

Heparininduzierte Thrombopenie – Ein fast fataler Verlauf bei einem Patienten

Ein 74-jähriger Patient entwickelte nach der Implantation einer Kniegelenksprothese unter unfraktioniertem Heparin eine Heparin induzierte Thrombopenie Typ II, die sich nach 10 Tagen durch eine kleine Lungenembolie und dann durch die klinischen Zeichen einer Phlebothrombose bemerkbar machte. Durch zu späte Erkennung und falsche Behandlung kam es zu einer schweren Lungenembolie. Erst durch Umstellung der Antikoagulation auf Danaparoid (Orgaran®) und zusätzliche Fibrinolyse konnte die Situation beherrscht werden und der Patient überlebte das Krankheitsbild ohne Folgen.

Einleitung

Bei der heparininduzierten oder heparinassoziierten Thrombopenie vom Typ II (HIT II) kommt es nach Vorexposition mit unfraktioniertem, seltener niedermolekularem Heparin zu einer Antikörpervermittelten Thrombozytenaggregation mit starker Thromboembolieeigung. In der Literatur wird eine Letalitätssrate von bis zu 30% angegeben (4). Im folgenden wird ein Fallbericht geschildert, der den klinischen Verlauf der HIT II und typische Schwierigkeiten bei ihrer Diagnostik und Therapie sowie schließlich die adäquate Therapie exemplarisch aufzeigt.

Fallbericht

Ein 74-jähriger bislang weitgehend gesunder Patient mit starker Kniegelenksarthrose wurde am 10.8.1993 zur geplanten Implantation einer Kniegelenksendoprothese links in eine orthopädische Klinik aufgenommen und erhielt seitdem 3x7500 I.E. unfraktioniertes Heparin subkutan täglich. Die Thrombozytenzahl war mit 183000/mm³ bei Aufnahme normal. Die Operation erfolgte am nächsten Tag problemlos. Zehn Tage nach der Aufnahme kam es zu kurzzeitigen stechenden thorakalen Beschwerden, drei Tage später zu einem Fußrücken- und Knöchelödem links (s. Abb). Am 20.8. wurde eine Thrombozytenzahl von 74000/mm³ dokumentiert, ohne daß dieses offenbar besonders auffiel. Der am 25.08. herbeigerufene

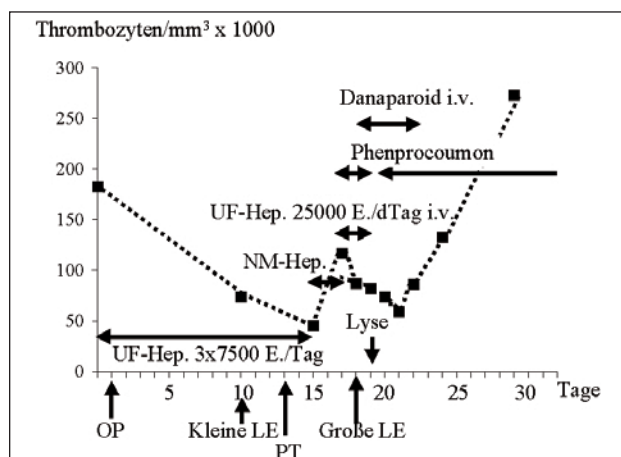


Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf der Thrombozytenzahl in Relation zu den klinischen Ereignissen (UF-Hep.: Unfraktioniertes Heparin; NM-Hep.: Niedermolekulares Heparin; LE: Lungenembolie; PT: Phlebothrombose).

Internist veranlaßte eine Phlebographie, die eine ausgeprägte Phlebothrombose des gesamten linken Beines und der Beckenvenen ergab. Die nunmehr auf 45000/mm³ abgefallene Thrombozytenzahl ließ den Konsiliarius an eine HIT II denken, wobei allerdings differentialdiagnostisch eine durch nicht steroidale Antiphlogistika oder durch Ranitidin induzierte Thrombopenie erwogen wurde. Als Konsequenz wurde das unfraktionierte Heparin durch eine niedrige Dosis von niedermolekularem Heparin (2850 Anit-Xa-E. Nadroparin, Fraxiparin 0,3®, Sanofi-Winthrop GmbH) ersetzt. Nach zwei Tagen war die Thrombozytenzahl wieder auf 117000 angestiegen und der Internist ersetzte Nadroparin durch eine Vollantikoagulation mit unfraktioniertem Heparin (25000 I.E. i.v. tgl.) unter gleichzeitiger Einleitung einer oralen Antikoagulation mit Phenprocoumon.

