

S heparinom povzročena trombocitopenija (heparin induced thrombocytopenia HIT) in bolniki predvideni za operacijo na srcu

Maja Šoštarich

HIT je imunsko pogojeno dogajanje v organizmu, ki je posledica aplikacije heparina bodisi v terapevtske ali profilaktične namene (1). V krvnem obtoku se heparin veže na trombocitni faktor 4 (TF4) in ta kompleks povzroči nastajanje imunoglobulinov (IgG, IgM in IgA). Za nastanek trombocitopenije so odgovorni IgG protitelesa, ki se skupaj s kompleksom heparin-TF4 vežejo na trombocite preko Fc receptorja (2, 3). Vezava na Fc receptor povzroči aktivacijo in agregacijo trombocitov. Posledica aktivacije trombocitov je pospešeno sproščanje TF4 in protrombotičnih mikrodelcev. Mikrodelci povzročijo nastajanje trombina in to vodi v hiperkoagulabilno stanje, ki je značilno za HIT. TF4 se veže tudi na glikosaminoglikane endotelnih celic, kar povzroči okvaro endotela in dodatno poveča tveganje za trombozo in DIK (4).

Za nastanek protiteles je odgovoren nefrakcionirani ali standarni heparin (SH) in v redkih primerih tudi nizkomolekularni heparin (NMH).

Pri bolnikih po operaciji na srcu so z imunološkimi testi ugotovili prisotnost HIT protiteles v 27-50%, vendar pa le v 1-3% pride do trombocitopenije in kliničnega razvoja obolenja.

Klinična slika in diagnoza

Za HIT je značilna trombocitopenija (padec trombocitov pod $150 \times 10^9/L$ oz. padec za 50% od najvišjega števila v času po operaciji), ki se ji lahko pridružijo zapleti: venska in arterijska tromboza (heparin induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome HITS/TS). Venske tromboze so pri bolnikih s HIT-om bolj pogoste kot arterijske. Prav nasprotno pa je pri bolnikih po srčnih operacijah, ki razvijejo HIT. Pri teh so arterijske tromboze bolj pogoste. Ponavadi so prizadete arterije spodnjih okončin, pa tudi mezenterične arterije, arterije zgornjih okončin, renalne in spinalne arterije. Lahko pride do globoke venske tromboze (GVT), pljučne embolije, miokardnega infarkta. V primeri subkutane aplikacije heparina pa na mestu vboda lahko pride do kožnih sprememb in nekroz (5). Zato je potrebno določati število trombocitov vsaj vsak drugi dan, če bolnik dobiva heparin (6).

Glede na to kdaj se pojavi trombocitopenija ločimo:

1. Tipična oblika: padec trombocitov v 5-14-ih dneh po aplikaciji heparina.
2. Pozna oblika: padec trombocitov nekaj dni potem, ko je prekinjeno zdravljenje s heparinom.
3. Hitra oblika: pri bolnikih ki so že bili zdravljeni s heparinom se lahko razvije HIT v nekaj urah po ponovni aplikaciji heparina.

Bolniki po operaciji na srcu so večkrat izpostavljeni heparinu v času zdravljenja:

1. v času invazivne diagnostike-koronarografija
2. med operacijo kot antikoagulantno sredstvo
3. raztopina za prebrizgavanje katetrov vsebuje heparin
4. v primeru ALO med hemodializo se uporablja heparin kot antikoagulantno sredstvo

Za HIT je značilno, da padec v številu trombocitov ni tako velik, kot pri drugih vzrokih za trombocitopenijo. Število le redko pade pod $50-70 \times 10^9/L$.

Diagnozo je potrebno potrditi z laboratorijskimi testi, ki so specifični za HIT. Glede na princip dokazovanja HIT obstajata dve vrsti laboratorijskih testov: funkcionalni in imunološki (5). Protitelesa ponavadi v treh do štirih mesecih izginejo iz krvnega obtoka in jih z imunološkimi testi ni mogoče več dokazati (3).

V Sloveniji je trenutno možno narediti le imunološki- ELISA test, ki potrdi obstoj protiteles proti heparin-TF4 kompleksu. Vendar pa s tem testom ne potrdimo, da so prav ta protitelesa vzrok za trombocitopenijo. Za potrditev diagnoze HIT bi bilo potrebna kombinacija funkcionalnih in imunoloških testov. Za sedaj se moramo zadovoljiti s klinično sliko in imunološkim testom, ki je na voljo. Rezultate testa lahko pričakujemo v 4-ih urah po sprejemu vzorca krvi v laboratorij in pod oznako "nujno" jih naredijo tudi ob nedeljah in praznikih.

