

Nepageidaujamos imuninės reakcijos vartojant antikoaguliantus

HYPERSENSITIVITY REACTIONS TO ANTICOAGULANTS

EDITA GASIŪNIENĖ

LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Antikoaguliantai yra plati medikamentų grupė, priklausanti skirtingoms farmakologinėms grupėms, turinti skirtingus veikimo mechanizmus ir galinti sukelti skirtingas nepageidaujamas imunines reakcijas. Nors antikoaguliantai retai sukelia alergines reakcijas, tačiau jos gali būti sunkios ir kelti pavojų gyvybei. Dažniausiai pasireiškia lėtosios padidėjusio jautrumo reakcijos, rečiau – II tipo (heparino indukuota trombocitopenija) bei greitojo tipo padidėjusio jautrumo reakcijos. Nepageidaujamų imuninių reakcijų antikoaguliantams diagnostika remiasi būdingais klinikiniais požymiais, odos alerginiais mėginiais bei provokaciniais mėginiais.

Reikšminiai žodžiai: antikoaguliantai, heparinai, alergija, imuninės reakcijos, padidėjęs jautrumas.

Summary. Anticoagulants are a broad class of drugs that belong to different pharmacological groups, have different mechanisms of action, and can cause different adverse immune reactions. Although anticoagulants rarely cause allergic reactions, they can be severe and life-threatening. The most common are delayed-type hypersensitivity reactions, less commonly type II (heparin-induced thrombocytopenia) and immediate hypersensitivity reactions. The diagnosis of adverse immune reactions to anticoagulants is based on specific clinical signs, allergic skin tests and challenge tests.

Keywords: anticoagulants, heparins, allergy, immune reactions, hypersensitivity.

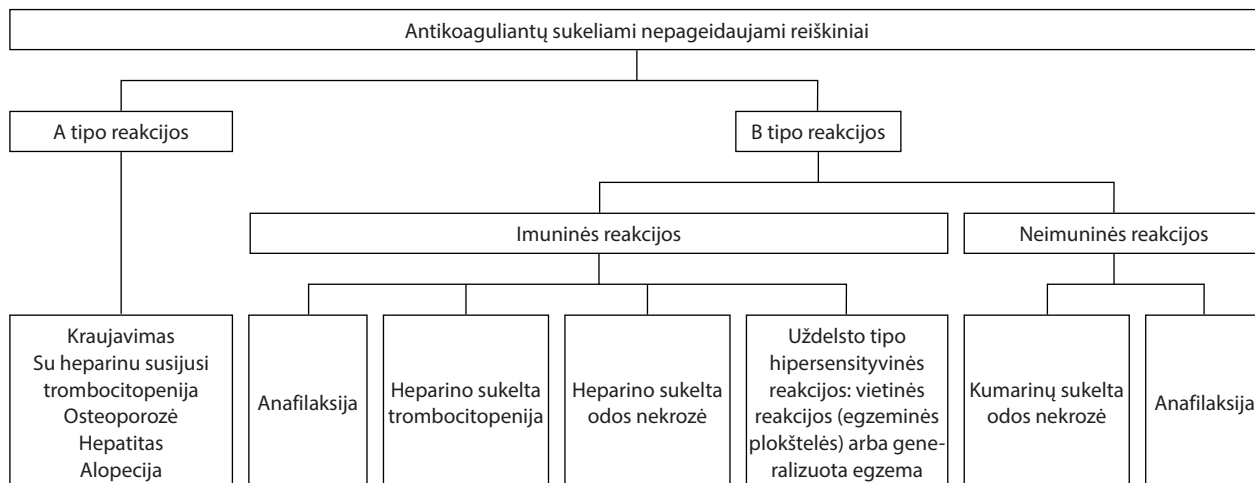
IVADAS

Antikoaguliantai yra labai didelė medikamentų grupė, plačiai vartojama klinikinėje praktikoje (1 lentelė). Šie medikamentai priklauso skirtingoms farmakologinėms grupėms, turi skirtingus veikimo mechanizmus, gali sukelti skirtingas nepageidaujamas reakcijas. Nepageidaujamos reakcijos, vartojant antikoaguliantus, gali pasireikšti kaip numanomo farmakologinio poveikio (A tipo reakcijos) ir B tipo reakcijos. Pastarosios gali būti skirstomos į imunines reakcijas ir neimunines, kurios priklauso nuo individualaus polinkio (1 pav.). Dažniausiai antikoaguliantai sukelia lėtojo tipo pa-

