

TITLE NOT FOUND

ARTIKKEL

P5;1Nr. 6/96-15ÅAktuelt problemÅ1264/95ÅP1;3Heparin som }rsak til alvorligtrombose;1z1Trombose21Legemidler21Komplikasjon2zP19Ulrich AbildgaardÅ3Medisinsk avdelingÅAker sykehusÅ0514 OsloÅ55HansOlav MyhreÅ3Kirurgisk avdelingÅRegionsykehuset i TrondheimÅ7000 TrondheimÅT3Abildgaard U, Myhre HO.Å4259,5p10Heparinmay cause serious thrombosisÅ448,5p85Tidsskr Nor L{geforen 1996; 116: 757½8Å6THeparin-induced thrombocytopenia withthrombosis occurs in one out of about 2,000 patients on heparin treatment for five days. The new thrombosis is oftenarterial and may carry a grave prognosis. If thrombocytopenia develops during heparin treatment, heparin must be discontinued immediately. Alternative antithrombotic medication should be considered. Organ is probably the bestalternative. Vascular surgery can be considered. ÅIn order to reduce the risk of experiencing this seriouscomplication, oral anticoagulation should be initiated rapidly after heparin therapy is started. Compared with standardheparin, low molecular weight heparin probably involves less risk of the patient developing thrombocytopenia andthrombosis.ÅTP12;1Heparinindusert trombocytopeni med trombose forekommer hos en av ca. 2000 pasienter som behandlesmed heparin i fem d|gn. De nye tromboser er ofte arterielle, og prognosen er alvorlig. Ved utvikling av trombocytopeniunder heparinbehandling skal heparin straks seponeres. Alternativ behandling m} overveies. Det heparinliknende middelOrgan har vist god effekt i majoriteten av tilfellene. Karkirurgi kan v{re aktuelt. ÅFor } redusere risikoen for denne alvorlige komplikasjon b|r oral antikoagulasjonsbehandling innledes kort etter start av heparinbehandling. Brukav lavmolekyl{rt heparin gir sannsynligvis mindre risiko enn vanlig heparin for denne komplikasjon.ÅTHeparin er hovedmidlet i behandling av akutt trombose. Det er derfor overraskende at heparinbehandling i sjeldne tilfeller kanf|re til en ny, ofte alvorlig trombose. Som regel vil utvikling av trombocytopeni v{re karakteristisk. Heparininduserttrombocytopeni med trombose ser ut til } forekomme hos en av ca. 2000 pasienter som behandles med heparin i minstfem d|gn (1). Heparinindusert trombose er ogs} diagnostisert i Norge, men er ikke tidligere omtalt i Tidsskriftet. Ide senere }r har man f}tt klarere forst}else av patogenesen, og ikke minst av hvilke tiltak som er aktuelle for } unng}de mest alvorlige konsekvenser av denne tilstand. üP44Heparin, trombocytopeniÅog tromboseTEtter innledning avheparinbehandling faller ofte trombocyttallet noe, som beskrevet av Eika og medarbeidere (2). Heparin bevirker nemligat trombocyttene klumper seg. Dette f|rer ikke til trombose, og |ker heller ikke faren for bl|dning med

