
Lepirudin infüzyonu ile tedavi edilen heparine bağlı trombositopeni olgusu: Olgu sunumu

Şule SÜNMEZ, Gülfer OKUMUŞ, Esen KIYAN, Turhan ECE, Orhan ARSEVEN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.

ÖZET

Lepirudin infüzyonu ile tedavi edilen heparine bağlı trombositopeni olgusu: Olgu sunumu

Heparine bağlı trombositopeni (HBT), heparin tedavisi sırasında gelişebilecek, hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. HBT standart klasik heparin tedavisiyle daha sık (> %1) olarak görülmekle beraber düşük molekül ağırlıklı heparin ile de gelişebilmektedir. Bu yazıda postoperatif dönemde düşük molekül ağırlıklı heparin ile profilaksi altındayken HBT ve buna bağlı olarak da masif pulmoner tromboemboli gelişen bir olguda lepirudin tedavisi sunulmuştur. Lepirudin tedavisiyle hastanın kliniğinde belirgin düzelme sağlanırken; ilaca bağlı herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Heparine bağlı trombositopeni, lepirudin, pulmoner tromboemboli.

SUMMARY

A case of heparin induced thrombocytopenia treated with lepirudin infusion: Case report

Şule SÜNMEZ, Gülfer OKUMUŞ, Esen KIYAN, Turhan ECE, Orhan ARSEVEN

Department of Chest Disease, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey.

Heparin induced thrombocytopenia (HIT) is a life-threatening complication that can be seen in the course of heparin treatment. The syndrome is much likely to be seen during treatment with standart heparin but it can also be seen due to low molecular weight heparins. In this article, we presented a case of HIT who was given low molecular weight heparin for prophylaxis that developed massive pulmonary thromboembolism. The patient was successfully treated with lepirudin infusion and no complications due to treatment was seen.

Key Words: Heparin induced thrombocytopenia, lepirudin, pulmonary thromboembolism.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Şule SÜNMEZ, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Şehremini, İSTANBUL - TÜRKİYE

e-mail: sulesunmez@yahoo.com

Heparine bağlı trombositopeni (HBT) tedavinin erken ve geç döneminde olmak üzere iki şekilde ortaya çıkar. Heparin tedavisinin ilk beş gününde ortaya çıkan benign HBT nonimmün mekanizma ile oluşur ve geri dönüşlüdür. Geç dönemde oluşan HBT ise tedavinin beşinci ile onuncu günleri arasında ortaya çıkar ve bu durumdan IgG tipi antikorların aracılık ettiği immün mekanizma sorumludur. İmmün trombositopeni hayatı tehdit eden bir komplikasyon olup, ilaca bağlı gelişen trombositopenilerin en sık nedenidir. Venöz ve arteriyel sistemde trombozlar, deride enjeksiyon sahalarında nekroz veya akut sistemik reaksiyonlarla seyreder (1,2).

HBT'nin başlangıç tedavisinde direkt trombin inhibitörleri (lepirudin, argotroban, bivalirudin) veya faktör Xa inhibitörleri (danaparoid, fondaparinux) kullanılır. Başlangıç tedavisi, ekstremitelerde yüksek gangren riski yarattığından warfarinle yapılmamalıdır (2). Direkt trombin ve faktör Xa inhibitörleri ülkemizde bulunmadığından HBT tedavisindeki kullanımlarına yönelik yeterli deneyim bulunmamaktadır.

Bu yazıda, düşük molekül ağırlıklı heparin profilaksisi sırasında gelişen ve lepirudin infüzyonuyla başarıyla tedavi edilen HBT olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Ortopedi kliniğinde total kalça eklem revizyon operasyonu nedeniyle yatmakta olan 62 yaşındaki kadın hasta, postoperatif 13. günde sol bacakta şişme, nefes darlığı ve hipotansiyon gelişmesi nedeniyle değerlendirildi.