didėjusio jautrumo reakcijas, kiek rečiau pasireiškia heparino sukelta trombocitopenija (HIT) ir rečiausiai – I tipo padidėjusio jautrumo reakcijos (2 lentelė) [1].

I TIPO PADIDĖJUSIO JAUTRUMO REAKCIJOS

I tipo padidėjusio jautrumo reakcijos yra medijuotos imunoglobulino E (IgE), todėl įvyksta putliųjų ląstelių ir bazofilų degranuliacija, išsiskiria įvairūs mediatoriai. Šio tipo reakcijos įvyksta per kelias minutes arba valandas nuo vaisto pavartojimo. Dažniausiai I tipo padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškia išbėrimais pūklėmis, eritema, angioedema, rinokonjunktyvitu, hipotenzija,



1 pav. Antikoaguliantų sukeliama nepageidaujama reakcija (adaptuota pagal AJ. Bircher su bendraautoriais) [22]

1 lentelė. Antikoagulantai (adaptuota pagal G. Delgado su bendraautoriais) [2]

Heparinai	Faktorisu Xa inhibitoriai	Trombocitų agregacijos inhibitoriai
<ul style="list-style-type: none"> Nefrakcionuotas heparinas Mažos molekulinės masės heparinai: <ul style="list-style-type: none"> enoksaparinas, certoparinas, dalteparinas, tinzaparinas, reviparinas, ardeparinas, nadroparinas Heparinoidai <ul style="list-style-type: none"> danaparoidas Sintetiniai heparinai <ul style="list-style-type: none"> fondaparinuksas 	<ul style="list-style-type: none"> Rivaroksabanas Apiksabanas Edoksabanas 	<ul style="list-style-type: none"> Salicatai ir tienopiridinai <ul style="list-style-type: none"> acetilsalicilo rūgštis tiklopiridinas klopidogrelis prasugrelis Glikoproteino IIB/IIIa antagonistai <ul style="list-style-type: none"> abciximabas tirofibanas epitifibatidas
Tiesioginiai trombino inhibitoriai	Fibrinolitikai	Kumarinai
<ul style="list-style-type: none"> Hirudinai: lepirudinas, desirudinas, bivalirudinas Dalbigatrano eteksilatas Argatrobanas 	<ul style="list-style-type: none"> Streptokinazė, alteplazė, reteplazė, urokinazė, tenekteplazė 	<ul style="list-style-type: none"> Varfarinas Acenokumarolis Fenprokumonas

bronchospazmu ir kt. Simptomams pasireiškiant keliuose sistemose, nustatoma anafilaksija, kuri gali būti imuninės ir neimuninės kilmės. Būtina paminėti, kad tikrosios arba imuninės kilmės anafilaksijos, vartojant heparinus, yra labai retos. Literatūroje aprašyta vos keletas atvejų [2]. Neimuninės kilmės anafilaksija yra dažniausiai sąlygota heparino preparatų užteršėjimų (dermatano sulfatų, chondroitino sulfatų ir kt.) [3]. Tokios reakcijos metu heparinų užteršėjimai nespecifiškai jungiasi prie putliųjų ląstelių arba bazofilų ir sukelia histamino liberaciją. Kitas galimas mechanizmas – šios priemonės tiesiogiai suaktyvina krešėjimo faktorių XII, dėl to prekalkreinas virsta kalikreinu, iš kininogeno susidaro bradikininas bei komplemento komponentai C3, C5, kurie sąlygoja hipotenziją, angioedemą. Angiotenziną konvertuojančių fermentų (AKF) vartojimas didina neimuninės kilmės anafilaksijos riziką [4, 5]. Tiesioginiai Xa faktoriaus inhibitoriai, trombino inhibitoriai ypač retai sukelia anafilaksiją arba anafilaksinį šoką. Atskirai paminėtina acetilsalicilo rūgštis, galinti sukelti astmos paūmėjimą pacientams, sergantiems Samterio triada, sąlygoti dilgėlinės su (be) angioedemos paūmėjimu, anafilaksines ir anafilaktoidines reakcijas [6].

