



TITLE NOT FOUND

ARTIKKEL

NR. 6/96-15
Aktuelt problem
Heparin som årsak til alvorlig trombose
Trombose
Legemidler
Komplikasjon
Ulrich Abildgaard
Medisinsk avdeling
Aker sykehus
Oslo
Hans Olav Myhre
Kirurgisk avdeling
Regionsykehuset i Trondheim
Trondheim
Abildgaard U, Myhre HO.
Heparin may cause serious thrombosis
Tidsskr Nor Lgeforen 1996; 116: 757-761
Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis occurs in one out of about 2,000 patients on heparin treatment for five days. The new thrombosis is often arterial and may carry a grave prognosis. If thrombocytopenia develops during heparin treatment, heparin must be discontinued immediately. Alternative antithrombotic medication should be considered. Orgaran is probably the best alternative. Vascular surgery can be considered. In order to reduce the risk of experiencing this serious complication, oral anticoagulation should be initiated rapidly after heparin therapy is started. Compared with standard heparin, low molecular weight heparin probably involves less risk of the patient developing thrombocytopenia and thrombosis.
Heparinindusert trombotypeni med trombose forekommer hos en av ca. 2 000 pasienter som behandles med heparin i fem døgner. De nye tromboser er ofte arterielle, og prognosen er alvorlig. Ved utvikling av trombotypeni under heparinbehandling skal heparin straks seponeres. Alternativ behandling må overveies. Det heparinliknende middel Orgaran har vist god effekt i majoriteten av tilfellene. Karkirurgi kan være aktuelt. For å redusere risikoen for denne alvorlige komplikasjon bør oral antikoagulasjonsbehandling innledes kort etter start av heparinbehandling. Bruk av lavmolekylært heparin gir sannsynligvis mindre risiko enn vanlig heparin for denne komplikasjon.
Heparin er hovedmidlet i behandling av akutt trombose. Det er derfor overraskende at heparinbehandling i sjeldne tilfeller kan føre til en ny, ofte alvorlig trombose. Som regel vil utvikling av trombotypeni være karakteristisk. Heparinindusert trombotypeni med trombose ser ut til å forekomme hos en av ca. 2 000 pasienter som behandles med heparin i minst fem døgner (1). Heparinindusert trombose er også diagnostisert i Norge, men er ikke tidligere omtalt i Tidsskriftet. I de senere år har man fått klarere forståelse av patogenesen, og ikke minst av hvilke tiltak som er aktuelle for å unngå de mest alvorlige konsekvenser av denne tilstand.
Heparin, trombotypeni og trombose
Etter innledning av heparinbehandling faller ofte trombotytallet noe, som beskrevet av Eika og medarbeidere (2). Heparin bevirker nemlig at trombotytene klumper seg. Dette fører ikke til trombose, og ikke heller ikke faren for blodning med mindre det foreligger trombotypeni før start av behandling. Som regel vil trombotytallet normaliseres spontant. Den klinisk betydningsfulle trombotypeni oppstår etter minst fem døgners behandling med heparin. Den er oftest knyttet til dannelse av antistoffer mot komplekset mellom heparin og platefaktor 4 (3). I nærvær av heparin vil dette antistoffet føre til både en aggregering og en aktivering av trombotytter (3). Aggregeringen fører til at antallet av sirkulerende trombotytter reduseres. Antistoffet reagerer også med epitoper på overflatene av blodrenes endotelceller. Aktiverte

trombocytter og trombocyttaggregater vil ikke kunne bindes til endotel, og det oppstår trombose. Trombocytallet faller progressivt til verdier under 100 9233 109/l. Ved lave verdier er det sett blødninger som kan være alvorlige. Dersom man ikke straks seponerer heparin, vil det kunne oppstå nye tromboser hos omtrent 40 % av disse pasienter. Trombosene er i ca halvparten av tilfellene arterielle. Trombene er platerike, av hvitlig utseende, og tilstanden betegnes på engelsk som »white clot syndrome« (4). Trombose synes å være en klinisk mer alvorlig komplikasjon enn blødning ved heparinindusert trombocytopeni (1, 3).

44 Klinisk bilde

En oversikt viste at av 217 pasienter som utviklet heparinindusert trombocytopeni, fikk 88 en ny tromboembolisk tilstand under pågående heparinbehandling. 25 pasienter utviklet både arterielle og venøse tromboser, 16 pasienter bare arterielle og 47 pasienter venøs tromboembolisme (1). Dersom heparinbehandling ikke avbrytes, må man regne med en mortalitet på 20 ½ 40 % (1). De nye trombosene førte til at minst tre pasienter døde. En pasient døde av blødning. I enkelte tilfeller kan det være vanskelig å avgjøre hvilken rolle trombosene eller grunn sykdommen har spilt for det fatale forløp. Andre publikasjoner viser at hjerteinfarkt, iskemisk hjerneslag og lungeemboli hyppigst fører til fatalt forløp (4 ½ 6). Lungeemboli under heparinbehandling vil som regel skyldes behandlingssvikt. I denne situasjon vil en eventuell sammenheng med heparin ikke så lett oppfattes. Den arterielle trombose vil nok lettere gi mistanke. Det er imidlertid sammenhengen med trombocytopeni som skal gi klinikerne mistanke. En sykehistorie som ble rapportert til Norsk Pasientskadeerstatning, belyser at diagnosen ikke alltid er lett å stille.

