl. 15mg, danach 1xtgl. 20mg
 - Apixaban (Eliquis®):
 - direkter Xa Inhibitor
 - hepatale Elimination, HWZ: 8-15h
 - Dosierung: in der ersten Woche 2xtgl. 10mg, danach 1xtgl. 10mg
 - Dabigatran (Pradaxa®):
 - direkter Thrombininhibitor

- renale Elimination, HWZ: 12-17h
- Dosierung: 2xtgl. 150mg, Therapiestart erst nach ≥ 5 -tägiger intravenöser Therapie mit einem anderen alternativen Antikoagulans

Für den Fall einer sicher diagnostizierten HIT II muss dem / der Patient: in ein Pass mit einem entsprechenden Vermerk ausgestellt werden. Nach Möglichkeit sollte eine lebenslange Heparinkarenz eingehalten werden. Bisher gibt es keine eindeutigen Daten, wie lange eine therapeutische Antikoagulation nach HITT fortgeführt werden soll; diskutiert werden 3 Monate.²

ZUSAMMENFASSUNG



		Wahrscheinlichkeitskriterien		
	Score	2	1	0
Thrombozytopenie		Niedrigste Wert ≥ 20 GPT und $>50\%$ Abfall	Niedrigste Wert 10-19 GPT oder 30-50% Abfall	Niedrigste Wert <10 GPT oder $<30\%$ Abfall
Tag des Auftretens des Thrombozyten-Abfalls		Tag 5-10 oder ≤ 1 bei früherer Heparintherapie (innerhalb der letzten 30 Tage)	Unbekannt, aber könnte zur HIT passen bzw. $>$ Tag 10 bzw. \leq Tag 1 bei früherer Heparintherapie (innerhalb der letzten 30 bis 90 Tage)	Tag <4 (keine frühere Heparintherapie)
Thrombose oder andere Komplikationen		Gesicherte neue Thrombose, Hautnekrosen, anaphylaktische reaction (nach Heparinbolus)	Fortschreitende oder rezidivierende Thrombose, Verdacht auf Thrombose (noch nicht bestätigt) oder nicht nekrotisierende Hautläsionen	Keine Komplikationen
Andere Gründe für Thrombozytenabfall		Keine	Denkbar	Definitiv
Wahrscheinlichkeits-Score				

Quelle: Universitätsmedizin Greifswald <http://www2.medizin.uni-greifswald.de/transfus/index.php?id=527>

Klinisch relevante Blutung

- Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, Volumensubstitution mit Kristalloiden/Kolloiden
- Verbrauch-, Verlust- und Dilutionskoagulopathie gezielt therapieren (empfohlen POC: viskoelastische Methoden)
- strenge Indikation zur Transfusion von Thrombozytenkonzentraten
- falls Prothrombin-Komplex-Konzentrat indiziert, ausschließlich **Cofact®** verwenden (enthält kein Heparin)

Intraoperative Verwendung eines maschinellen Autotransfusionssystems (z.B. Cell saver®, C.A.T.S®):

- Reservoirvolumen 500ml = 5mg Argatroban, Reservoirvolumen 1000ml = 10mg Argatroban
- Ziel ist eine Argatroban-Endkonzentration von 10mg/l Blut, das Produkt ist bei Raumtemperatur 2 Std. stabil

Antikoagulation für extrakorporale Verfahren:

- Nierenersatztherapie (CRRT) → Citrat
- extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) → Argatroban (Start: 0,2 μ g/kg/min, ggf. Dosisanpassung in Schritten von 0,1 μ g/kg/min, aPTT Ziel 50-60sec; bei herzchirurgischen Patient: innen: Start mit 0,05-0,1 μ g/kg/min, ggf. Dosisanpassung in Schritten von 0,02 μ g/kg/min, aPTT Ziel:50-60sec)