II TIPO PADIDĖJUSIO JAUTRUMO REAKCIJOS

II tipo padidėjusio jautrumo reakcijos metu susidaro imunoglobulino G (IgG) klasės antikūnai ir kartu su komplemento sistemos komponentais sąlygoja citotoksiškumą, išsivysto citopenijos. HIT gali būti imuninės ir neimuninės kilmės. Kadangi šių reakcijų metu baigtys yra labai skirtingos, labai svarbu atskirti kuomet

2 lentelė. Padidėjusio jautrumo reakcijos (adaptuota pagal P. Demoly su bendraautoriais) [23]

Tipas	Imuninio atsako tipas	Mechanizmas	Klinikiniai simptomai	Reakcijos chronologija
I	IgE	Putliųjų ląstelių ir bazofilų degranuliacija	Dilgėlinė / angioedema Bronchospazmas Anafilaksija	1–6 val. nuo paskutinės suvartotos dozės
II	IgG ir komplemento sistema	IgG ir komplemento sistemos sukeltas citotoksiškumas	Citopenija, HIT	5–15 dienų nuo vaisto pavartojimo
III	IgM ir IgG, komplemento sistema ar FcR	Imuninių kompleksų depozicija	Seruminė liga Dilgėlinė, vaskulitas	7–8 dienos 7–21 diena nuo vaisto pavartojimo
IVa	Th1 (IFN- γ)	Monocitų / makrofagų uždegimas	Egzema	1–21 diena nuo vaisto pavartojimo
IVb	Th2 (IL-4, IL-5)	Eozinofilinis uždegimas	Makulopapulinė egzantema, vaistų sukeltas odos bėrimas su eozinofilija ir sisteminiu organų pažeidimu	Nuo 1 iki kelių dienų 2–6 savaitės nuo vaisto pavartojimo
IVc	Tc	Keratinocitų žuvimas, medijuotas CD4 ar CD8	Fiksuotas medikamentinis bėrimas, Stevenso–Johnsonso sindromas / TEN, pustulinė egzantema	1–2 dienos nuo vaisto pavartojimo 4–28 dienos nuo vaisto pavartojimo
IVd	T limfocitai	Neutrofilinis uždegimas	Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė	1–2 dienos nuo vaisto pavartojimo (bet gali ir vėliau)

Santrumpos: CD4 (angl. *cluster of differentiation*) – T limfocitų pagalbininkų žymuo; CD8 – T citotoksinių limfocitų žymuo; FcR – antikūno FC receptorius; HIT – heparino sukelta trombocitopenija; IgE – imunoglobulinas E; IgG – imunoglobulinas G; IgM – imunoglobulinas M; IL – interleukinas; INF γ – interferonas γ ; Tc – T citotoksinių limfocitai; TEN – toksinė epidermio nekrolizė; Th – T limfocitai pagalbininkas.

trombocitopenija yra imuninės kilmės (HIT II tipo), o kuomet neimuninės kilmės (HIT I tipo) (3 lentelė). HIT I tipo – dažniausia nežymaus trombocitų sumažėjimo priežastis vartojantiems heparinus, kuris

