

B. Weidmann
V. Gerber
U. Rinas
W. Jansen
M. Tauchert

Behandlung einer schweren Lungenembolie bei Heparin-induzierter Thrombozytopenie Typ II (HIT II) mit Alteplase und Lepirudin

Therapy of pulmonary embolism in heparin-induced thrombocytopenia type II (HIT II) by lepirudin and alteplase

Summary Up to 3% of patients receiving unfractionated heparin develop heparin-induced thrombocytopenia with sometimes severe thromboembolic complications, the treatment of which is difficult.

We report on a patient with gastric carcinoma, who received 5000 IU of unfractionated heparin s.c. tid after having gastrectomy, splenectomy, and partial pancreatectomy. From the 10th postoperative day the platelet count fell to a minimum of 65 000/ μ l on day 21. Complaining of dyspnea and tachycardia, she was diagnosed with stage III bilateral pulmonary

embolism complicating heparin-induced thrombocytopenia type II (HIT II). Treatment with lepirudin (Refludan[®]) did not result in rapid improvement. Therefore, fibrinolysis with alteplase (30 mg of Actilyse[®]) via the pulmonary catheter was instituted, which resulted in a decline of pulmonary arterial pressure to less than 20 mmHg as well as in an improvement of scintigraphy and clinical symptoms. A scintigram performed 4 weeks later showed almost complete reperfusion. The HIPA test was positive.

In conclusion, a hemodynamically compromising pulmonary embolism occurring in HIT II can be treated with alteplase as a fibrinolytic agent even after recent major abdominal surgery. In the case presented here the diagnosis might have been obscured by the preceding splenectomy.

Key words Heparin induced thrombocytopenia – lepirudin – pulmonary embolism – alteplase

Zusammenfassung Bis zu 3% der Patienten unter Therapie mit unfraktioniertem Heparin entwickeln eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie mit teils schweren thromboembolischen Komplikationen, deren Behandlung problematisch ist.

Wir berichten über eine Patientin mit Magenkarzinom, bei der nach Gastrektomie, Splenektomie und Pankreasteilresektion eine s.c. Gabe von 3×5000 IE unfraktionierten Heparins täglich erfolgte. Ab dem 10. postoperativen Tag kam es zu einem Abfall der Thrombozyten auf minimal 65 000/ μ l am 21. Tag. Nachdem die Patientin über Dyspnoe und Herzrasen klagte, wurde eine beidseitige Lungenembolie bei HIT II diagnostiziert (Schweregrad III). Unter Gabe von Lepirudin (Refludan[®]) zeigte sich zunächst keine Besserung. Deshalb erfolgte eine Lyse mit Alteplase (30 mg Actilyse[®]) über den Pulmonalkatheter, worauf der PAP auf <20 mmHg sank und sich Szintigraphie und Symptomatik besserten. Eine Szintigraphie nach 4 Wochen zeigte eine fast vollständige Reperfusion. Der HIPA-Test war positiv.

Schlussfolgerung: Eine schwere Lungenembolie bei HIT II kann auch relativ kurz postoperativ risikoarm und effektiv mit Alteplase lysiert werden. Im vorliegenden Fall wurde die Diagnosestellung womöglich durch die vorangegangene Splenektomie erschwert.

Schlüsselwörter Heparin-induzierte Thrombozytopenie – Lepirudin – Lungenembolie – Alteplase

Eingegangen: 20. August 1998
Akzeptiert: 22. Februar 1999

Dr. B. Weidmann (✉) · V. Gerber
U. Rinas · W. Jansen · M. Tauchert
Medizinische Klinik 1
Klinikum Leverkusen
Dhuennberg 60
D-51375 Leverkusen
E-mail: b.weidmann@uni-koeln.de

Einleitung

Neben Blutungen ist die Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II) die schwerwiegendste unerwünschte Wirkung der Heparintherapie. Die Häufigkeit dieser antikörpervermittelten Reaktion wird je nach Patientengut und verwendetem Heparin unterschiedlich angegeben, sie dürfte bei subcutan gegebenem unfraktioniertem Heparin etwa 3% betragen [1, 8]. Etwa 30–50% der Betroffenen entwickeln thromboembolische Komplikationen im arteriellen und/oder venösen System. Die Therapie gestaltet sich schwierig, da Kreuzreaktionen mit unfraktionierten Heparinen anderer Herkunft, mit niedermolekularen Heparinen und mit Heparinoiden auftreten können. Außerdem sind häufig postoperative Patienten mit einem erhöhten Thromboserisiko wie auch einem erhöhten Blutungsrisiko betroffen. Wir berichten über eine Patientin mit einer schweren Lungenembolie bei HIT II und deren Therapie mit Lepirudin und Alteplase.