Za potrditev diagnoze HIT nam je lahko v pomoč novejši točkovni sistem, ki so ga razvili prav v namene zgodnjega diagnosticiranja (7).

Diferencialno diagnostično pridejo v poštev tudi drugi vzroki za trombocitopenijo: sepsa, huda infekcija, perioperativna hemodilucija, bolezen jeter, hipersplenizem, DIK, masivna transfuzija, primarno obolenje kostnega mozga, antifosfolipidni sindrom, imunska trombocitopenija, trombocitopenija zaradi uporabe IAČ, SWG

katetra, imunska trombocitopenija povzročena z drugimi zdravili ne-heparin. Trombocitopenija po srčni operaciji nastane zaradi hemodilucije in propada trombocitov, najnižje vrednosti trombocitov so ponavadi 2-3 pooperativni dan in se nato pričnejo dvigovati.

Zdravljenje

Bolnike je potrebno pričeti zdraviti, oz. uvesti določene postopke za preprečitev zapletov takoj, ko posumimo na HIT (klinična slika), čeprav HIT protitelesa še niso dokazana (8, 9, 10, 11):

- 1.) prekini vso terapijo s SH in NMH (pozor tekočina s heparinom za prebrizg katetrov, CVK s heparinskimi oblogami)
- 2.) daj bolniku hitro delujoče neheparinsko antikoagulantno zdravilo – direktni inhibitor trombina (argatroban, bivalirudin, danaparoid, lepirudin)
- 3.) transfuzija trombocitov v profilaktične namene je kontraindicirana
- 4.) varfarin v akutni fazi je kontraindiciran
- 5.) če bolnik iz kateregakoli razloga že prejema varfarin, ga ukini in bolnik naj dobi K vitamin
- 6.) ev. kirurška oskrba
- 7.) preiskave, ki so potrebne za diagnosticiranje zapletov (GVT...)

Preventivni ukrepi

1. podatki o kakršnikoli predhodni uporabi heparina in podatki o težavah v zvezi z uporabo heparina.
2. omejiti uporabo heparina na 5 dni, če je mogoče
3. čimprejšnje uvajanje varfarina, če bolnik potrebuje dolgotrajno antikoagulantno zaščito.
4. kjer je le mogoče uporaba NMH namesto standardnega heparina
5. ne uporabljati heparinskih raztopin za prebrizgavanje katetrov
6. uporaba svinjskega standardnega heparina namesto govejega
7. določanje števila trombocitov vsaj vsak drugi dan

Odmerjanje neheparinskih antikoagulantnih zdravil (6)

<u>Antikoagul.</u> <u>zdravilo</u>	<u>Odmerki</u>	<u>Monitoring</u>	<u>Čas^{1/2}</u>	<u>Komentar</u>
<i>Lepirudin</i>	Bolus 0,4mg/kg Inf. 0,15mg/kg/h	1,5-2,5x začetni aPTČ	80 min	KI pri led. odpovedi
<i>Bivalirudin</i>	Bolus 0 Inf.0,15-0,2mg/kg/h	1,5-2,5xzač. aPTČ	25 min	malo izkuš.
<i>Argatroban</i>	Bolus 0 Inf.2μ/kg/min	1,5-3xzač. aPTČ	40-50min	manjši od. pri jetrni odpovedi

Pred pričetkom zdravljenja z enim od zgoraj naštetih zdravil je potrebno določiti teste hemostaze - tudi d-dimer. Do stabilizacije je potrebno določati aPTČ vsake 4 ure in ponoviti celotne teste koagulacije 1x dnevno. Pri bolnikih s slabšo ledvično funkcijo (verjetno tudi starejši s še normalno koncentracijo kreatinina v serumu) odsvetujejo bolusni odmerek lepirudina in začetne odmerke le 0,1 mg/kg/h. Če gre za evidentno trombozo ali pa celo življenjsko ogrožajoče stanje, se lahko odločimo tudi za bolusni odmerek. V KC smo do sedaj uporabljali in imeli na voljo le lepirudin.

