

## Todesfall infolge Heparinüberdosierung

**J. Misliwetz<sup>1</sup>, C. Korninger<sup>2</sup> und W. Denk<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Institut für Gerichtliche Medizin der Universität Wien, Sensengasse 2, A-1090 Wien, Österreich

<sup>2</sup>I. Medizinische Universitätsklinik Wien, Lazarettgasse 14, A-1090 Wien, Österreich

### **Death due to heparin overdosage**

**Summary.** Because of suspected pulmonary embolism 550.000 I.U. of heparin were administered instead of 55.000 I.U. of heparin within 24 h to a 62 year old patient. The man died because of cerebral hemorrhage the following day. Autopsy findings are reported and difficulties in medical expertise are discussed.

**Key words:** Anticoagulant therapy – Heparin overdosage, cerebral hemorrhage

**Zusammenfassung.** Ein Patient mit Verdacht auf Lungenembolie erhielt innerhalb von 24 Std. versehentlich 550.000 I.E. (statt 55.000 I.E.) Heparin und verstarb am folgenden Tag an einer Hirnblutung. Das pathomorphologische Bild wird referiert und Schwierigkeiten der Begutachtung werden diskutiert.

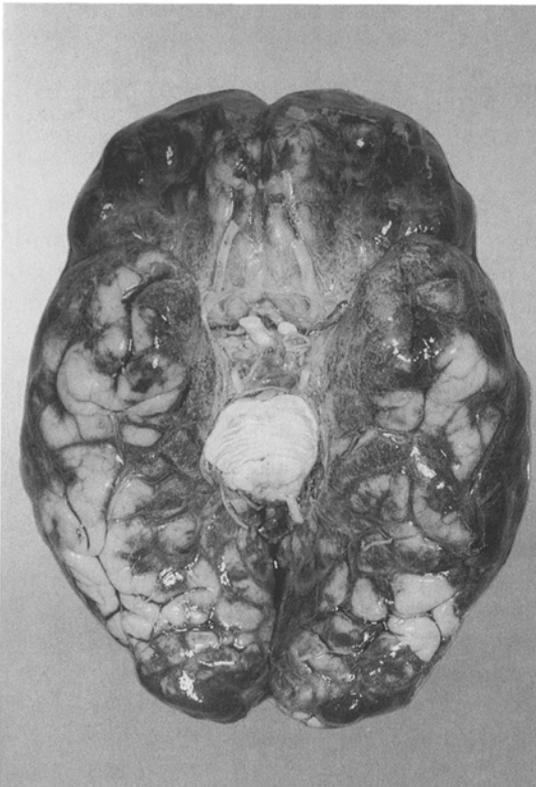
**Schlüsselwörter:** Antikoagulantientherapie – Heparinüberdosierung, Hirnblutung

### **Einleitung**

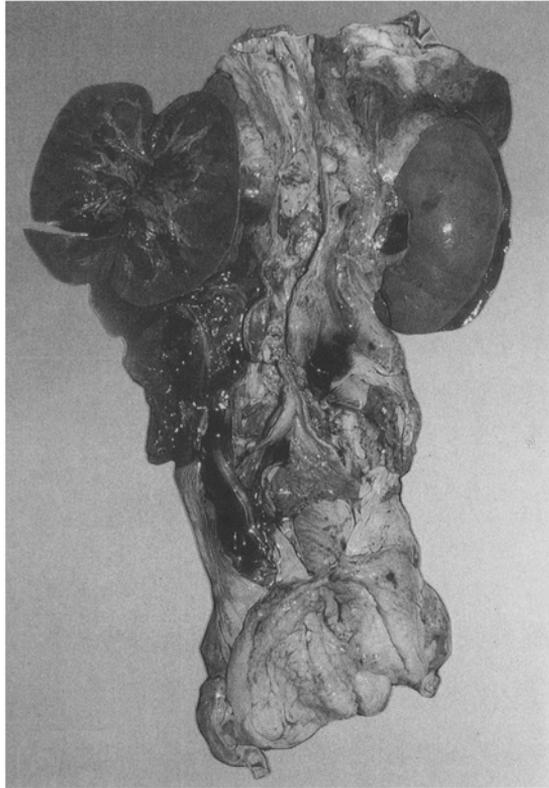
Seit 1936 die Bemühungen zur Reindarstellung der Wirksubstanz Heparin durch die Definition eines internationalen Standards zu einem gewissen Abschluß kamen, ist dieser Wirkstoff aus der medizinischen Therapie und Prophylaxe nicht mehr wegzudenken. Berichte über Todesfälle infolge Überdosierung bzw. Intoxikation sind aber im medizinischen Schrifttum spärlich und zumeist älteren Datums, weshalb ein aktueller Fall vorgestellt werden soll.