Pulmonologija ir alergologija

įvyksta per pirmas penkias gydymo paras pradėjus vartoti hepariną [7]. HIT I tipo įvyksta dėl tiesioginio heparino poveikio trombocitams, sukeltiant jų agregaciją. Ši reakcija yra nepavojinga, nereikalaujanti jokio gydymo, paprastai trombocitų skaičius savaime sunormalėja. Imuninės kilmės HIT yra klasikinė II tipo padidėjusio jautrumo reakcija, kurios metu susidaro heparino ir trombocitų faktoriaus-4 (PF4) kompleksai. Prieš juos pradedami gaminti IgG klasės antikūnai. Susiformuoja kompleksai, kurie jungiasi prie trombocitų Fcγ RII receptorių. Trombocitai savo ruožtu išskiria koaguliaciją skatinančiąsias mikrodaleles, įvyksta masyvi trombocitų agregacija ir trombozė. Kartu IgG/PF4/heparino/trombocito konglomeratus pradeda naikinti blužnies makrofagai ir prasideda didelio laipsnio trombocitopenija [8]. HIT II tipo yra pakankamai reta, tačiau sunki ir pavojinga trombocitopenijos priežastis, įvyksta vėliau, sukelia daug sunkių komplikacijų. Šios reakcijos diagnostika remiasi 4T taisykle (4 lentelė). Gydant heparinas turi būti nutraukiamas, skiriami tiesioginiai trombino inhibitoriai, Xa faktoriaus inhibitoriai [9, 10]. Varfarino skirti nerekomenduojama dėl padidėjusios odos nekrozės bei gangrenos rizikos [12].

Dar viena II tipo padidėjusio jautrumo reakcija – heparino sukelta odos nekrozė. Pasireiškia vidutinio amžiaus moterims, kurioms anksčiau buvo trombozė. Dažniausiai išsivysto injekcijos vietose, tačiau gali pasireikšti ir kitur (krūtų, pilvo, sėdmenų bei šlaunų srityse) [13]. Kartu gali pasireikšti ir trombocitopenija bei arterinės arba veninės tromboembolinės komplikacijos. Kliniškai sudėtinga atskirti nuo kumarinų sukeltos odos nekrozės, kuri dažniausiai neturi kartu pasireiškiančių simptomų bei gali savaime praeiti nutraukus vaistų vartojimą. Heparinų sukeltos nekrozės odos biopsija rodo kraujagyslių trombozę be vaskulito požymių. Labai svarbu nedelsiant nutraukti odos nekrozę sukėlusio medikamento vartojimą, skirti danaparoidus arba hirudinus tromboembolinėms komplikacijoms gydyti [14].

III TIPO PADIDĖJUSIO JAUTRUMO REAKCIJOS

III tipo padidėjusio jautrumo reakcijos yra rečiau pasitaikančios, kuomet dėl susidariusių imuninių kompleksų pažeidžiamas kraujagyslių endotelis. Simp-

3 lentelė. Imuninės ir neimuninės kilmės HIT skirtumai [7].

	Neimuninės kilmės HIT (HIT I)	Imuninės kilmės HIT (HIT II)
Dažnis	10–30 proc.	1–5 proc.
Su Ak susijusi	Ne	Taip
Trombocitų skaičiaus sumažėjimas	Neryškus ($100 \times 10^9/l$)	Ryškus ($<20 \times 10^9/l$)
Trombocitopenijos pradžia pradėjus hepariną	<5 dienos	5–14 dienų (gali prasidėti ir anksčiau jei buvo vartotas heparinas per pastarąsias 100 dienų)
Trombozės rizika	Nėra	30–75 proc.
Gydymas	Stebėseną	Nutraukti heparino produktus, skiriami kiti antikoagulantai (tiesioginiai trombino inhibitoriai, Xa faktoriaus inhibitoriai)

Santrumpos: Ak – antikūnai; HIT – heparino sukelta trombocitopenija.