Ponavadi se število trombocitov normalizira v 7-14. dneh potem ko smo ukinili heparin in ni prisotnega drugega vzroka za trombocitopenijo.

Varfarin (če ga bolnik potrebuje) lahko bolnik dobi, ko se število trombocitov dvigne vsaj na $100 \times 150 \times 10^9/L$ in je stanje stabilno. Vsaj 5 dni mora dobivati ob varfarinu tudi drugo antikoagulanto neheparinsko zdravilo. Če ob varfarinu bolnik dobiva še

lepirudin je aPTČ navidezno podaljšan in lahko zmotno bolnik dobiva prenizke odmerke lepirudina. Če pa bolnik istočasno ob varfarinu dobiva tudi argatroban pa leta navidezno podaljša INR (11, 12).

HIT in operacije na srcu z uporabo ZTKO-ja ali brez (off-pump)

Če bolnik, ki potrebuje operacijo na srcu, v preteklosti prebolel HIT ali preboleva HIT ali pa posumimo na HIT, imamo na voljo različne protokole postopanja (6, 12, 13).

A. Akutni HIT

- 1.) Odložiti operacijo (če je mogoče) za nekaj tednov – 10-12 (nato glej točko C)
Če operacije ni mogoče odložiti lahko izbereš eno od naslednjih antikoagulantnih zdravil:
- 2.) Bivalirudin (znane prospektivne randomizirane študije)
- 3.) Lepirudin (ali je možno določanje ekarinskega časa strjevanja krvi in ob normalni ledvični funkciji)
- 4.) Argatroban
- 5.) Tirofiban in heparin
- 6.) Danaparoid (ali je možno določanje anti-faktor Xa)

B. Subakutni HIT (bolniki, ki so pred kratkim imeli HIT in imajo še prisotna protitelesa in normalno število trombocitov)

- 7.) Odložiti operacijo za nekaj tednov (nato glej točko C)
- 8.) Off-pump operacija z bivalirudinom, lepirudinom ali danaparoidom (pri off-pump tehniki zadostuje le $\frac{1}{2}$ do $\frac{1}{3}$ odmerka antikoagulantnega zdravila kot pri on-pump)
- 9.) Heparin (če je funkcionalni test negativen in encimski- imuno test-ELISA negativen ali blago pozitiven)
- 10.) Vse možnosti kot pod A

C. HIT v preteklosti (protitelesa niso več prisotna)

- 11.) Heparin za ZTKO

Operacije na srcu pri bolnikih, ki so preboleli HIT (skupina C)

HIT protitelesa izginejo iz telesa najkasneje v 100-ih dneh. Zato lahko v primeru negativnih testov za HIT med ZTKO-jem uporabimo heparin. Heparin je bolj ugoden, ker so znane doze, antikoagulantni učinek se lahko izmeri in na koncu ga nevtraliziramo s protaminom. Bolnik pred operacijo in pooperaciji ne sme dobiti heparina ali NMH (v profilaktične antikoagulantne namene, srčna katetrizacija) inje potrebno uporabiti druga zdravila. Za bolnike, ki so preboleli HIT in potrebujejo nujno operacijo v času, vendar pa določitev protiteles ni mogoča, se svetuje uporaba heparina, če je od HIT-a preteklo več kot 100 dni. Če je od HIT-a preteklo manj kot 100 dni se uporabi druga zdravila.

Operacije na srcu pri bolnikih, z akutnim ali subakutnim HIT-om (skupina A in B)

Če se operacije ne more odložiti, se uporabi enega od alternativnih antikoagulantnih zdravil. Katerega je odvisno od dostopnosti zdravila, kliničnega stanja bolnika (ledvična funkcija), dostopnih laboratorijskih testov, izkušenosti zdravnikov. Potrebna je multidisciplinarni pristop in sodelovanje kirurga, anesteziologa, kardiologa, hematologa, intenzivista, laboratorijskega osebja. Posebna pozornost je potrebna, da bolnik pomotoma ne dobi heparina oz. da se ne uporabi sistemov za prebrizgavanje katetrov s heparinom in uporaba katetrov, ki so prevlečeni s heparinskim slojem.

Če je mogoče svetujejo uporabo off-pump tehnike, ker zadostujejo manjši odmerki antikagulantnega zdravila.