Kasuistik

Eine 57jährige Patientin war wegen eines lokal fortgeschrittenen Magenkarzinoms operiert worden. Neben der totalen Gastrektomie waren eine Splenektomie, Omentektomie, Hemicolektomie links, eine Pankreasteilresektion und eine Rekonstruktion mittels Hunt-Lawrence-Rodino-Pouch erfolgt. Histologisch zeigte sich ein invasiv gewachsenes, wenig differenziertes siegelringzelliges Adenokarzinom der Magenschleimhaut mit Infiltration von Pankreas, Milzhilus und Colon transversum (pT4N3MX, Stadium IV). Ab dem Tag vor der Operation erfolgte die subcutane Gabe von 3 × 5000 IE unfraktionierten Heparins täglich (Calciparin®, Sanofi-Winthrop, München). Nach

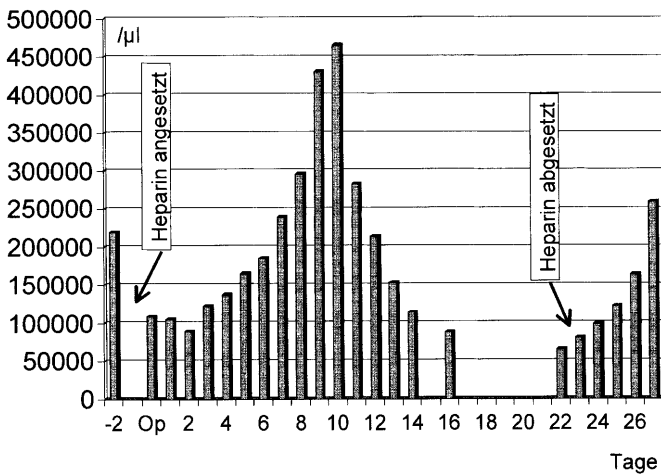


Abb. 1 Verlauf der Thrombozytenzahlen während des stationären Aufenthaltes

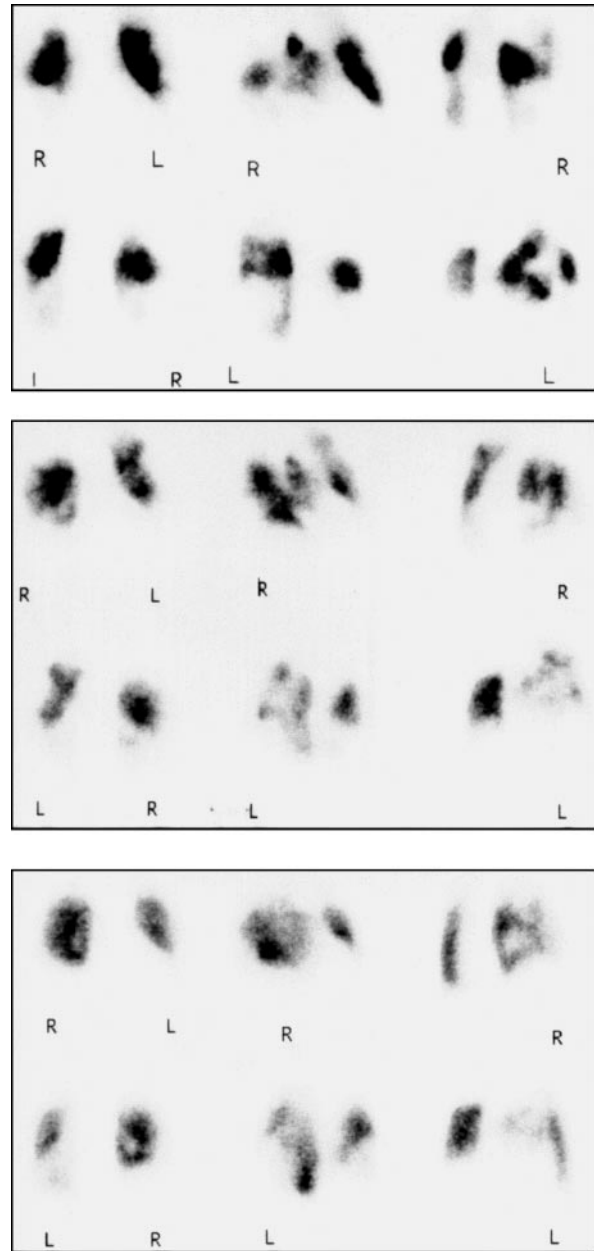