### *Vorgeschichte*

Der 62 Jahre alte R.P. litt seit seiner Kindheit an Asthma bronchiale, wobei sich später ein Lungenemphysem entwickelte. Wegen chronisch respiratorischer Insuffizienz wurde er in einem pulmologischen Krankenhaus stationär aufgenommen. Während des Aufenthaltes entwickelte der Patient plötzlich Atemnot mit Schmerzen im Thorax. Klinisch wurde die Verdachtsdiagnose einer peripheren Lungenembolie gestellt, und der Oberarzt verordnete als Therapie 15.000 I.E. Heparin i.v. als Bolus sowie 40.000 I.E. Heparin, verteilt über die folgenden 24 Stunden mittels Infusion. Die Krankenschwester stellte der Assistenzärztin, die die Therapie durchführen sollte, zunächst Heparin in einer Subkutanspritze bereit. Als sie auf die intravenöse Verabreichung aufmerksam gemacht wurde, teilte sie der Ärztin mit, daß sie zum ersten Mal Heparin derart verabreiche und zeigte ihr auch die Durchstichflasche für die i.v. Injektion („Immuno Heparin® 10.000 I.E./ml“). Laut Aussage der Krankenschwester habe ihr die Ärztin daraufhin aufgetragen, 15 ml der Lösung für die Injektion vorzubereiten (laut Aussage der Ärztin 1,5 ml). In der Folge bereitete die Krankenschwester im Nebenraum eine i.v. Injektion mit 150.000 I.E. Heparin (15 ml) und 5 ml physiologischer Kochsalzlösung in einer 20 ml Spritze vor. Der Spritzeninhalt wurde von der Ärztin dem Patienten verabreicht. Die Ärztin