6 En 70 år gammel kvinne ble innlagt i en medisinsk avdeling med symptomer på dyp venøs trombose i venstre bein. Venografi bekreftet diagnosen, og hun fikk heparin som intravenøs infusjon etter vanlige retningslinjer. Av forskjellige grunner ble oral antikoagulasjonsbehandling foreløpig ikke startet. Etter seks dager oppstod det symptomer på arteriell insuffisiens i beinet, og symptomene forverret seg raskt. Ni dager etter behandlingsstart ble det operativt fjernet hvitlige trombemasser fra venstre lårarterie. Noen dager senere ble det nødvendig å utføre låramputasjon. På dette tidspunkt hadde pasienten også utviklet arteriell insuffisiens på høyre legg. 13 dager etter start av heparinbehandling ble det utført trombektomi på høyre lår. På høyre bein ble sirkulasjonen så normalisert. Det ble ikke startet oral antikoagulasjonsbehandling og heparinbehandlingen ble avsluttet. Trombocytallet var ved start av behandling 415 9233 109/l, etter fem dager 94 9233 109/l og falt til laveste verdi 64 9233 109/l etter sju dagers forløp. Etter seponering av heparin steg trombocytallet til 330 9233 109/l. Sammenhengen mellom trombocytopeni og de arterielle tromboser ble imidlertid ikke erkjent før pasienten hadde kontaktet Norsk Pasientskadeerstatning.

42 Diagnose

Det er fallende trombocytall som skal gi klinikerne mistanke, spesielt når tallet er under 100 9233 109/l. To laboratorieprøver kan bekrefte diagnosen. Den ene består i å undersøke om normale trombocytter aggregeres ved tilsetning av heparin og platefattig plasma fra pasienten. Normale blodplater skal ikke aggregeres av heparin alene, heller ikke heparinfritt plasma fra pasienten (1). Den andre prøven påviser antistoff mot komplekset heparin-platefaktor 4 (3). Prøvene er derfor ikke aktuelle i den akutte fase, men kan utføres på nedfrosne prøver for senere bekreftelse av diagnosen. Dersom det foreligger et dokumentert fall i trombocytallet og et karakteristisk klinisk bilde, må diagnosen imidlertid ansees opplagt.

44 Relasjon til dose og type heparin

Det er rapportert flere hundre tilfeller som oppstod under behandling med intravenøs infusjon av heparin i 5 ½ 14 dager. Frekvensen av heparinindusert trombocytopeni med trombose i denne situasjon er anslått til ca. 1 : 2 000 (1). Det er ikke vist sikker forskjell i frekvens ved bruk av heparin fra bovin lunge eller fra svinemucosa. Tilstanden er rapportert en rekke ganger i forbindelse med kardiovaskulær kirurgi. Reokklusjon av en arteriell rekonstruksjon kan være typisk. Noen få tilfeller er rapportert etter tromboseprofylakse med lavdose heparin. I betraktning av det meget store antall pasienter som har fått heparinprofylakse, må risikoen her ansees som meget liten. Heparinindusert trombocytopeni med trombose er også rapportert etter behandling med lavmolekylært heparin, men risikoen ser ut til å være mindre enn etter behandling med vanlig heparin. Dette kan henge sammen med at lavmolekylært heparin i mindre grad

reagerer med platefaktor 4. Det er uklart om subkutan administrasjon i seg selv reduserer risikoen for denne komplikasjon. Det er logisk å anta at heparinindusert trombocytopeni kan oppstå raskere ved gjentatt heparinbehandling, men dette er bare rapportert i få tilfeller. Dette kan kanskje henge sammen med at platefaktor 4 er et antistoff mot heparinplatefaktor 4 ser ut til å bli negativ allerede 2-3 måneder etter eksposisjon. Tiltak for å redusere risikoen for trombocytopeni og trombose

Man bør innlede oral antikoagulasjonsbehandling kort etter starten av heparinbehandling slik at heparinfasen ikke varer utover 5-7 dager. Det er sannsynlig at lavmolekylært heparin reduserer risikoen for denne komplikasjon. Telling av trombocytter skal foretas før behandlingsstart og minst hver 180.270.350 tredje dag under heparinbehandling. Eventuell utvikling av trombocytopeni må fanges opp.