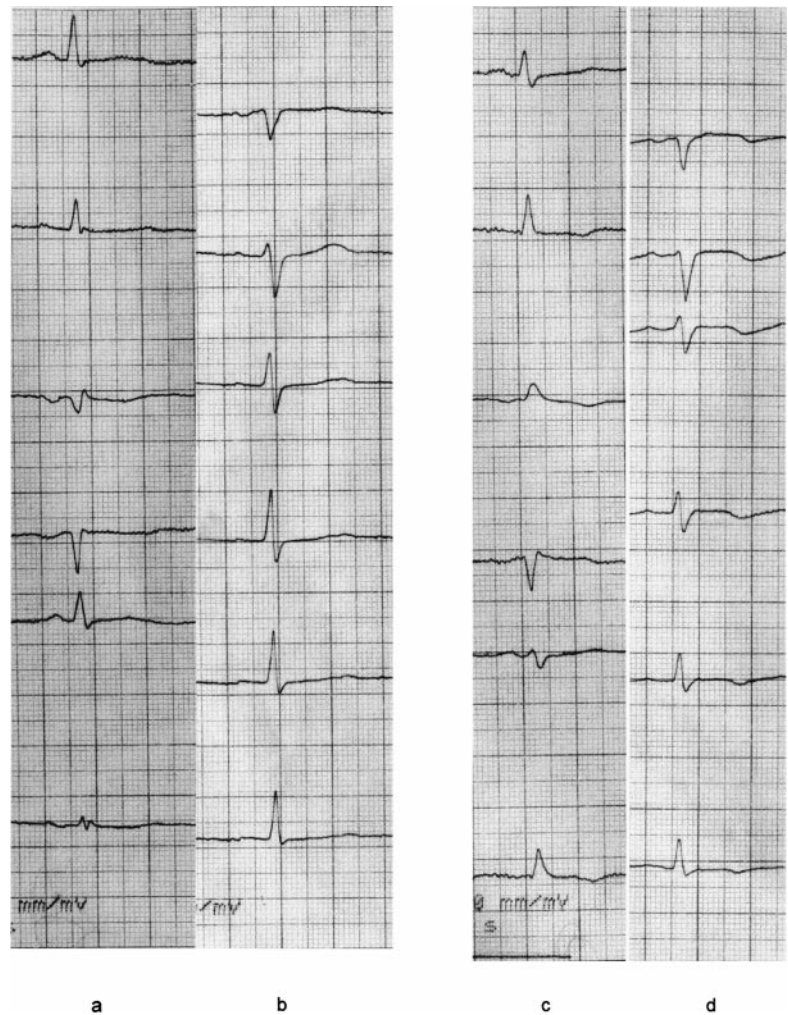


Abb. 2 Lungenperfusionsszintigramme am 21. postoperativen Tag (oben), am 2. Tag nach Lyse (Mitte) und vier Wochen später (unten)

einem initialen postoperativen Thrombozytenabfall kam es zunächst zu einem Anstieg der Thrombozyten auf maximal 466 000/µl. Ab dem 10. postoperativen Tag fielen die Thrombozyten sukzessiv bis auf 65 000/µl am 21. Tag ab (Abbildung 1).

Am 19. Tag klagte die Patientin erstmals über Dyspnoe und Herzrasen. Echokardiographisch bestanden Zeichen einer Rechtsherzbelastung (rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser 40 mm), im Röntgenbild des Thorax fanden sich Hinweise auf eine pulmonalarterielle Hyper-

Abb. 3 EKG bei Aufnahme (a und b) und am 21. Tag postoperativ (c und d), a und c I-aVF, b und d V1–6