Fizik muayenede dispneik ve taşipneik görünümde kan basıncı: 85/60 mmHg, nabız: 120/dakika ve solunum sayısı: 32/dakika idi. Alt ekstremitelerde muayenesinde sol bacakta şişlik, kızarıklık ve ısı artışı ile birlikte Homans bulgusu pozitif. Arter kan gazı (AKG) incelemesinde oda havasında hipoksemi (PaO_2 : 49 mmHg) ve hipokapni (PaCO_2 : 24 mmHg) saptandı. Hastaneye yattığı günden itibaren 15.000 IU/gün dozunda nadroparin kalsiyum ile derin ven trombozu (DVT) için profilaksi almasına rağmen akut gelişen bu tablonun pulmoner tromboemboli (PTE) ile açıklanabileceği düşünüldü. Bilgisayarlı akciğer tomografisinde sağ orta ve sol

alt lob pulmoner arter dalları içerisinde trombüsle uyumlu görünüm; bilateral alt ekstremitelerde venöz doppler ultrasonografisi (USG)'nde, sol bacak common femoral, derin femoral ve süperfisiyal femoral ven proksimalinde akut DVT saptandı. Ekokardiyografi (EKO)'de sağ ventrikül yüklenmesiyle ilişkili olarak paradoksal duvar hareketleri dikkati çekerken, pulmoner arter basıncı 50 mmHg ölçüldü. Var olan bulgularla masif PTE tanısı konarak trombolitik tedavi planlanan hastanın laboratuvar bulgularında lökosit: $25 \times 10^3/\mu\text{L}$, Hb: 10 g/dL, Htc: %30.6, D-dimer: 5690 $\mu\text{g/L}$, fibrinojen: 147 mg/dL, fibrin yıkım ürünleri $> 35 \mu\text{g/mL}$ ve $31 \times 10^3/\mu\text{L}$ düzeyinde olan trombositopeni bulundu. Bunun üzerine geriye yönelik yapılan incelemede yatışı sırasında bakılan trombosit sayısının normal ($450 \times 10^3/\mu\text{L}$) olduğu; ancak yedinci günden itibaren giderek azalma gösterdiği saptandı. HBT düşünülerek nadroparin kesildi ve trombositopeniye yol açabilecek tüm nedenler araştırıldı. Hastayı yeni bir PTE atağından korumak için inferior vena kavaya filtre (trombosit süspansiyonu desteğiyle trombosit sayısı $71 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'ye yükseltilecek) yerleştirildi. İki gün sonra sağ bacakta da klinik olarak DVT ile uyumlu bulgular gelişti. Tekrarlanan bilateral alt ekstremitelerde venöz doppler USG incelemesinde bilateral eksternal iliyak, common femoral, süperfisiyal femoral, derin femoral venler ve sağ popliteal vende akut DVT saptandı. Ayrıca, sağ dorsalis pedis nabızı zayıf olarak alındığı için eş zamanlı yapılan bilateral alt ekstremitelerde arteriyel doppler USG'de sağ popliteal, dorsalis pedis ve tibialis posteriorunda patolojik akım izlendi. Trombositopeninin ortaya çıkış zamanı, ilerleyici venöz ve arteriyel trombüslerinin olması ve trombositopeni yapabilecek diğer tüm nedenlerin dışlanması üzerine olguya HBT tanısı konuldu. Heparin kullanımının kontrendike olması nedeniyle oral anti koagülan tedaviye geçebilmek için direkt trombin inhibitör ajan olan lepirudin başlanmasına karar verilerek iki gün içerisinde yurt dışından ilaç temin edildi. Ardından Medscape DrugInfo'da belirtilen protokole uygun olarak aPTT değeri normalin 1.5-2.5 katı olacak şekilde lepirudin infüzyonu başlandı. Lepirudin infüzyonunun ikinci

gününde tedaviye 2.5 mg oral warfarin eklendi. İnfüzyonun altıncı gününde INR değerinin etkin düzeye gelmesi üzerine lepirudin kesildi. Tedaviye INR 2-3 arasında olacak şekilde tek başına warfarin ile devam edildi.