Bivalirudin (Angiomax)

Bivalirudin je bivalenten, iz 20-ih aminokislin sestavljen peptid. Je direktni, reversibilen inhibitor trombina. Razpolovni čas je 25 min. V krvi je podvržen encimski razgradnji in le delno se izloči preko ledvic. V študijske namene so ga uporabili pri 400000-ih bolnikih za PTCA (14, 15, 16) in je s strani FDA registriran za uporabo v ta namen. Zaradi kratkega razpolovnega časa, ker izločanje ni odvisno od delovanja ledvic in jeter, ni alergogen, ker je znan protokol odmerjenja med ZTKO in off-pump tehniko in ker za ugotavljanje antikoagulantnega učinka med operacijo zadostuje ACT test se zdi, da je primeren za uporabo pri bolnikih s HIT za srčne operacije (17, 18).

Protokol za uporabo bivalirudina pred in med ZTKO:

Začetni odmerek (pred ZTKO)

Začetni i. v. odmerek	1 mg / kg TT
In začni i.v. infuzijo	2,5mg/kg/h (42 µg/kg/min), ustavi infuzijo 15 min. pred predvidenim koncem ZTKO-ja
Dodati bivalirudin v aparat za ZTKO (priming)	50 mg

Antikoagulantni učinek bivalirudina se testira z ACT testom, ki mora biti 2,5x daljši od začetne vrednosti. Če ACT ni 2,5x podaljšan se doda bolusni odmerek 0,1-0,5mg/kgTT (odločitev celotnega teama). Infuzijo se prekine 15 min pred predvidenim koncem ZTKO-ja.

Ker se bivalirudin lahko odstrani s hemofiltracijo, se le ta ne sme izvajati med ZTKO-jem, je pa priporočljiva modificirana ultrafiltraija ob koncu ZTKO-ja.

Zaradi farmakoloških lastnosti bivalirudina je potrebno modificirati perfuzijski protokol in verjetno tudi kirurško tehniko (18).

Perfuzijski del: potrebno je preprečiti zastajanje krvi v sistemu cevi, ker se bivalirudin hitro razgradi in lahko nastaja trombin. Priporoča se uporaba zaprtega sistema, obvodov med arterijskim filtrom in kardiotomijskim rezervoarjem, intermitentno kompresijo kolabiranega venskega rezervoarja in omogočiti dotok sveže krvi z bivalirudinom v kardiotomijski rezervoar, shranjevanje odvečne krvi v vrečke s

citratom, minimalna uporaba kardiotomijska sukcije, predelava krvi preko cell-saverja. Ob koncu ZTKO-ja se kri iz venskega dela vrne v bolnika, celotni sistem se izpolni z fiziološko raztopino (FR) in ponovno se vzpostavi kroženje. V sistem se doda odmerek 50 mg bivalirudina in neprekinjena infuzija bivalirudina 50mg/h se priključi na sistem. Ko je stanje bolnika tako stabilno, da zagotovo ne bo več potreboval ZTKO-ja se kri iz sistema predela preko cell-saverja in se vrne KE.

Pri CABG je potrebna tudi prilagoditi kirurško tehniko:

Venske grafte se lahko prebrizgava le z FR, če se uporabi arterijske grafte (LIMA, RIMA), se arterije resecira tik pred prišitjem anastomoz, da se prepreči staza krvi in nastanek trombov.

Uporaba bivalirudina za off-pump tehniko (19, 20).

Protokol za uporabo bivalirudina za off-pump tehniko:

Začetna doza	0,75mg/kg TT
I. v. infuzija	1,75mg/kgTT/h

I. v. infuzijo zvišaj ali znižaj za 0,25mg/kg/h, če je ATC<300, oz. ACT>300 s, ali pa dodaj bolusni odmerek 0,1-0,5 mg/kg TT.

Argatroban

Argatroban je sintetičen, direktni, kompetitivni inhibitor trombina. Metabolizira se v jetrih in ima razpolovni čas 40-50 min. Uporaba argatrobana za operacije na srcu z uporabo ZTKO-ja je znana iz posameznih primerov (21).

Protokol za uporabo argatrobana med ZTKO-jem

Začni z bolusnim odmerkom	0,1-0,3 mg/kg TT
Nadaljuj z i.v. infuzijo	5-10 µg/kg/min, ko je ACT>400 začni z ZTKO-jem.