4 lentelė. Imuninės kilmės HIT vertinimas: „4 T“ taisyklė

Požymis	Balai		
	2 taškai	1 taškas	0 taškų
Trombocitopenija	>50 proc. sumažėjimas ir trombocitų pokytis $20-100 \times 10^9/l$	30–50 proc. sumažėjimas arba trombocitų pokytis $10-19 \times 10^9/l$	>30 proc. sumažėjimas arba trombocitų pokytis $<10 \times 10^9/l$
Trombocitų skaičiaus sumažėjimo laikas	Aiški pradžia 5–10 dieną, tačiau gali būti ir pirmąją vartojimo dieną (jei per pastarąsias 30 dienų vartojo heparino produktus)	– Dažniausiai prasideda ≥ 10 dieną – Gali būti ir 5–10 dieną, bet trūksta pakankamo trombocitų kiekio sumažėjimo – Gali būti ir pirmąją dieną, jei per pastarąsias 30–100 dienų vartojo heparino produktus)	≤ 4 dieną, jei anksčiau nevar-totas heparinas
Trombozė ar kita pasekmė	– Naujai patvirtinta trombozė – Odos nekrozė – Ūmi sisteminė reakcija po IV heparino boliuso suleidimo	– Progresuojanti arba pasikartojanti trombozė – Eriteminiai odos pažeidimai – Įtarta trombozė, bet nepatvirtinta	Nėra
Kitos tikėtinos trombo-citopenijos priežastys	Nėra aiškių	Galimos	Aiškos/neabe-jotinos

0–3 – maža tikimybė; 4–5 – vidutinė tikimybė; 6–8 – didelė tikimybė.

tomiškai pasireiškia vaskulitu, Artuso reakcija. Leukocitoklastinis vaskulitas – tai dažniausiai pasireiškianti vaskulito forma. Aprašyti pavieniai atvejai vartojant hepariną, mažos molekulinės masės hepariną (MMM), hirudiną, geriamuosius antikoagulantus [15, 16].

IV TIPO PADIDĖJUSIO JAUTRUMO REAKCIJOS

IV tipo padidėjusio jautrumo reakcijos metu gali vyrauti skirtingi patogeneziniai mechanizmai (2 lentelė).

IVa tipo reakcijos, kuomet dėl I tipo T limfocitų pagalbininkų aktyvuotų makrofagų pasireiškia egzema, kontaktinis dermatitas, yra retos vartojant heparinus ir kitus antikoaguliantus. Atskiras sisteminio kontaktnio dermatito variantas – Babūno (Baboon's) sindromas, kuris pasireiškia išbėrimu pažastų, kirkšnių, genitalijų ir alkūnių odoje, retai pasireiškiantis po nefrakcionuoto heparino vartojimo po oda. IVb tipo reakcijų metu dėl II tipo T limfocitų pagalbininkų medijuoto eozinofilinio uždegimo prasideda makulopapulinė egzantema, vaistų sukeltas odos bėrimas su eozinofilija ir sisteminiu organų pažeidimu (DRESS). Makulopapulinė egzantema dažniausiai pasireiškia nutukusioms moterims, per 7–10 dienų nuo heparino vartojimo pradžios [17]. DRESS aprašyta vos keletas atvejų vartojant heparinus, rivaroksabaną [18]. Citotoksinių T limfocitų sukeltas keratinocitų žuvimas IVc reakcijos metu sąlygoja fiksuoto vaistų išbėrimo, Stevens–Džonsono sindromo, toksinės epidermio nekrolizės atsiradimą. Šios reakcijos yra retos, tačiau labai pavojingos. Literatūroje aprašyti keli atvejai vartojant heparinus, rivaroksabaną, dabigatraną [18]. IVd reakcijos metu T limfocitai skatina neutrofilų sukeltą uždegimą, todėl gali išsivystyti generalizuota egzanteminė pustuliozė. Įdomu tai, kad intraveninis vaisto vartojimas yra geriau toleruojamas nei poodinis.

TYRIMAI ĮTARUS PADIDĖJUSIO JAUTRUMO REAKCIJAS VARTOJANT ANTIKOAGULIANTUS

Galioja tam tikri esminiai principai įtarus ir diagnozuojant imunines reakcijas:

- Įtarus alergiją heparinams, vaisto vartojimas turi būti nutrauktas nedelsiant!
- Esant odos nekrozei, būtina atlikti odos biopsiją.
- Įtarus imuninę HIT, nustačius odos nekrozę, odos alerginių mėginių atlikti negalima.
- Alerginiai testai atliekami pagal įtariamą mechanizmą ne tik su įtariamu medikamentu, bet ir su galimai kryžmiškai reaguojančiais preparatais.