Tiltak ved trombocytopeni ved heparinbehandling

Heparin skal umiddelbart seponeres, i hvert fall hvis trombocytallet er under 100 9233 109/l. Det må rekvireres umiddelbar kontrolltelling. Trombocytallet må deretter følges minst en gang daglig. Dersom det er begynnende effekt av warfarin (dvs. trombotest under ca. 30 %), vil det som regel være tilstrekkelig å intensivere warfarinbehandling. Dette er ikke aktuelt hvis det er tegn til alvorlig blødning. Dersom warfarin ikke er effektivt på dette tidspunkt, eller det foreligger alvorlig tromboembolisme (eksempelvis bekkenvenetrombose eller strekk lungeemboli) må man overveie å supplere warfarinbehandlingen til denne er blitt effektiv. Andre antitrombotiske medikamenter som kan være aktuelle, beskrives i følgende avsnitt.

Tiltak ved trombocytopeni og ny trombose

Denne vanskelige situasjon bør indremedisiner og karkirurg raskt rådføres om det videre opplegg. Trombektomi vil ofte være aktuelt ved perifere arterielle trombotiser. Dersom warfarin ikke er effektivt, må heparin erstattes av et annet antitrombotisk middel. Det middel som i dag bør være førstevalg, er Orgaran, som under betegnelsen Org 10172 har vært anvendt med hell ved en lang rekke tilfeller av heparinindusert trombocytopeni, med og uten trombose (1, 7). Orgaran inneholder heparansulfat og dermatansulfat som har heparinliknende antikoagulant effekt. Under behandling med Orgaran, ca. 250 IE/time er videreutvikling av trombocytopeni og eventuell trombose stoppet opp i ca. 90 % av tilfellene (1). Orgaran er foreløpig ikke registrert i Norge, men kan fås på reseptfritak. Norsk Medisinaldepot har et mindre lager av midlet med tanke på denne situasjon. En del andre alternativer til heparin har vært anvendt, men disse er ikke å foretrekke:

Overgang til lavmolekylært heparin beskytter kun mot videre utvikling av komplikasjon i ca. halvparten av tilfellene og bør ikke forsøkes.

Streptokinase kan være et alternativ, men man må regne med større risiko for blødning på grunn av trombocytopenien.

Acetylsalisylsyre 3,10-1,5 g kan redusere arteriell, men ikke venøs trombose.

Hirudin er et annet antikoagulant middel som vil kunne være aktuelt ved denne komplikasjon. Det inaktiverer trombin og har vist god antitrombotisk effekt blant annet ved dyp venøs trombose. Hirudin er heller ikke registrert i Norge og dosering er ikke helt klarlagt. Det er imidlertid logisk å vurdere dette midlet ved denne komplikasjonen, og man kan forvente at det vil bli prøvd.

Dekstran har svak antitrombotisk effekt, men kan være et adjuvans ved karkirurgisk inngrep.

Konklusjon

Heparinindusert trombocytopeni med trombose er en meget alvorlig komplikasjon. Komplikasjonen er så vidt sjelden at man ikke skal avstå fra å starte heparinbehandling når denne er indisert. Utvikling av trombocytopeni etter heparinbehandling i flere dager varsler at denne trombose kan være under utvikling og at det er blodningsfare. Heparinbehandlingen må straks avbrytes. Alternativ antitrombotisk behandling må overveies, særlig hvis det har oppstått ny trombose. Internasjonalt har man god erfaring med det heparinliknende middel Orgaran som har vist god effekt i ca. 90 % av tilfellene. Mange av de nye trombotiser er arterielle, og karkirurgi kan være aktuelt.

Litteratur

1. Magnani HN. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): an overview of 230 patients treated with Orgaran (Org 10172). *Thromb Haemost* 1993; 70: 554-61.

2. Eika C, Godal HC, Laake K, Hamborg T. Low incidence of thrombocytopenia during treatment with hog mucosa and beef lung heparin. *Scand J Haematol* 1980; 25: 19-24.

3. Amiral J, Bridy F, Dreyfus M, Visaac AM, Freyssinaud E, Wolf M et al. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target

for antibodies generated in heparin-associated thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1992; 68: 95-104. Towne JB, Bernhard VM, Hussey C, Garancis JC. White clot syndrome. Peripheral vascular complications of heparin therapy. *Arch Drug* 1979; 114: 372-375. Sobel M. Heparin-induced thrombocytopenia. *Perspect Vasc Surg* 1992; 5: 1-27. Becker PA, Miller VT. Heparin-induced thrombocytopenia. *Stroke* 1989; 20: 1449-1459. Chong BH, Ismail F, Cade J, Gallus AS, Gordon S, Chesterman CN. Heparin-induced thrombocytopenia: studies with a new low molecular weight heparinoid Org 10172. *Blood* 1989; 73: 1592-1598.

Publisert: 17. oktober 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI:

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no