Nach einem Tag kam es am 28.10. zu plötzlichen thorakalen Schmerzen, verbunden mit starker Dyspnoe und Hypotonie (RR 90/55 mmHg). Die arterielle Blutgasanalyse zeigte die für eine Lungenembolie typische Konstellation von Hypoxie mit Hypokapnie (pO₂ 50, pCO₂ 30 mmHg). Der Patient wurde daraufhin unter Therapie mit Katecholaminen (Dobutamin) auf die Intensivstation verlegt. Wir stellten einen erneuten Abfall der

auf 60000/mm³ fest und setzten unter der Diagnose einer HIT II Heparin sofort ab und führten bei dringender Notwendigkeit einer Vollantikoagulation wegen Phlebothrombose mit schwerer Lungenembolie eine Therapie mit Danaparoid-Natrium (Orgaran®, Thiemann GmbH) durch (Schema: 2250 Anti-Xa-E. Bolus (bei Körpergewicht über 90 kg 3750, unter 55 kg 1250 E.), dann 400 E./h über 4 h, 300 E./h über weitere 4 h, ab der 9. h 200 E./h). Trotz vorübergehender Kreislaufstabilisierung mußte wegen erneuter Verschlechterung der klinischen Situation am nächsten Tag eine Fibrinolysetherapie mit rt-PA (Actilyse®, Boehringer Ingelheim) durchgeführt werden (50 I.E. als Bolus, erneut 50 I.E. nach 30 Min.) unter fortlaufender Antikoagulation mit Danaparoid. Bereits nach einer Stunde trat eine wesentliche Besserung ein und einen Tag später war die hämodynamische und respiratorische Situation völlig normalisiert und die orale Antikoagulation mit Phenprocoumon wurde wieder aufgenommen. Am 31.08. verlegten wir den Patienten unter Fortsetzung der Infusion mit Danaparoid (200 E./h) auf die Normalstation. Danaparoid wurde am 1.9. abgesetzt, nachdem zwei Tage lang der Quickwert unter Phenprocoumon im therapeutischen Bereich gelegen hatte.

Am 3.9. wurde bei einer Kontrollphlebographie eine deutliche Auflockerung der Thromben festgestellt bei allerdings noch in die Vena cava ragendem Thrombuszapfen. Wegen der aus orthopädischer Sicht dringend notwendigen Mobilisation wurde daraufhin ein Cava-Schirm implantiert und der Patient konnte am 8.9. in die orthopädische Klinik zurückverlegt werden.

Die weitere Mobilisation erfolgte problemlos und der klinische Langzeitverlauf blieb unauffällig unter oraler Vollantikoagulation für sechs Monate.

Diskussion

Die Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf der Thrombozytenzahl unter Angabe der verschiedenen klinischen Ereignisse. Nach einer typischen Latenz von 10 Tagen (Sensibilisierung) war die Thrombozytenzahl deutlich abgefallen. Man rechnet ohne Vorsensibilisierung zwischen 5 und 14 Tage bis zur Bildung der HIT-Antikörper. Bei vorher erfolgtem Heparinkontakt kann es bereits am 2. Tag zum klinischen Bild der HIT II kommen. Die Thrombozytenzahl liegt typischerweise zwischen 30000 und 80000/mm³, wobei allerdings auch ein Abfall auf die Hälfte als pathognomonisch angesehen wird und eine scheinbar normale Thrombozytenzahl somit eine HIT II nicht ausschließt. Es wird daher unter Therapie mit unfractioniertem Heparin dringend eine tägliche Kontrolle der Thrombozytenzahl v.a. nach dem 5. Tag empfohlen (2), die in dem geschilderten Fall nicht erfolgte.

Bereits beim Auftreten der plötzlichen Dyspnoe mit stechendem Thoraxschmerz hätte die Verdachts-

diagnose einer Lungenembolie naheliegen müssen, da nach großen Hüft- und Beinoperationen tiefe Beinvenenthrombosen bei etwa 30-60% der Patienten auftreten (1), in vielen Fällen ohne, daß die Thrombose klinisch apparent wird. In Zusammenhang mit der erstmalig dokumentierten Thrombozytopenie fügt sich das Bild müheelos zu einer HIT II mit Thromboembolie zusammen. Ein Absetzen des Heparins und der Übergang zu hochdosiertem Danaparoid zu diesem Zeitpunkt hätte die darauffolgende Beinahe-Katastrophe sicherlich verhindert.

Unterdessen dehnte sich die Thrombose aus, bis sie 4 Tage später nicht mehr zu übersehen war. Im vorliegenden Fall wurde niedrig dosiert niedermolekulares Heparin gegeben. Dies ist aus zweierlei Gründen falsch: Bei einer Phlebothrombose muß vollantikoaguliert werden und beim nun geäußerten Verdacht auf eine HIT II sollten keine niedermolekularen Heparine gegeben werden. Auch bei letzteren sind, allerdings deutlich seltener, Fälle von HIT II beschrieben. In der HIT-Labordiagnostik (z.B. HIT-ELISA, HIPA-Test) wird bei niedermolekularen Heparinen zu fast 100% eine Kreuzreaktion mit dem Antikörper gefunden, wenngleich auch nur selten klinisch eine HIT II auftritt (7). In dem beschriebenen Fall war die HIT II dann auch unter Nadroparin rückläufig, erkennbar an dem deutlichen Thrombozytenanstieg von 45000 auf 117000/mm³.