**Abb. 1.** Hirnbasis mit ausgedehnten subarachnoidalen Blutungen, vor allem an den Stirn- und Schläfepolen

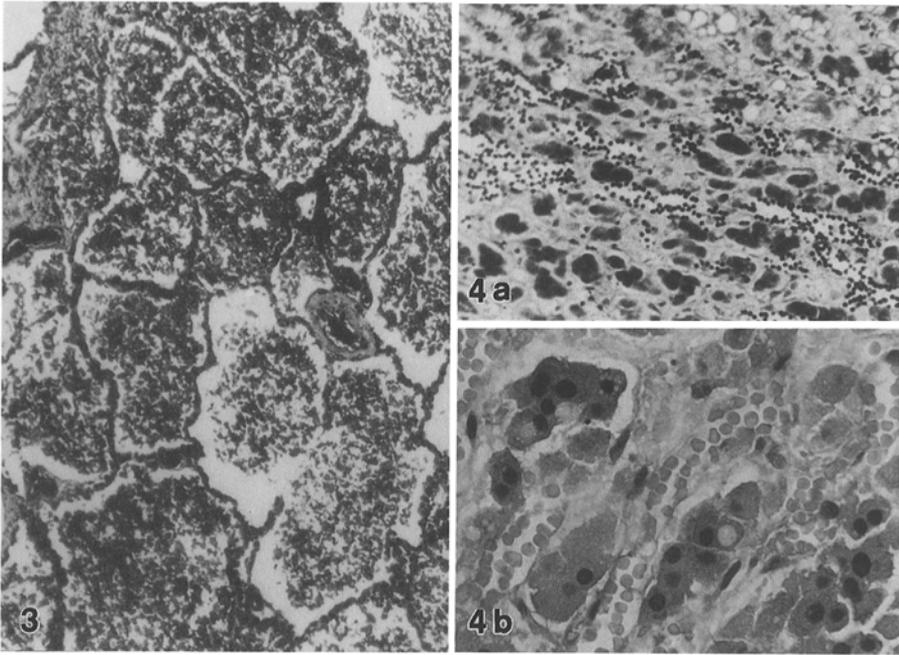


**Abb. 2.** Nieren und Harnwege mit frischen Blutungen im Nierenlager, Nierenbecken und entlang der Harnleiter

wurde dann zu einem anderen Patienten gerufen, und die Schwester verabreichte selbständig unter Zugrundelegung des gleichen Mischungsverhältnisses eine 24 Stunden Dauer-Infusion, die 400.000 I.E. Heparin enthielt. Am nächsten Morgen bei Dienstübergabe wurde bei Rücksprache mit einer anderen Schwester die Überdosierung festgestellt und gemeldet. Der Patient zeigte zu diesem Zeitpunkt – kurz nach Beendigung der Dauerinfusion sowie 14 Stunden nach der Bolus-Injektion – keine Hämatomneigung und klagte lediglich über leichte Kopfschmerzen und Schwindelgefühl. Bei den üblicherweise vorgenommenen Gerinnungstests (Prothrombinzeit, partielle Thromboplastinzeit und Thrombinzeit) waren die Blutproben ungerinnbar. Es wurden als Antidot insgesamt 10 ml 1% Protaminsulfat verabreicht. 30 Stunden nach Verabreichung des Heparinbolus traten Bewußtseinstörung, symmetrische Krämpfe und Mundautomatismen auf, zwei Std. später kam es zu einem Atemstillstand, Wiederbelebungsmaßnahmen verliefen erfolglos. Von der Staatsanwaltschaft wurde die gerichtliche Leichenöffnung veranlaßt und nach Gutachtenerstattung ein Verfahren gegen die Ärztin wegen § 80 StGB (Fahrlässige Tötung) eingeleitet.

#### *Leichenöffnung und histologische Befunde*

Bei der äußeren Besichtigung wiesen bereits teils isolierte, teils in Gruppen konfluierende Ekchymosen der Haut auf eine Blutungsneigung hin.



**Abb. 3.** Lunge mit ausgedehnten intraalveolären Blutungen. (Trichromfärbung nach Masson-Goldner)

**Abb. 4. a** Nebennierenrinde mit gut abgrenzbaren Erythrozytenextravasaten (Trichromfärbung nach Masson-Goldner) **b** Detaildarstellung der Nebennierenrinde (Hämalaun-Eosin)

Die Leichenöffnung ergab Blutungen unter den weichen Hirnhäuten (Abb. 1) sowie intracerebral, weiters subendocardial im rechten Herzabschnitt, vereinzelt im Myokard sowie subintimal in einer sklerotischen Läsion der rechten Herzkranzschlagader, retroperitoneal im Nierenbecken, Nierenlager und entlang der Harnleiter (Abb. 2), unter der Dickdarmschleimhaut und in der Darmlichtung sowie histologisch in den Lungenalveolen und in den Nebennieren (Abb. 3 und 4). Bei der neuropathologischen Untersuchung imponierten insbesondere frische Blutungen im Bereich des Kleinhirnwurmes, der teilweise durch konfluierende Blutungen zerstört war, wobei diese auch auf den 4. Ventrikel übergegriffen hatten. Die Hirnblutungen wurden im neuropathologischen Gutachten nach Ausdehnung und Sitz der Blutungen als zureichende Bedingung für den Todeseintritt beurteilt.

Feingeweblich stellten sich die Blutungen als Extravasate von gut abgegrenzten Erythrozyten dar, wobei eine zelluläre Reaktion oder Blutabbau-pigmente nicht vorgefunden werden konnten. Lediglich im Gehirn war den Blutungen eine beginnende Leukodiapedese zuzuordnen. Gefäßfehlbildungen oder Gefäßwandläsionen, im weiteren Sinne also Blutungsquellen, lagen nicht vor.

An Vorerkrankungen waren das erhebliche Lungenemphysem, eine chronische Endokarditis und ein abgeheilter Vorderwandinfarkt aufzufinden. Eine

Erkrankung des blutbildenden Systems konnte nicht nachgewiesen werden. Weiters konnte die klinische Verdachtsdiagnose einer Lungenembolie nicht bestätigt werden, die Pulmonalarterien und ihre Äste waren frei von Gefäßverschlüssen.