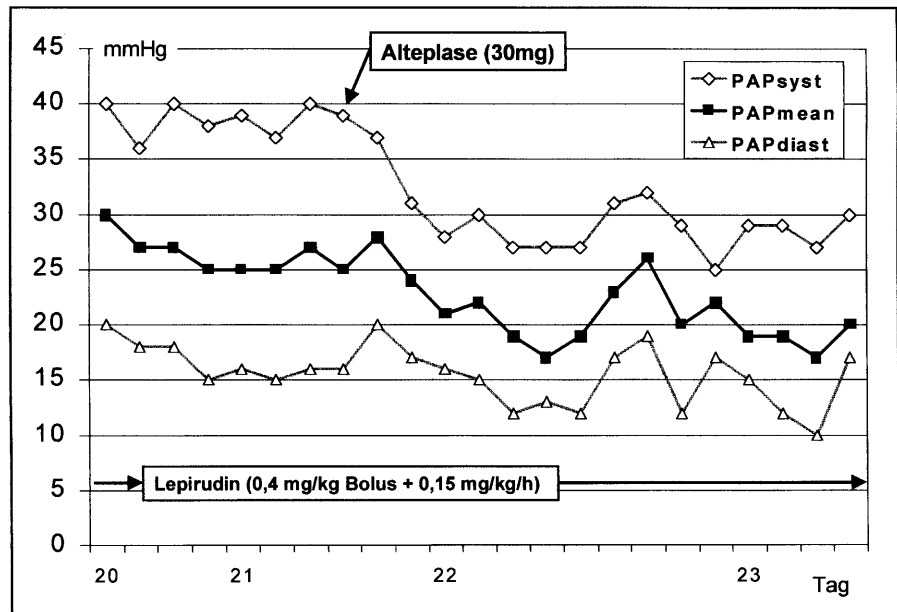
tonie. Aufgrund dieser Befunde wurde die Verdachtsdiagnose einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II mit Lungenembolie gestellt. Szintigraphisch zeigten sich multiple Lungenembolien beidseits mit Befall der Segmentarterien 1. und 2. Ordnung (Abbildung 2). Bei einem initialen PaO_2 von 65 mmHg und einem mittels Einschwemm-katheter gemessenen pulmonalarteriellen Mitteldruck (PAPm) von 30 mmHg bestand damit ein Schweregrad III nach Grosser. Die Herzfrequenz betrug 125/min, der arterielle Blutdruck 120/85 mmHg. Das EKG zeigte neben der Sinustachykardie einen Indifferenztyp sowie leichte terminale T-Negativierungen in den Ableitungen III, aVF und V_{2-6} (Abbildung 3).

Zunächst erhielt die Patientin Lepirudin (Refludan[®], Hoechst Marion Roussel, Frankfurt/Main) mit einem initialen Bolus von 0,4 mg/kg, dann als Dauerinfusion mit 0,15 mg/kg/h. Hierunter zeigte sich bis zum folgenden Tag keine klinische Besserung bei weiterhin hohem PAPm und unverändertem Szintigraphiebefund. Daraufhin erfolgte eine Lyse mit 30 mg Alteplase (Actilyse[®], Hoechst Ma-

rion Roussel, Frankfurt/Main), welche über drei Stunden über den Pulmonalkatheter infundiert wurde. Eine Stunde nach Beendigung der Infusion sank der PAPm auf 24 mmHg, später auf <20 mmHg, ab, und die Patientin besserte sich klinisch deutlich (Abbildung 4). Die maximale aPTT betrug 142 sec, der Fibrinogenspiegel lag während der gesamten Zeit im Normbereich. Auch der Szintigraphiebefund besserte sich (Abbildung 2). Ab dem 3. Tag wurde überlappend Dicoumarol (Marcumar[®], Hoffmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen) gegeben mit einer Ziel-INR von 3,0. Eine Szintigraphie nach 4 Wochen zeigte eine fast vollständige Reperfusion (Abbildung 2).

Der HIPA (Heparin-induzierte Plättchen-Aggregations)-Test war sowohl mit infraktionierten Heparinen als auch mit niedermolekularen Heparinen und mit dem niedermolekularen Heparinoid Danaparoid positiv, dagegen mit Lepirudin negativ (Prof. Dr. Greinacher, Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald). Eine vorherige Heparin-Exposition konnte nicht sicher eruiert werden.

Abb. 4 Verlauf des Pulmonalisdruckes unter Behandlung mit Lepirudin und Alteplase



Die Patientin wurde in gutem Zustand nach Hause entlassen, verstarb aber fünf Monate später an der progredienten Tumorerkrankung.

Diskussion

Bei bis zu 20% der mit Heparin behandelten Patienten kommt es innerhalb der ersten Behandlungstage zu einer leichten Thrombozytopenie, die selten Werte unter $100\,000/\mu\text{l}$ erreicht. Diese als Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ I (HIT I) bezeichnete Störung wird auf eine direkte Interaktion zwischen Heparin und Thrombozyten zurückgeführt und geht auch bei Fortsetzung der Heparin-Behandlung komplikationslos zurück. Bei der HIT Typ II hingegen handelt es sich um eine lebensbedrohliche Komplikation der Heparintherapie mit ausgeprägten Thrombozytopenien und, besonders bei verzögerter Diagnosestellung, arteriellen und venösen Thrombosen. Typisch sind das Einsetzen am 5.–10. Tag der Heparinisierung und das Absinken der Thrombozytenzahlen auf unter $100\,000/\mu\text{l}$ bzw. auf unter 50% des Ausgangswertes. Ein früherer Beginn ist bei Reexposition beschrieben worden.