Za povrnitev ACT v normalno območje po operaciji traja med 7-29 ur.

Protokol za uporabo argatrobana za off-pump tehniko

Začni z i.v. infuzijo 30-60 min pred op.

2-5 µg/kg/min

Vzdržuj ACT med 200 in 300 s.

ACT se po prenehanju infuzije vrne v normalno območje v 5. urah.

Rekombinantni hirudin Lepirudin (Refludan) in desirudin (Revasc)

Lepirudin se je večkrat uporabljal za bolnike z akutnim ali subakutnim HIT-om, ki so bili operirani na srcu. Čas ½ ob normalni ledvični funkciji je 80 minut do 200 ur ob dokončni ledvični odpovedi. Ne obstaja antidot in doziranje je precej individualno ob stalnih laboratorijskih testih. Med ZTKO-jem je potrebno uporabiti ekarinski test strjevanja krvi za ugotavljanje antikoagulantnega učinka lepirudina (6, 22, 23).

Protokol za uporabo lepirudina kot antikoagulantnega sredstva pri ZTKO

Začetni odmerek (pred ZTKO)

Začetni i. v. odmerek 0,25 mg / kg TT

In začni i.v. infuzijo 30 ml/h (0,5mg / min)

Lepirudin dodati v aparat za ZTKO 0,2 mg / kg TT

Zaželena konc. lepirudina v krvi > 4 µg /ml ob začetku ZTKO
če je < 4 µg /ml dodaj bolus
(10 mg)

Odmerki lepirudina in monitoring med ZTKO

Nadaljuj z i.v. infuzijo (prilagajaj) 30 ml/h (0,5 mg/min)

Pogostost določanja konc. lepirudina vsakih 15 min. z ekarinskim časom strjevanja

Prilagajanje odmerka med operacijo
glede na EČS

Konc. lepirudina
> 4,5 µg /ml
3,5-4,5 µg /ml
< 3,5 µg /ml

Prilagajanje odmerka
Zmanjšaj hitrost inf. za 10ml/h
Ne spreminjaj hitrosti inf.
Povečaj hitrost inf. za 10ml/h

Ko se približuje konec ZTKO

Ustavi inf. lepirudina 15 min pred predvidenim koncem ZTKO-ja.

Po koncu ZTKO dodaj 5 mg lepirudina v aparat za ZTKO, da se prepreči nastajanje koagulov.

Pri uporabi lepirudina se pojavlja več problemov. Eden večjih je monitoriranje antikoagulacijskega učinka med ZTKO. Aktivirani parcialni tromboplastinski čas med ZTKO ni primeren, ker so zaželjena koncentracije lepirudina med ZTKO (3,5-4,5 µg /ml) previsoke, da bi s tem testom uspešno določali stopnjo antikoagulacije. Prav tako ACT ne korelira ustrezno z nivojem lepirudina v krvi. Še najbolj zanesljiv je ekarinski čas strjevanja (EČS), ki pa je tudi nezanesljiv zaradi hemodilucije med ZTKO-jem.

Ob normalni ledvični funkciji se konc. lepirudina v krvi po ustavitvi infuzije hitro zniža. Ob zmanjšani ledvični funkciji pa pride do akumulacije zdravila v krvi in je potrebna hemofiltracija in hemodializa z ustreznimi filtri. Če se je lepirudin uporabljal že pred operacijo je pričakovati, da se je zdravilo akumuliralo tudi v ekstravaskularnem področju in lahko po operaciji prehaja v kri in povzroča hujše motnje koagulacije. Krvavitev po operaciji je eden večjih problemov pri bolnikih pri katerih je bil uporabljen lepirudin.

Heparin in antitrombocitna učinkovina

Bolnikom s HIT je možno tudi med ZTKO-jem dati standarni heparin in eno od anti trombocitnih učinkovin (iloprost, epoprostenol, tirofiban), s katerim preprečimo aktivacijo trombocitov (24, 25).

Protokol za uporabo epoprostenola med ZTKO-jem

Prični z i.v. infuzijo 15 ng/kgTT/min in povečuj vsakih 5 min za 5 ng/kgTT/min dokler ne dosežeš odmerka 30 ng/kgTT/min, nato lahko apliciraš heparin v standardnih odmerkih. Infuzijo se ustavi 15 min po tem, ko je bolnik dobil protamin. Razpolovni čas epoprostenola je 6 min, zato ga je potrebno aplicirati v infuziji. Neželen stranski učinek je vazodilatacija in hipotenzija.