## **Diskussion**

### *Komplikationen einer Heparinbehandlung*

Blutungen sind die wichtigsten Nebenwirkungen bzw. Komplikationen einer Heparinbehandlung (Bloom und Thomas; Coon und Willis; Deutsch; Jick et al.) und können laut medizinischem Schrifttum in jeder Körperregion auftreten. Besonders gefährlich sind cerebrale (z. B. Bogousslavsky und Regli), subdurale und epidurale sowie intraspinale Blutungen. Typische Komplikationen sind auch gastrointestinale Blutungen (z. B. Jick und Porter), Hämorrhagien in der Darmwand mit Ileussyndromatik, retroperitoneale Blutungen, insbesondere ins Nierenlager, Hämaturie, Blutungen im Bereich von Injektionsstellen und Nebennierenblutungen (z. B. Amador). Die Häufigkeit von Blutungen hängt von der verabreichten Dosis, von der Verabreichungsart sowie von patientenspezifischen Faktoren ab. Es herrscht Übereinstimmung darüber, daß bei der sogenannten „Low-Dose“ Heparintherapie (10.000 bis 15.000 I.E. pro Tag) schwere oder lebensbedrohliche Blutungen nicht vorkommen. Bei Verwendung der „titrierten“ Heparintherapie (20.000 bis 40.000 I.E. pro Tag) kommt es in 1 bis 15% der Fälle zu schweren Blutungen, die einen Therapieabbruch erzwingen (Glazier und Crowell; Hull et al.; Mant et al.; Salzman et al.; Wilson und Lampman). Dabei scheint die intermittierende intravenöse Heparintherapie ungünstiger zu sein als die Heparin-Dauerinfusion. Intracerebrale Blutungen fanden sich unter „titrierter“ Heparintherapie bei 0,15% (Walker und Jick) bis 0,6% (Ramirez-Lassepas und Quinones). Die Häufigkeit tödlicher Blutungen wird zwischen 0,1 und 2% angegeben (Salzman et al.).

### *Nachweis der Heparinüberdosierung*

Im konkreten Fall hätten auch ohne Kenntnis der Vorgeschichte die Intensität und Ausbreitung sowie die weite Verteilung der Blutungen bei Fehlen einer Blutungsquelle oder einer Systemerkrankung auf das Vorliegen einer Gerinnungsstörung (hämorrhagische Diathese) schließen lassen. Berücksichtigt man aber, daß erhebliche Blutungen auch bei therapeutischer Dosierung auftreten können, so wäre zwar bei Unkenntnis der Vorgeschichte auf Grund des Obduktionsbefundes der Verdacht einer Überdosierung naheliegend, der Beweis aber vermutlich nicht zu führen gewesen, da einerseits eine quantitative Bestimmung des Heparins nicht möglich gewesen ist, andererseits entsprechende Gerinnungsuntersuchungen post mortem keine verwertbaren Resultate ergeben (Schleyer).

Während postmortal ein Nachweis nicht sicher möglich gewesen wäre, gestattete eine klinische Untersuchung einer Blutprobe unter Umständen den

Nachweis der Heparinüberdosierung. Routinemäßig durchgeführte Gerinnungstests (Prothrombinzeit, partielle Thromboplastinzeit, Thrombinzeit, Reptilasezeit) erlauben zwar nur den Nachweis einer Heparinwirkung, nicht aber die Quantifizierung, da sie gleichartige Ergebnisse unter Umständen auch nach Zuführung einer therapeutischen Dosis zeigen, wenn die Blutentnahme kurze Zeit später erfolgt. Es kann aber *intra vitam* eine Heparinüberdosierung mit der Methode der Heparin-Protamin-Titration (Refn und Vestergaard) festgestellt werden. Zu diesem Zweck ist jedoch die Kenntnis des genauen Zeitpunkts der Heparinapplikation erforderlich, da intravenöses Heparin mit einer Halbwertszeit von etwa 1 Std aus der Zirkulation eliminiert wird (Hirsh).

### *Kausalität und rechtliche Bewertung*

Nicht nur der Nachweis der Heparinüberdosierung (der im vorliegenden Fall nicht geführt werden mußte), sondern auch die Beurteilung der Kausalität kann problematisch sein. Eine Fallprüfung nach der Äquivalenztheorie mit dem hypothetischen Eliminationsverfahren erlaubt bei Wegdenken der Überdosierung nicht mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit die Schlußfolgerung auf Wegfallen der Blutungskomplikation, da auch bei therapeutischer Dosierung, wie oben ausgeführt, in einem gewissen Prozentsatz tödliche intracerebrale Blutungen auftreten. Vom Ansatz der objektiven Zurechnung (Kienapfel) wäre die Kausalität zu bejahen, da die Voraussetzungen eines Risikozusammenhanges (die im Normverstoß immanente Gefahr wurde verwirklicht), objektive Voraussehbarkeit des Erfolges bei 10facher Überdosierung und *ex post* zu beurteilende Risikoerhöhung gegeben gewesen wären.