Im vorliegenden Fall war eine Gastrektomie inklusive Splenektomie durchgeführt worden. Initial war es, wie bei vielen größeren Operationen, zu einem Abfall der Thrombozyten auf etwa $100\,000/\mu\text{l}$ gekommen. Ab dem 3. postoperativen Tag stiegen die Thrombozyten dann reaktiv und als Ausdruck der Milzentfernung an. Der darauf folgende Abfall erreichte erst am 21. Tag ausgeprägt niedrige Werte, so daß davon ausgegangen werden muß, daß die Diagnose HIT II durch die Splenektomie verzögert wurde. Zusätz-

lich war das Kriterium eines 50%igen Thrombozytenabfalls nicht ausreichend beachtet worden, das von Laubenthal und Sabin als diagnostisch wichtig herausgestellt wurde [8]. Dieses war bereits am 12. postoperativen Tag erreicht.

Pathophysiologisch liegt der HIT II eine Antikörperbildung (meist IgG) gegen einen Komplex aus Heparin bzw. anderen Polysacchariden und Plättchenfaktor 4 zugrunde, wobei dies offensichtlich nicht in allen Fällen zutrifft [1, 8]. Die Antigen-Antikörperreaktion führt zur Plättchenaktivierung und sekundär zur Aktivierung des übrigen Gerinnungssystems mit Verminderung von antikoagulatorischen Faktoren (z. B. AT III und Protein C). Es bilden sich plättchenreiche Thromben, besonders an Orten vorheriger Schädigung, z. B. im Bereich arteriosklerotischer Plaques oder an Insertionsstellen zentralvenöser Katheter.

Die Therapie gestaltet sich insofern schwierig, als – wie im vorliegenden Fall – eine Kreuzreaktion mit unfractionierten Heparinen verschiedener Herkunft, aber auch mit niedermolekularen Heparinen und Heparinoiden bestehen kann. Problematisch ist außerdem die Tatsache, daß das embolische Ereignis häufig zusätzliche Heparinprophylaxe provoziert, solange nicht an die Diagnose HIT gedacht wird. So erhielt auch unsere Patientin bei den ersten Zeichen von Dyspnoe 5000 IE Heparin intravenös.

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer HIT II mit thromboembolischen Komplikationen kann mit rekombinantem Hirudin (Lepirudin) behandelt werden, welches hierfür mittlerweile in Deutschland zugelassen ist. Der Wechsel zu niedermolekularen Heparinen erscheint wegen einer Kreuzreaktion bei bis zu 90% der Patienten nicht sinnvoll, ebenso tritt die Behandlung mit dem niedermolekularen Heparinoid Danaparoid (Orgaran®, Thiemann, Waltrop)

(Kreuzreaktion bei etwa 10%) in den Hintergrund, das bisher die günstigste Alternative darstellte und in Deutschland vor kurzem zugelassen wurde, aber schwierig zu steuern ist [9, 13–15]. Überlappend wird nach einigen Tagen mit einer oralen Antikoagulantientherapie begonnen.

Bei unserer Patientin war es zu einer beidseitigen Lungenembolie mit hämodynamischer Kompromittierung gekommen. Nachdem sich der Zustand innerhalb der ersten 24 Stunden nicht besserte, wurde unter Fortführung der Lepirudin-Infusion eine niedrig-dosierte Lysetherapie mit 30 mg Alteplase über 3 Stunden durchgeführt, was zu einer prompten Besserung der klinischen Symptomatik und des Pulmonaldruckes führte. Derzeit liegen noch wenige Erfahrungen über eine Lysetherapie bei HIT II und über die Kombination von Lepirudin mit einem Thrombolytikum vor. Vereinzelt wurde über eine erfolgreiche Thrombolysen bei arteriellen und venösen Thrombosen berichtet, wobei als Lytika meist Streptokinase und Urokinase verwendet wurden, andererseits wurde auch über Mißerfolge berichtet [2–7, 10–12].

