

Zur Diagnostik der Heparin-induzierten Thrombozytopenie

Folge 8 der Reihe „Aus der Arbeit der Gutachterkommission für ärztliche Behandlungsfehler bei der Ärztekammer Nordrhein“

von Herbert Weltrich und Herwarth Lent*

Bei verletzungs- oder operationsbedingter Ruhigstellung der Beine ist bis zur vollständigen Mobilisierung des Patienten in aller Regel eine Thromboseprophylaxe beispielsweise mit Heparin indiziert. Der erwiesene Nutzen dieser Therapie überwiegt nach Ausschluss etwaiger Gegenanzeigen die möglichen schädlichen Nebenwirkungen des Heparins bei weitem. Von besonderer Bedeutung kann hier – neben Blutungen wegen der Herabsetzung der Blutgerinnungsfähigkeit – der Abfall der Thrombozytenzahl im Blut sein. Da Heparin der hierfür auslösende Faktor ist, spricht man von der Heparin-induzierten (auch -assozierten) Thrombozytopenie (HIT), wobei zwei unterschiedliche Verlaufsformen auftreten können:

HIT-I

Hier zeigt sich der Thrombozyten-Abfall in den ersten Stunden bis Tagen nach Therapiebeginn, wobei die Thrombozyten selten unter 100 G/l abfallen (normal: 140 bis 440 G/l) und sich innerhalb weniger Tage wieder erholen, und zwar auch bei Fortsetzung der Heparin-Prophylaxe. Da bei der HIT-I keine Komplikationen auftreten, bedarf sie keiner spezifischen Therapie. Die Inzidenz mit erhöhter Aggregation aktivierter Thrombozyten und nachfolgendem geringen Abfall ih-

rer Zahl wird in der Literatur mit bis zu 10 % angegeben.⁽¹⁾

HIT-II

Demgegenüber entwickeln sich bei der HIT-II schwerwiegende arterielle und venöse Gefäßverschlüsse durch Thrombozyten-Aggregate, das heißt Thrombosen mit der Gefahr des Verlustes von Extremitäten oder des Versagens verschiedener Organe. Die Inzidenz der HIT-II wird bei Gabe von Heparin mit 0,5 bis 5 % angegeben. Wegweisend ist der starke Abfall der Thrombozyten auf meist unter 100 G/l und oft bis unter 50 G/l fünf bis vierzehn Tage nach Beginn der Therapie. Die Thrombozyten können auf weniger als 50 % des Ausgangswertes abfallen, so dass dessen Bestimmung vor Beginn der Heparin-Therapie erforderlich ist.

Regelmäßige Kontrolle der Thrombozyten

Nach Beginn der Heparin-Therapie gilt nach der Literatur die Bestimmung der Thrombozyten zwischen dem dritten und fünften Tag und dann zweimal pro Woche während der ersten drei Wochen als Standard, um deren etwaigen Abfall so früh wie möglich erfassen zu können. Im Falle einer Re-Exposition mit Heparin sollen die Thrombozyten vom ersten Tag an bestimmt

werden. Der klinische Verlauf der möglicherweise schwerwiegenden Komplikationen hängt von der rechtzeitigen Diagnose und Umstellung der Therapie ab.

Der Sachverhalt

Die Gutachterkommission hatte vor einiger Zeit einen Sachverhalt zu beurteilen, der sich aufgrund der Krankenunterlagen der beschuldigten orthopädischen Klinik und der nachbehandelnden Kliniken folgendermaßen darstellte:

Die 44-jährige Patientin wurde am 2. April in der beschuldigten Klinik operiert. Die fachgerecht durchgeführte Laminektomie in Höhe L5 mit kompletter Dekompression der abgehenden Nervenwurzeln und dorsaler Stabilisierung durch postero-laterale Fusion der Lendenwirbelkörper verlief ohne Komplikationen.

Wegen des postoperativen Thromboserisikos, gesteigert durch Adipositas (Gewicht 98 kg, Körpergröße 171 cm), wurde eine Thromboseprophylaxe mit 12500 E Heparin begonnen und ab dem zweiten postoperativen Tag mit 3 x 7500 E täglich fortgeführt, bei einem normalen praeoperativen Blutgerinnungsstatus. Am 27. März betrug die Thrombozyten 303 G/l, am 2. April = 214 G/l, am 3. April = 223 G/l.