Ähnlich gelagert wie bei Heparin ist die Problematik des Nachweises und der Feststellung eines Kausalzusammenhanges bei anderen gerinnungshemmenden Medikamenten, insbesondere Cumarinderivaten (Marcumar). Auch hier können tödlich verlaufende intracerebrale Blutungen auftreten, ohne daß deshalb zwingend auf eine Überschreitung der therapeutischen Dosis zu schließen wäre bzw. eine nicht pharmakologische Ursache der Blutung (z. B. hypertonische spontane Massenblutung) auszuschließen ist. Schneider berichtete über einen Fall einer intracerebralen Blutung trotz gut eingestellter Antikoagulantientherapie, die er auf eine Arzneimittelinteraktion zwischen dem Cumarinderivat und Phenylbutazon zurückführte.

Im konkreten Fall wurde vom Gericht der Ärztin nur die Verabreichung der Injektion mit 150.000 I.E. Heparin zugerechnet, weil es der Krankenschwester rechtlich nicht gestattet war, eine Infusion beizubringen. Die Frage an die Sachverständigen, ob die intravenöse Injektion von 150.000 I.E. Heparin allein mit Sicherheit tödlich gewesen wäre, wurde dahingehend beantwortet, daß mit überwiegender Wahrscheinlichkeit die Infusion von 400.000 I.E. den Tod nach sich zog, da hier nicht nur die höhere Dosis verabreicht wurde, sondern auch eine größere Wirkung auf Grund der längeren Einwirkungszeit vorlag. Die beschuldigte Ärztin wurde daher im Zweifel wegen nicht beweisbarer Kausalität am Todeseintritt freigesprochen.

## Literatur

- Amador E (1965) Adrenal Hemorrhage During Anticoagulant Therapy. A Clinical and Pathological Study of Ten Cases. *Annals of Internal Medicine* 63:559–571
- Bloom A, Thomas D (1981) *Haemostasis and Thrombosis*. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne and New York
- Bogousslavsky J, Regli F (1985) Anticoagulant-induced intracerebral bleeding in brain ischemia. *Acta Neurol Scand* 71:464–471
- Coon W, Willis P (1966) Some side effects of heparin, heparinoids, and their antagonists. *Clin Pharmacology and Therapeutics* 7:379–398
- Deutsch E (1971) Klinische Anwendung der Anticoagulantien. In: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Bd. 27. Anticoagulantien. Bearbeitet von Deutsch E, Haustein K, Jorpes J, Landmann H, Mammen E, Markwardt F. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York
- Glazier RL, Crowell EB (1976) Randomized prospective trial of continuous vs intermittent heparin therapy. *JAMA* 236:1365–1367
- Hirsh J, Aken WG van, Gallus AS, Dollery CT, Cade JF, Yung WL (1976) Heparin Kinetics in Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Circulation* 53:691–695
- Hull R, Raskob G, Hirsh J, Jay R, Leclerc J, Geerts W, Rosenbloom D, Sackett D, Anderson C, Harrison L, Gent M (1986) Continuous Intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal vein thromboses. *N Engl J Med* 315:1109–1114
- Jick H, Slone D, Borda I, Shapiro S (1968) Efficacy and toxicity of heparin in relation to age and sex. *N Engl J Med* 279:284–286
- Jick H, Porter J (1978) Drug-induced gastrointestinal bleeding. *Lancet* 87–89
- Kienapfel D (1978) *Grundriß des österreichischen Strafrechtes. Besonderer Teil, Band 1*. Manz Verlag Wien
- Mant MJ, O'Brien BD, Thong KL, et al (1977) Hemorrhagic complications of heparin therapy. *Lancet* 1:1133–1134
- Ramirez-Lassepas M, Quinones M (1984) Heparin therapy for stroke: Hemorrhagic complications and risk factors for intracerebral hemorrhage. *Neurology* 34:114–117
- Refn I, Vestergaard L (1954) The titration of heparin with protamine. *Scan J Clin Lab Invest* 6:284–287
- Salzman EW, Deykin D, Shapiro RM, et al (1975) Management of heparin therapy, controlled prospective trial. *N Engl J Med* 292:1046–1050
- Schleyer F (1958) *Postmortale klinisch-chemische Diagnostik und Todeszeitbestimmung mit chemischen und physikalischen Methoden*. Thieme-Verlag, Stuttgart
- Walker A, Jick H (1980) Predictors of bleeding during heparin therapy. *JAMA* 244:1209–1212
- Wilson JR, Lampman J (1979) Heparin therapy: A randomized prospective study. *Am Heart J* 97:155–158

Eingegangen 28. April 1989