ALERGINIAI ODOS MĖGINIAI

Alerginiai mėginiai atliekami praėjus tik šešioms savaitėms nuo paskutinių alerginės reakcijos simptomų pasireiškimo ir tik atmetus imuninės kilmės HIT. Odos alerginiai mėginiai gali būti: odos dūrio mėginiai (ODM), įodiniai mėginiai, lopo mėginiai. ODM atliekami įtariant I tipo padidėjusio jautrumo reakcijas su grynu vaistu (injekcine forma) bei tablete (trinta ir skiesta su vandeniu) [19]. Įodiniai mėginiai atliekami tik su injekcine vaisto forma (dažniausiai vartojamas skiedimas 1:10, labai retai 1:100 arba 1:1000), rodo tiek greitojo, tiek uždelsto tipo alergines reakcijas. Lopo mėginiai atliekami tiek su įtariamu medikamentu, tiek su galimai kryžmiškai reaguojančiais vaistais (įtariamos alergijos heparinui atveju: su nefrakcionuotu

heparinu, MMMH, heparinoidais ir fondaparinuksu), tiek su konservantais (chlorkresoliu, benzalkonijaus chloridu, timerosalium). Lopo mėginiai atliekami su bet kokia vaisto forma pagal nurodytas skiedimo formules.

PROVOKACINIAI MĖGINIAI

Provokaciniai mėginiai gali būti įodiniai ir intraveniniai. Įodiniai provokaciniai mėginiai atliekami ant dilbio arba pilvo odoje su tais preparatais, kuriems nebuvo nustatyta įsijautrinimo kitais tyrimo metodais (suleidžiant terapinę vaisto dozę). Testas vertinamas po 20 min. ir 24, 48, 72 ir 96 val. Esant teigiamam įodiniam provokaciniam mėginiui, tikslinga atlikti intraveninį provokacinį mėginį (kaip minėta anksčiau – intraveninė vaisto forma dažnai geriau toleruojama nei įodinė). Mėginys atliekamas hospitalizavus pacientą, skiriant tris paras medikamentą vis didėjančiomis dozėmis ir stebint pacientą iki septynių parų [2, 6].

IN VITRO TYRIMAI

Patikimų tyrimų, kuriais būtų galima lengvai ir greitai diagnozuoti įsijautrinimą antikoaguliantams, nėra. Diagnozuojant anafilaksiją, svarbu laiku atlikti triptazės testą. Esant įvairių išbėrimų, tikslinga atlikti bendrąjį kraujo tyrimą (vertinant eozinofilų bei trombocitų skaičių). Literatūros duomenimis, bazofilų aktyvacijos testo diagnostinė reikšmė abejotina, nes nustatoma daug klaidingai teigiamų ir neigiamų reakcijų [2]. Įtariant HIT, informatyvūs tyrimai yra serotonininio atpalaidavimo tyrimas (SRA), heparino sukulto trombocitų aktyvacijos testas, antikūnai prieš PF4, tačiau prieinami tik klinikiniuose tyrimuose [19, 20]. Limfocitų proliferacijos testas būtų tinkamas diagnozuoti uždelsto tipo reakcijas, tačiau stinga validacijos didelės apimties klinikiniuose tyrimuose [21].

APIBENDRINIMAS

Imuninės reakcijos, vartojant antikoaguliantus, yra retos, tačiau gali būti sunkios eigos, kelti pavojų gyvybei. Dažniausiai pasitaiko lėtojo tipo imuninės kilmės reakcijos. Alergologinis tyrimas svarbus patvirtinant arba atmetant imuninės kilmės reakcijas ir remiasi būdingais odos arba kitų sistemų pokyčiais, odos alerginiais mėginiais, odos bei intraveniniais provokaciniais mėginiais. Alerginiai testai turi būti atliekami ir su kryžmiškai reaguojančiais medikamentais. Anksti įtarus ir diagnozavus imuninės kilmės reakcijas, nutraukus minėtų medikamentų vartojimą, galima išvengti sunkių komplikacijų.