Der vorliegende Fall zeigt, daß mit einer niedrig-dosierten Lyse mit Alteplase auch relativ kurz postoperativ

eine relevante Lungenembolie bei HIT II behandelt werden kann. Es erscheint wichtig, die Lysetherapie mit Besserung der klinischen und hämodynamischen Parameter zu beenden, um das Blutungsrisiko gering zu halten. Wenig Erfahrung besteht mit der Dosierung des gleichzeitig gegebenen Lepirudins. Von seiten des Herstellers wird wegen der mangelnden Erfahrung eine drastische Dosisreduktion empfohlen (Fachinformation Refludan[®], Stand 1997). Wegen der niedrigen Alteplase-Dosis haben wir auf eine Dosismodifikation verzichtet. Hierunter stieg die aPTT kurzzeitig auf maximal 142 sec unmittelbar nach Lyse an, während sie ansonsten stets im Zielbereich des 1,5- bis 2,5fachen des Normbereichs (26–40 sec) lag.

Der hier berichtete Fall einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie verdeutlicht erneut, daß der wichtigste Schlüssel zur Diagnose ist, an die Möglichkeit einer HIT zu denken und besonders bei Vorliegen einer reaktiven Thrombozytose auf den relativen Abfall zu achten. Bei bedrohlichen Thromboembolien scheint neben der Therapie mit Lepirudin eine simultane Lyse mit Alteplase zumindest in dem von uns gewählten Dosierungsbereich vertretbar.

Literatur

1. Brieger DB, Mak KH, Kottke-Marchant K, Topol EJ (1998) Heparin-induced thrombocytopenia. *J Am Coll Cardiol* 31: 1449–1459
2. Calligaro KD, Kansagra A, Dougherty MJ, Savarese RP, De Laurentis DA (1995) Thrombolysis to treat arterial thrombotic complications of heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Vasc Surg* 9: 397–400
3. Clifton GD, Smith MD (1986) Thrombolytic therapy in heparin-associated thrombocytopenia with thrombosis. *Clin Pharm* 5: 597–601
4. Cohen JI, Cooper MR, Greenberg CS (1985) Streptokinase therapy of pulmonary emboli with heparin-associated thrombocytopenia. *Arch Int Med* 145: 1725–1726
5. Delagardelle C, Harf C, Dondelinger RF, Goffette P, Beissel J, Pesch C, Welter R (1990) Traitement par thrombolysen locale d'une thrombose arterielle massive par thrombopenie induite par l'heparine. *Arch Mal Coeur Vaiss* 83: 113–115
6. Elliot LD, Lichtenberg R, Johnson SA, Lewis BE (1996) Diagnosis and management of right atrial thrombus in heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome with transesophageal echocardiography and thrombolytic therapy. *Am Heart J* 131: 1227–1229
7. Feissinger JN, Aiach M, Roncato M, Debure C, Gaux JC (1984) Critical ischemia during heparin-induced thrombocytopenia: treatment by intra-arterial streptokinase. *Thromb Res* 33: 235–238
8. Laubenthal FCA, Sabin GV (1998) Heparin-induzierte Thrombozytopenie—Pathophysiologie, Klinik, Therapie, Prophylaxe. *Intensivmed* 35: 307–315
9. Magnani HN (1993) Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): an overview of 230 patients treated with organan (ORG 10172). *Thromb Haemost* 70: 554–561
10. Mehta DP, Yoder EL, Appel J, Bergsman KL (1991) Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis: reversal with streptokinase: a case report and review of the literature. *Am J Hematol* 36: 275–279
11. Murphy KD, McCrohan G, De Marta DA, Shirodkar NB, Kwon OJ, Chopra PS (1996) The heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome: treatment with intraarterial urokinase and systemic platelet aggregation inhibitors. *Cardiovasc Intervent Radiol* 19: 123–127
12. Rusconi C, Oneglia C, Sabatini T (1997) Failure of low dosage thrombolytic therapy with streptokinase to treat heparin-induced thrombocytopenic-thrombotic syndrome. *Int J Cardiol* 62: 87–89
13. Slocum MM, Adams JG, Teel R, Spadone DP, Silver D (1996) Use of enoxaparin in patients with heparin-induced thrombocytopenia syndrome. *J Vasc Surg* 23: 839–843
14. Yun CM, Evans S, Chong BH (1996) Cross-reactivity study of low molecular weight heparins and heparinoid in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 81: 525–532
15. Wilde MI, Markham A (1997) Danaparoid. A review of its pharmacology and clinical use in the management of heparin-induced thrombocytopenia. *Drugs* 54: 903–924