Bei zunächst unauffälligem postoperativen Verlauf klagte die Pati-

* Herbert Weltrich ist Präsident des Oberlandesgerichts Köln a. D. und war von 1984 bis 1999 Vorsitzender der Gutachterkommission für ärztliche Behandlungsfehler bei der Ärztekammer Nordrhein; Dr. med. Herwarth Lent war von 1975 bis 1999 Mitglied der Gutachterkommission für das Gebiet Innere Medizin, seit 1983 war er Stellvertretendes Geschäftsführendes Kommissionsmitglied.

⁽¹⁾ A. Greinacher: Heparin-induzierte Thrombozytopenien, Internist 37 (1996) S. 1172-1178

entin ab 10. April über Rücken-, Kopf- und Beinschmerzen, am 12. April über ein Ziehen im linken Bein dorsal bis zur Wade, am 13. April vor allem auch beim Aufstehen aus dem Sitzen, am 14. April beim Gehen. Ab 16. April traten „ein schlappes Gefühl“, Schwindel und Atemnot auf. Das Blutbild ergab am 15. April eine Anämie (Erythrozytenzahl = 2,79 Mill/mm³, Hämoglobin = 8,2 g/dl, Hämatokrit = 24,6 vol %) und eine Thrombozytopenie von 38 G/l.

Die am 19. April wiederholte Kontrolle zeigte 3,38 Mill/mm³ Erythrozyten, ein Hämoglobin von 10,1 g/dl und 62 G/l Thrombozyten.

Dringender Verdacht auf HIT-II

Noch am 19. April (Freitag) wurde ein internistischer Konsiliarius mit der Frage „Embolisches Geschehen“ hinzugezogen. Bei dieser Gelegenheit klagte die Patientin über seit drei bis vier Tagen bestehende Belastungsatemnot und Schwindel besonders beim Aufstehen. Ergebnis der Untersuchung: „Embolie eher unwahrscheinlich“, aber „Verdacht auf Heparin-assoziierte Thrombozytopenie“. Empfehlung: Weitere Kontrolle der Thrombozytenzahl, Röntgenuntersuchung des Thorax, EKG, bei Zunahme der Beschwerden und unauffälligem Lungenbefund Lungen-Szintigraphie ratsam.

Röntgenologisch zeigte sich gegenüber den unauffälligen Vorbefunden vom 20. März in Projektion auf das rechte Mittelgeschoss eine unscharfe Verschattung. Das EKG (22. April, Montag) ließ gegenüber dem Ausgangs-EKG Veränderungen erkennen, die einer akut vermehrten Rechtsherzbelastung, wie zum Beispiel im Rahmen einer Lungenembolie, entsprechen konnten. Bei fortbestehenden Atembeschwerden ergab die Lungenperfusionsszintigraphie am 22. April Ausfälle im rechten Lungenoberlappen als Ausdruck multipler Lungenembolien.

Der am 22. April erneut zugezogene Internist äußerte aufgrund der fortbestehenden Befunde wiederum den Verdacht auf eine HIT-II und riet nach der Phlebographie der

Beine, die links eine tiefe Beinvenenthrombose aufzeigte, zur Verlegung in die Medizinische Klinik. Das Blutbild ergab nun 37 G/l Thrombozyten bei bisher fortgesetzter Thromboseprophylaxe mit 3 x 7500 E Heparin täglich, Quickwert 54,3 %, PTT 55,8 sek., Erythrozyten 4,05 Mill/mm³. Die Verlegung am Abend des 22. April erfolgte mit der Empfehlung, „die Heparinisierung effektiv fortzusetzen“.

In der Medizinischen Klinik wurde noch am späten Abend für den nächsten Morgen eine operative Thrombektomie mit Anlage einer AV-Fistel popliteal geplant und wegen des Verdachts einer HIT-II die Therapie sofort von Heparin auf Orgaran® umgestellt sowie dessen Effektivität durch nachfolgende Kontrollen der Thrombozyten geprüft.

Dramatische Entwicklung

In der folgenden Nacht gegen 2.30 Uhr wurde die Patientin in nicht ansprechbarem Zustand getroffen. Der sogleich hinzugezogene neurologische Konsiliarius fand eine schlafende, nicht adäquat erweckbare Patientin mit Blickparese nach rechts, schlaffer und hochgradiger Halbseitenparese rechts mit dem Verdacht auf einen Insult der linken Hemisphäre. Das craniale Computertomogramm zeigte – noch – keine fokalen Hyper- oder Hypodensitäten im Sinne von Blutungen oder Infarkten.