ABKÜRZUNGEN

aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASH	American Society of Hematology
AT III	Antithrombin III
aXa	Antifaktor-Xa
CRRT	Continuous renal replacement therapy, Nierenersatztherapie
DTI	Direkter Thrombininhibitor
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ECT	Ecarin Clotting Time
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ESAIC	Society of Anaesthesiology and Intensive Care
HIPA	Heparin-induzierter-Plättchenaktivierungs-Assay
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HITT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie mit Thromboembolie
HWZ	Halbwertszeit
ICG-PDR	Indocyaningrün Plasmaeliminationsrate
NMH, LMWH	Niedermolekulares Heparin, low molecular weight heparin
NOAKs	Nicht-Vitamin K-antagonistische orale Antikoagulantien
PCC	Prothrombinkomplekonzentrat
PEA	PF4-dependent P-selectin expression assay
PF4	Plättchenfaktor 4
POC	Point-of-Care
s.u.	siehe unten
SRA	Serotonin-Release-Assay
tgl	Täglich
UFH	Unfraktioniertes Heparin
VKA	Vitamin-K Antagonist

LITERATURVERZEICHNIS

1. Duranteau J, Taccone FS, Verhamme P, Ageno W. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Intensive care. *Eur J Anaesthesiol.* 2018;35(2):142-146.
2. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018;2(22):3360-3392.
3. East JM, Cserti-Gazdewich CM, Granton JT. Heparin-Induced Thrombocytopenia in the Critically Ill Patient. *Chest.* 2018;154(3):678-690.
4. Greinacher A. CLINICAL PRACTICE. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2015;373(3):252-261.
5. Zaman S, Wiebe S, Bernal W, Wendon J, Czuprynska J, Auzinger G. Increased prevalence of heparin-induced thrombocytopenia in patients with Budd-Chiari syndrome: a retrospective analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(8):967-971.
6. Castelli R, Gallipoli P, Schiavon R, Teatini T, Deliliers GL, Bergamaschini L. High prevalence of heparin induced thrombocytopenia with thrombosis among patients with essential thrombocytemia carrying V617F mutation. *J Thromb Thrombolysis.* 2018;45(1):106-113.
7. 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):759-765.
8. Greinacher A, Althaus K, Krauel K, Selleng S. Heparin-induced thrombocytopenia. *Hamostaseologie.* 2010;30(1):17-18, 20-18.
9. Farley S, Cummings C, Heuser W, et al. Prevalence and Overtesting of True Heparin-Induced Thrombocytopenia in a 591-Bed Tertiary Care, Teaching Hospital. *J Intensive Care Med.* 2019;34(6):464-471.
10. Jones CG, Pechauer SM, Curtis BR, et al. A Platelet Factor 4-Dependent Platelet Activation Assay Facilitates Early Detection of Pathogenic Heparin-Induced Thrombocytopenia Antibodies. *Chest.* 2017;152(4):e77-e80.
11. Samuelson Bannow B, Warad DM, Jones CG, et al. A prospective, blinded study of a PF4-dependent assay for HIT diagnosis. *Blood.* 2021;137(8):1082-1089.
12. Alatri A, Armstrong AE, Greinacher A, et al. Results of a consensus meeting on the use of argatroban in patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring antithrombotic therapy - a European Perspective. *Thromb Res.* 2012;129(4):426-433.
13. Saugel B, Phillip V, Moessmer G, Schmid RM, Huber W. Correction: Argatroban therapy for heparin-induced thrombocytopenia in ICU patients with multiple organ dysfunction syndrome: a retrospective study. *Crit Care.* 2012;16(2):415.
14. Nöbauer H. Gerinnungsmanagement bei ECMO: Argatroban als gut steuerbare Alternative zur effektiven Antikoagulation. *Wiener Klinisches Magazin.* 2019;22(2):1.
15. Fries D, Gütl M, Heschl M, al. e. Argatroban bei Heparinunverträglichkeit. *Wiener klinisches Magazin.* 2014;17(2):42-45.
16. Warkentin TE. Autoimmune Heparin-Induced Thrombocytopenia. *J Clin Med.* 2023;12(21).
17. Beiderlinden M, Brau C, di Grazia S, Wehmeier M, Treschan TA. Argatroban for anticoagulation of a blood salvage system - an ex-vivo study. *BMC Anesthesiol.* 2016;16(1):37.
18. Nilius H, Kaufmann J, Cuker A, Nagler M. Comparative effectiveness and safety of anticoagulants for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2021;96(7):805-815.