Bolnik s HIT-om za žilne operacije

Podatkov iz literature je malo. Verjetno je primeren odmerek kot za off-pump tehniko 0,75 mg/kg TT, odmerek je potrebno ponoviti zaradi kratke razpoovnega časa po 20-30 minutah.

Literatura

1. Koster A, Kukucka M. Anticoagulation of patients with heparin-induced thrombocytopenia in cardiac surgery. *CO Anesth* 2004; 17:71-74.
2. DeBois WJ, Liu J, Lee LY, et al. Diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Perfusion* 2003; 18:47-53.
3. Messmore HL, Jeske WP, Wehrmacher WH and Walenga JM. Benefit-risk assessment of treatments for heparin-induced thrombocytopenia. *Drug Safety* 2003; 26(9):625-641.
4. Warkentin TE. New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 2005; 127:35-45.
5. Pravinkumar E, Webster NR. HIT/HITT and alternative anticoagulation: current concept. *BJA* 2003; 90(5): 676-85.
6. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:638-48.
7. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, et al. Evaluation of pretest clinical score (4T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J thromb Haemost* 2006; 4:759-65.

8. Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. *J thromb Haemost* 2003; 1:1471-8.
9. Keeling D, Davidson S, Watson H. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *British Society of Haematology* 2006; 133:259-269.
10. Warkentin TE. Should vitamin K be administered when HIT is diagnosed after administration of coumarin? *J Thromb Haemost* 2006; 4:894-6.
11. Greinacher A, Warkentin TE. Recognition, treatment, and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Review and update. *J Thromb Res* 2006; 118:165-176.
12. Hirsh J, Heddle N, Kelton JG. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 2004; 164:361-369.
13. Chesbro JH. Direct thrombin inhibitor therapy in the cardiovascular patient. *Am J Health-Syst Pharm* 2003; 60(Suppl5):19-26.
14. Bitl JA, Chaitman B, Feit F, et al. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. *Am Heart J* 2001; 142:952-9.
15. Lincoff AM, Bitl JA, Kleiman NS, et al. Comparison of bivalirudin versus heparin during percutaneous coronary intervention (the Randomized Evaluation of PCI linking Angiomax to Reduced Clinical Events REPLACE-1 trial). *Am J Cardiol* 2004; 93:1092-6.
16. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, et al. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularisation: REPLACE-2 Randomized Trial. *JAMA* 2004; 292:696-703.
17. Dyke CM, Smedira NG, Koster A, et al. A comparison of bivalirudin to heparin with protamine reversal in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: The EVOLUTION-ON study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131:533-9.
18. Koster A, Dyke CM, Aldea G, et al. Bivalirudin during cardiopulmonary bypass in patients with previous or acute heparin-

induced thrombocytopenia and heparin antibodies: Results of the CHOOSE-ON trial. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:572-7.

19. Koster A, Spiess B, Jurmann M, et al. Bivalirudin provides rapid, effective, and reliable anticoagulation during off-pump coronary revascularization: Results of the "EVOLUTION OFF" trial. *Anesth Analg* 2006; 103:540-4.
20. Smedira NG, Dyke CM, Koster A, et al. Anticoagulation with bivalirudin for off-pump artery bypass grafting: The results of the EVOLUTION-OFF study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131:686-92.
21. Martin EM, Kloecker GH, Laber DA. Argatroban for anticoagulation during cardiac surgery. *Eur J Haematol* 2006; 78:161-166.
22. Koster A, Hansen R, Kuppe H, et al. Recombinant hirudin as an alternative for anticoagulation during cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia type II: a 1 year experience in 57 patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14:243-8.
23. Despotis GJ, Hogue CW, Saleem R, et al. The relationship between hirudin and activated clotting time: the implications for patients with heparin-induced thrombocytopenia undergoing cardiac surgery. *Anesth Analg* 2001; 93:28-32.
24. Aouifi A, Blanc P, Piriou V, et al. Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in patients with type II heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:678-83.
25. Mertzluft F, Kuppe H, Koster A, et al. Management of urgent high risk cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia type II and coexisting disorders of renal function: use of heparin and epoprostenol combined with on-line monitoring of platelet function. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14:304-8.