Wenngleich der Beginn einer oralen Antikoagulation mit Phenprocoumon daraufhin eine längst fällig gewordene Konsequenz war, ist das Umsetzen auf eine nunmehr volle Dosis von unfractioniertem Heparin kaum verständlich und mußte eine Katastrophe nach sich ziehen.

Erst nach Verlegung auf unsere Intensivstation mit dem Bild einer schweren Lungenembolie wurde die Diagnose aus der überdeutlichen Klinik eindeutig gestellt und sofort Heparin abgesetzt sowie eine Vollantikoagulation mit Danaparoid i.v. eingeleitet. Danaparoid wird seit über 10 Jahren von uns mit Erfolg bei der HIT II eingesetzt und ist seit 1998 für diese Indikation zugelassen. Es wirkt über eine Hemmung des Faktors Xa und seine Wirksamkeit wird im Labor durch Messung des Anti-Xa-Spiegel (therapeutisch 0,5-0,8 Einheiten/ml) bestimmt. Mit dem oben genannten Standardschema haben wir allerdings auch durchweg positive Erfahrungen gemacht, bevor wir den Anti-Xa-Spiegel messen konnten. Die klinische Wirksamkeit wurde in einem internationalen "Compassionate-Use"-Programm (Zustellung des Präparates auf Anforderung und Dokumentation) bei 667 HIT II-Patienten bewiesen, wobei bei 91% die Thrombozytenzahl nach wenigen Tagen anstieg (5). Alternativ ist Lepirudin (Refludan®, Hoechst Aventis GmbH) als direkter Thrombin-Antagonist (Hirudin) zugelassen mit ähnlich gut belegter Wirksamkeit (3). Die Wirkung von Lepirudin kann über die aPTT kontrolliert werden. Dem steht jedoch der Nachteil deutlich höherer Tages-therapiekosten gegenüber (ca. 1200 vs. 200 DM bei Orgaran® bei Vollantikoagulation).

Industriemitteilung

Die bei uns damals schon nach 2 Tagen begonnene orale Antikoagulation mit Phenprocoumon wird heutzutage bei akuter HIT II wegen der vorübergehenden prokoagulatorischen Effekte der Substanz über die Hemmung von Protein C kritisch gesehen und kann in dieser Form nicht mehr empfohlen werden (7). Man sollte im Akutstadium der Thromboembolie etwa 7-10 Tage abwarten und dann langsam einschleichend mit 3 mg/Tag Phenprocoumon (1 Tbl. Marcumar®) antikoagulieren.

Auf jeden Fall ist es wichtig, auch unter einer notwendig werdenden Fibrinolysetherapie, wie in unserem Fall, die Vollantikoagulation fortzusetzen, um die Entstehung weiterer Appositionsthromben zu vermeiden.

Der vorgestellte Fall des Patienten mit einer HIT II zeigt, daß das Krankheitsbild der HIT II vital bedrohliche Formen annehmen kann. Das rechtzeitige Erkennen durch häufige Kontrolle der Thrombozytenzahl unter Heparintherapie und im Falle einer Thrombopenie die sofortige Umstellung auf Danaparoid (oder Lepirudin) wird nach unserer Erfahrung solche fatalen Folgen nahezu immer vermeiden.

Danaparoid (oder Lepirudin) wird nach unserer Erfahrung solche fatalen Folgen nahezu immer vermeiden.

Literatur

1. *Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S et al:* Reduction of fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. *N Engl J Med* 1988; 318:1162-1173
2. *Creutzig A:* Phlebothrombose – Grundzüge der Behandlung. *Z Kardiologie* 1993; 82, Suppl 2:41-47
3. *Greinacher A, Janssens U, Berg G et al:* Lepirudin (recombinant hirudin) for parenteral anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 1999; 100:587-593
4. *King DE, Kelton JG:* Heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1984; 100:535-540
5. *Magnani HN:* Orgaran (danaparoid sodium) use in the syndrome of heparin-induced thrombocytopenia. *Platelets* 1997; 8:74-81
6. *Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J et al:* Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1993; 332:1330-1335
7. *Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A:* Heparin-induced thrombocytopenia: Towards consensus. *Thromb Haemost* 1998; 79:1-7.

Auskünfte:

Prof. Dr. med. *Heiner Langenfeld*, Medizinische Universitätsklinik, Josef-Schneider-Str. 2, D-97080 Würzburg.