Echokardiographie und Blutbild bestätigten zusammen mit dem klinischen Verlauf eine HIT-II mit Phlebothrombose im linken Bein und multiplen Lungenembolien. Wegen sonographischer Hinweise auf einen Verschluss der linken Arteria carotis communis kam als Ursache des ischämischen Hirninfarktes eine lokale intra-arterielle Thrombosierung im Rahmen der HIT-II in Betracht. Aufgrund dieser Befunde wurde von einem gefäßchirurgischen Eingriff abgesehen.

Unter intensivmedizinischen Maßnahmen trat eine langsame

Besserung der neurologischen Symptomatik ein. Die linke Arteria carotis interna war am 3. Mai wieder eröffnet mit einer 30- bis 40 %-igen Reststenose ohne hämodynamische Relevanz, die linke Arteria carotis externa war frei durchgängig. Die cranialen Computertomogramme zeigten schließlich am 29. April einen ausgedehnten Infarkt der linken Hemisphäre. Die Patientin wurde am 3. Mai zur weiterführenden Rehabilitation in eine entsprechende Klinik verlegt.

Das zuständige Versorgungsamt stellte unter dem 29. Januar des folgenden Jahres aufgrund der „Hemiparese, Aphasie nach Schlaganfall, Spinalkanalstenose mit Zustand nach Dekompressionsoperation, Beinvenenthrombose links und multiplen Lungenembolien“ einen Grad der Behinderung von 100 % fest.

Gutachtliche Beurteilung

Nach der ausgedehnten Operation im Bereich der Lendenwirbelsäule mit nachfolgender Immobilisation war eine Thromboseprophylaxe indiziert, zumal die Thrombosegefahr wegen der Adipositas der Patientin erhöht war. Insoweit bestand kein Anlass, die mit Heparin eingeleitete Therapie zu beanstanden.

Da nach Beginn dieser Behandlung eine regelmäßige Bestimmung auch der Thrombozyten erforderlich ist, war zunächst deren mangelhafte Kontrolle als fehlerhaft zu beurteilen. Diese hätte am 5. oder 6. April einsetzen müssen. Bereits am 10. April und an den folgenden Tagen klagte die Patientin über Beschwerden, die auf eine Phlebothrombose (Schmerzen im linken Bein) und Thromboembolie (Atemnot) verdächtig waren. Bildgebende Untersuchungen hätten wahrscheinlich schon zu diesem Zeitpunkt Hinweise auf eine Phlebothrombose und Perfusionsstörungen der Lungen ergeben.

Die erst am 15. April erfolgte Kontrolle der Thrombozyten ergab mit 38 G/l – gegenüber dem Ausgangsbefund von 214 G/l – einen

alarmierenden Wert, zumal Zwischenkontrollen fehlten und somit unbekannt war, seit wann die Thrombozytopenie vorlag. Da an diesem Tage differenzial-diagnostisch andere Ursachen einer Thrombozytopenie (z.B. Verbrauchskoagulopathie, Sepsis, andere Medikamente) nicht erkennbar waren, bedurfte es am 15. April nunmehr dringend der weiterführenden Diagnostik. Insbesondere wäre der HIPA-Test, das heißt der Heparin-induzierte Plättchen-Aktivierungs-Test, angezeigt gewesen, um als Ursache der Thrombozytopenie die erhöhte Heparin-induzierte Aggregation der Thrombozyten erkennen zu können.

Dies hätte zu der Konsequenz geführt, die Heparinbehandlung sofort zu beenden, um weitere gefahrträchtige Thromboembolien so weit wie möglich abzuwenden. Bei weiter indizierter Thromboseprophylaxe hätte man auf das Heparinoid Orgaran® oder auf rekombinantes Hirudin umstellen müssen. Stattdessen wurde die Heparintherapie fortgeführt, und zwar noch nach dem vom internistischen Konsiliariums am 19. April ausdrücklich geäußerten Verdacht auf eine HIT-II-Erkrankung. Auch seine Empfehlungen wurden nicht ausreichend beachtet: Weitere Kontrollen der Thrombozyten fanden erst am 22. April statt, eine Röntgenaufnahme des Thorax am 20. April und ein EKG am 22. April, das eine vermehrte Rechtsherzbelastung erkennen ließ, ebenfalls als Hinweis auf Lungenembolien.