mindre detforel} trombocytopeni flr start av behandling. Som regel vil trombocytaltallet normaliseres spontant. Den kliniskbetydningsfulle trombocytopeni oppst}r etter minst fem d}gns behandling med heparin. Den er oftest knyttet til dannings av antistoffer mot komplekset mellom heparin og platefaktor 4 (3). I n{rv{r av heparin vil dette antistoffet flre tilb}de en aggregering og en aktivering av trombocytter (3). Aggregeringen flrer til at antallet av sirkulerendetrombocytter reduseres. Antistoffet reagerer ogs} med epitoper p} overflatene av blod}renes endotelceller. Aktiverttrombocytter og trombocyttaggregater vil n} kunne bindes til endotel, og det oppst}r trombose. Trombocytaltallet fallerprogressivt til verdier under 100 9233 109/l. Ved lave verdier er det sett bl}dninger som kan v{re alvorlige. Dersomman ikke straks seponerer heparin, vil det kunne oppst} nye tromboser hos omtrent 40% av disse pasienter. Tromboseneer i ca halvparten av tilfellene arterielle. Trombene er platerike, av hvitlig utseende, og tilstanden betegnes p}engelsk som »white clot syndrome« (4). Trombose synes } v{re en klinisk mer alvorlig komplikasjon enn bl}dning vedheparinindusert trombocytopeni(1, 3). üP44Klinisk bildeTEen oversikt viste at av 217 pasienter som utvikletheparinindusert trombocytopeni, fikk 88 en ny tromboembolisk tilstand under p}g}ende heparinbehandling. 25 pasienterutviklet b}de arterielle og ven}se tromboser, 16 pasienter bare arterielle og 47 pasienter ven}s tromboembolisme (1).Dersom heparinbehandling ikke avbrytes, m} man regne med en mortalitet p} 20½40% (1). De nye trombosene flrtetil at minst tre pasienter d}de. En pasient d}de av bl}dning. I enkelte tilfeller kan det v{re vanskelig } avgj}rehvilken rolle trombosene eller grunnsykdommen har spilt for det fatale forl}p. Andre publikasjoner viser athjerteinfarkt, iskemisk hjerneslag og lungeemboli hyppigst flrer til fatalt forl}p (4½6). Lungeemboli underheparinbehandling vil som regel skyldes behandlingssvikt. I denne situasjon vil en eventuell sammenheng med heparinikke s} lett oppfattes. Den arterielle trombose vil nok lettere gi mistanke. Det er imidlertid sammenheng medtrombocytopeni som skal gi klinikerens mistanke. Den sykehistorie som ble rapportert til Norsk Pasientskadeerstatning,belyser at diagnosen ikke alltid er lett } stille. Den 70 }r gammel kvinne ble innlagt i en medisinsk avdeling medsymptomer p} dyp ven}s trombose i venstre bein. Venografi bekreftet diagnosen, og hun fikk heparin som intraven}sinfusjon etter vanlige retningslinjer. Av forskjellige grunner ble oral antikoagulasjonsbehandling forel}pig ikkestartet. Etter seks d}gn oppstod det symptomer p} arteriell insuffisiens i beinet, og symptomene forverret seg raskt. Ni dager etter behandlingsstart ble det operativt fjernet hvitlige trombemasser fra venstre l}rarterie. Noen dagersenere ble det n}dvendig } utf}re l}ramputasjon. P} dette tidspunkt hadde pasienten ogs} utviklet arteriellinsuffisiens p} h}yre legg. 13 dager etter start av heparinbehandling ble det utf}rt trombektomi p} h}yre l}r. P} h}yrebein ble sirkulasjonen s} normalisert. Det ble n} startet oral antikoagulasjonsbehandling og heparinbehandlingen bleavsluttet. Trombocytaltallet var ved start av behandling 415 9233 109/l, etter fem d}gn 94 9233 109/l og falt til lavesteverdi 64 9233 109/l etter sju d}gns forl}p. Etter seponering av heparin steg trombocytaltallet til 330 9233 109/l.Sammenheng mellom trombocytopeni og de arterielle tromboser ble imidlertid ikke erkjent flr pasienten hadde kontaktetNorsk Pasientskadeerstatning.üP442DiagnoseTDEt er fallende trombocytall som skal gi klinikerens mistanke, spesielt n}rtallet er under 100 9233 109/l. To laboratoriepr}ver kan bekrefte diagnosen. Den ene best}r i } unders}ke om normaletrombocytter aggregeres ved tilsetning av heparin og platefattig plasma fra pasienten. Normale blodplater skal ikkeaggregeres av heparin alene, heller ikke heparinfritt plasma fra pasienten (1). Den andre pr}ven p}viser antistoff motkomplekset heparin-platefaktor 4 (3). Pr}vene er

derfor ikke aktuelle i den akutte fase, men kan utføres nedfrystet for senere bekreftelse av diagnosen. Dersom det foreligger et dokumentert fall i trombocyttallet og et karakteristisk klinisk bilde, må diagnosen imidlertid ansees opplagt.