LITERATŪRA

1. **Jappe U.** Allergy to heparins and anticoagulants with a similar pharmacological profile: An update. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2006;17(8):605–13.
2. **Gonzalez-Delgado P, Fernandez J.** Hypersensitivity reactions to heparins. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016;16(4):315–22.

- Blossom DB, Kallen AJ, Patel PR, Elward A, Robinson L, Gao G, et al.** Outbreak of adverse reactions associated with contaminated heparin. *N Engl J Med.* 2008;359(25):2674–84.
- Schindewolf M, Lindhoff-Last E, Ludwig RJ, Boehncke WH.** Heparin-induced skin lesions. *Lancet.* 2012;380(9856):1867–79.
- Warkentin TE, Greinacher A.** Heparin-induced anaphylactic and anaphylactoid reactions: two distinct but overlapping syndromes. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8(2):129–44.
- Hofmeier KS, Bircher AJ.** Hypersensitivity reactions to modern antiplatelet and anticoagulant drugs. *Allergo J Int.* 2015;24(2):58–66.
- Kam T, Alexander M.** Drug-induced immune thrombocytopenia. *J Pharm Pract.* 2014;27(5):430–9.
- Karnes JH.** Pharmacogenetics to prevent heparin-induced thrombocytopenia: What do we know? *Pharmacogenomics.* 2018;19(18):1413–22.
- Tran PN, Tran MH.** Emerging role of direct oral anticoagulants in the management of heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb.* 2018;24(2):201–9.
- Linkins LA, Warkentin TE, Pai M, Shivakumar S, Manji RA, Wells PS, et al.** Rivaroxaban for treatment of suspected or confirmed heparin-induced thrombocytopenia study. *J Thromb Haemost.* 2016;14(6):1206–10.
- Aljabri A, Huckleberry Y, Karnes JH, Gharaibeh M, Kutbi HI, Raz Y, et al.** Cost-effectiveness of anticoagulants for suspected heparin-induced thrombocytopenia in the United States. *Blood.* 2016;128(26):3043–51.
- Shantsila E, Lip G, Chong B.** Heparin-induced thrombocytopenia. A contemporary clinical approach to diagnosis and management. *Chest.* 2009;135(6):1651–64.
- Alving BM.** How I treat How I treat heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Blood.* 2003;101(1):31–7.
- Hirsh J, Heddle N, Kelton JG.** Treatment of heparin-induced thrombocytopenia: A critical review. *Arch Intern Med.* 2004;164(4):361–9.
- Cakmak MA, Sahin S, Cinar N, Karsidag S.** Adverse skin reaction caused by dabigatran. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(18):2595.
- Potolidis E, Mandros C, Kotsa K, Mitsiou E, Potolidis D, Fanourgiakis P.** Dabigatran associated leukocytoclastic vasculitis. *Case Rep Med.* 2015;2015:616109.
- Gaigl Z, Pfeuffer P, Raith P, Bröcker EB, Trautmann A.** Tolerance to intravenous heparin in patients with delayed-type hypersensitivity to heparins: a prospective study. *Br J Haematol.* 2005;128(3):389–92.
- Carli G, Farsi A, Chiarini F, Lippolis D, Cortellini G.** Hypersensitivity reactions to non-vitamin K oral anticoagulants - A review of literature and diagnostic work-up proposal. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2019;51(1):7–14.
- Trautmann A, Seitz CS.** The Complex clinical picture of side effects to anticoagulation. *Med Clin North Am.* 2010;94(4):821–34.
- Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE.** Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2017;15(11):2099–114.
- Warkentin TE.** Laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Int J Lab Hematol.* 2019;41(S1):15–25.
- Bircher AJ, Harr T, Hohenstein L, Tsakiris DA.** Hypersensitivity reactions to anticoagulant drugs: diagnosis and management options. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2006;61(12):1432–40.
- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al.** International consensus on drug allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014;69(4):420–37.