Fehlerhaft war weiter, dass auch nach dem erneut konsiliarisch geäußerten Verdacht auf eine HIT-II eine entsprechende Diagnostik, insbesondere aber der unverzügliche Abbruch der Heparinbehandlung unterlassen, vielmehr noch bei der Verlegung empfohlen wurde, die Heparinisierung effektiv fortzusetzen.

Der in der Nacht zum 23. April aufgetretene Hirninfarkt links ist im Rahmen der HIT-II hier am ehesten auf akute arterielle und venöse Gefäßverschlüsse durch Thrombozytenthromben zurückzuführen.

Zusammenfassend wurde gutachtlich beanstandet: Die mangelhafte Kontrolle der Thrombozyten, so dass die erhebliche Thrombozytopenie erst am 15. April festgestellt wurde. Zu diesem Zeitpunkt begründeten auch schon Beschwerden den Verdacht auf eine mögliche Beinvenenthrombose und/oder auf Lungenembolien als Folge einer HIT-II mit intravasalen Gefäßverschlüssen. Weiter wurde als fehlerhaft festgestellt, die weiterführende Diagnostik nicht schon am 15. April

veranlasst und damit die Therapie mit Heparin nicht sogleich beendet zu haben. Diese Maßnahmen wurden trotz ausdrücklicher Hinweise auf eine HIT-II auch noch am 19. und 22. April unterlassen. Die festgestellten vorwerfbaren Behandlungsfehler haben zu den eingetretenen Komplikationen entscheidend beigetragen. Das gilt auch für den nachfolgenden irreversiblen ischämischen Hirninfarkt mit Halbsseitenlähmung rechts und Aphasie.

**Institut für Qualität im Gesundheitswesen Nordrhein
Ärztchammer Nordrhein Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein**

Fortbildungsveranstaltung

in Zusammenarbeit mit der

Gutachterkommission für ärztliche Behandlungsfehler bei der Ärztkammer Nordrhein
und der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung

„Qualität und Sicherheit in der Mammadiagnostik“

Datum: Mittwoch, 26. September 2001
 15.00 Uhr – 19.00 Uhr

Ort: Hörsaal der Frauenklinik; Universität Köln,
 Kerperer Straße 34, 50931 Köln

Begrüßung: Prof. Dr. med. Jörg-Dietrich Hoppe, Düren
 Präsident der Ärztkammer Nordrhein
Einführung: Dr. med. Klaus Uwe Josten, Bonn,
 Vorsitzender des Gemeinsamen Ausschusses des IQN
Moderation: Dr. med. Peter Potthoff,
 Stellv. Vorsitzender der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein

**Stand des Modellprojektes der KVNo,
epidemiologische Aspekte des Mamma-
Carcinoms:**

Dr. med. Peter Potthoff

Kurze Analyse von Behandlungsfehlern:

PD Dr. med. Vera John-Mikolajewski,
Essen

**Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie
des Mamma-CA:**

Prof. Dr. med. Ulrike Nitz, Düsseldorf

Wertigkeit der diagnostischen Verfahren:

Prof. Dr. med. Bernhard Liedtke,
Bergisch Gladbach und
Dr. med. habil. Gudrun Lasek,
Bergisch Gladbach

Probleme der pathologischen Begutachtung:

Dr. med. Carl-Alexander Hartmann,
Bergisch Gladbach

**operative Behandlung –
qualitätssichernde Maßnahmen:**

Prof. Dr. med. Peter Mallmann, Köln

Diskussion

Schlusswort:

Dr. med. Peter Potthoff

Hinweis:

Anmeldung nicht erforderlich

Sonstiges:

AiP-anerkannt

Zertifiziert:

5 Punkte

Rückfragen unter:

Institut für Qualität im
Gesundheitswesen Nordrhein (IQN)
Geschäftsführerin:
Frau Dr. med. M. Levartz
Tersteegenstraße 31, 40474 Düsseldorf
Tel.: (49) 0211 /43 02-557
FAX: (49) 0211 /43 02-558
E-Mail: IQN@aekno.de