4.4 Relasjon til dose og type heparin

Det er rapportert flere hundre tilfeller som oppstod under behandling med intravenøs infusjon av heparin i 5½-14 døgner. Frekvensen av heparinindusert trombocytopeni med trombose i denne situasjon er anslått til ca. 1:2000 (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 kardiokirurgi. 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 pruritus mot heparin-platefaktor 4 ser ut til å bli negativ allerede 2½-3 måneder etter eksposisjon.

4.4.4 Tiltak for å redusere risikoen

For trombocytopeni og trombose 150.250.350 Man bør innlede oral antikoagulasjonsbehandling kort etter starten av heparinbehandling slik at heparinfasen ikke varer utover 5½-7 døgner. 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.

4.4.3 Tiltak ved trombocytopeni

Ved heparinbehandling skal heparin umiddelbart seponeres, i hvert fall hvis trombocyttallet er under 100 923 109/l. Det må rekvireres umiddelbar kontrolltelling. Trombocyttallet 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 store lungeemboli) må man overveie å supplere warfarinbehandlingen til denne er blitt effektiv. Andre antitrombotiske medikamenter som kan være aktuelle, beskrives i punkt 5.1.

4.4.5 Tiltak ved trombocytopeni og ny trombose

I denne vanskelige situasjon bør indremedisiner og karkirurg raskt rådsles 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 blir 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 antikoagulanteffekt. 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 videreutvikling av komplikasjon i ca. halvparten av tilfellene og bør ikke forsøkes. Streptokinase kan

v{re et alternativ,men man m} regne med st|rrerisiko for bl|dning p} grunn av trombocytopenien. 4Acetylsalisylsyre3, 1,0½1,5 g kan redusere arteriell, men ikke ven|s trombose. 4Hirudin3 er et annet antikoagulant middel som vil kunne v{re aktuelt ved denne komplikasjon. Det inaktiverer trombin og har vist god antitrombotisk effekt blant annet ved dyp ven|s trombose. Hirudin er heller ikke registrert i Norge og dosering er ikke helt klarlagt. Det er imidlertid logisk } vurdere dette midlet ved denne komplikasjonen, og man kan forvente at det vil bli pr|vd. 4Dekstran3 har svak antitrombotisk effekt,men kan v{re et adjuvans ved karkirurgisk inngrep. 44KonklusjonTHeparinindusert trombocytopeni med trombose er en meget alvorlig komplikasjon. 4Komplikasjonen er s} vidt sjelden at man ikke skal avst} fra } starte heparinbehandling n}rdenne er indisert. Utvikling av trombocytopeni etter heparinbehandling i flere d|gn varslar at denne trombose kan v{re under utvikling og at det er bl|dningsfare. Heparinbehandlingen m} straks avbrytes. Alternativ antitrombotiskbehandling m} overveies, s{rlig hvis det har oppst}tt ny trombose. Internasjonalt har man god erfaring med de heparinliknende middel Orgaran som har vist god effekt i ca. 90% av tilfellene. Mange av de nye tromboser er arterielle, og karkirurgi kan v{re aktuelt. 4P143041Litteratur 4T1.Magnani HN. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT):an overview of 230 patients treated with Orgaran (Org 10172). Thromb Haemost 1993; 70: 554½61. 42.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: 19½24. 43.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: 95½6. 44.Towne JB, Bernhard VM, Hussey C, Garancis JC. White clot syndrome. Peripheral vascular complications of heparin therapy. Arch Drug 1979; 114: 372½7. 45.Sobel M. Heparin-induced thrombocytopenia. Perspect Vasc Surg 1992; 5: 1½27. 46.Becker PA, Miller VT. Heparin-induced thrombocytopenia. Stroke 1989; 20:1449½59. 47.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: 1592½6. 413p8 7hjò

Publisert: 28. februar 1996. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 26. juli 2026.