Klinik tablonun başlangıcından sekiz gün sonra trombosit değerleri normal sınırlara yükselen ve stabil seyreden hasta ömür boyu warfarin tedavisi ile taburcu edildi. Hastanın bir yıllık takibi boyunca rekürrens izlenmedi.

TARTIŞMA

HBT'nin immünolojik tipi, heparin tedavisinin beşinci ile onuncu günleri arasındaki geç dönemde, IgG tipi antikolar aracılığıyla ortaya çıkar (1). Bu antikolar, heparin-trombosit faktör 4 kompleksine bağlanarak intravasküler trombosit aktivasyonu, trombositopeni ve trombin oluşumuna neden olur. Bunlara bağlı olarak gelişen tromboembolik komplikasyonların arasında DVT, PTE, ekstremitelerin venöz gangreni, serebral ven trombozu ve arteryel trombozlar yer almaktadır (2-4). Olgumuzda da progresyon gösteren proksimal derin ven ve arteryel trombozla birlikte masif PTE mevcuttu. HBT tanısı için trombosit sayısının tedaviyle birlikte başlangıç değerinin yarısından aşağı düşmesi gerekmektedir. Aynı zamanda HBT antikoru oluşumunu gösteren serolojik testlerden de faydalanılabilir. Serolojik testlerin negatif prediktif değeri yüksek olmakla beraber; orta düzeyde pozitif prediktif değere sahip olduklarından dolayı tanının doğrulanmasından çok dışlanmasında kullanılmaları daha uygundur (2). Ancak bu testler de henüz ülkemizde rutin olarak yapılmadığı için olgumuzda HBT tanısı klinik veriler doğrultusunda konulmuştur.

HBT gelişme riskinin kullanılan heparin molekülünün türüyle ilişkili olduğu bilinmektedir [sığır anfraksiyone heparin (UFH) > domuz UFH > düşük molekül ağırlıklı heparin]. Yapılan çalışmalarda düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi alan postoperatif hastalarda HBT gelişme riskinin %0.1-1 arasında değiştiği gösterilmiştir (2). Olgumuzun önemli bir özelliği de düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi altındayken HBT'nin gelişmiş olmasıdır.

HBT'nin patogenezi, insidansı, klinik prezentasyonu ve laboratuvar tanısı açısından günümüze kadar önemli ilerleme kaydedilmiş olunmasına rağmen tedavi için henüz optimal bir strateji geliştirilememiştir. HBT tedavisinde kullanılan ajanlardan biri olan lepirudin 65 aminoasitli, serbest dolaşan ve pıhtıdaki trombine irreversibl bağlama özelliği taşıyan, hirudinün biyosentetik analogu olan (rekombinant DNA) direkt trombin inhibitörüdür. Tromboembolik komplikasyonlarla seyreden HBT sendromunun tedavisinde trombozların ilerlemesini durdurmak amaçlı kullanılmaktadır. Uygulama şekli için önerilen yaklaşım 0.4 mg/kg yavaş intravenöz (IV) enjeksiyonu (15-20 saniye) takiben 0.15 mg/kg/saat devamlı IV infüzyon (2-10 gün) ve günde iki-dört defa yapılan aPTT kontrolü ile doz ayarlanmasıdır (5). Olgumuzda altı gün süreyle belirtilen infüzyon hızlarıyla uygulama yapılmış ve bu süre içerisinde doz artırma gereksinimi olmaksızın aPTT değeri normalin 1.5-2.5 katı olacak şekilde stabil bir seyir göstermiştir.

Lepirudin tedavisine bağlı olarak gelişebilecek en önemli komplikasyon kanamadır. Lepirudinün spesifik antidotu olmadığından infüzyon sırasında kanama bulguları yönünden hastaların yakından takip edilmeleri şarttır. Kanama dışında ateş, karaciğer enzimlerinde artış, pnömoni, sepsis, allerjik deri reaksiyonları ve kalp yetmezliği de bildirilen yan etkiler arasındadır (5). Olgumuzda bu yan etkilerden hiçbirine rastlanmamıştır.

Literatürde lepirudin tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğine dair mevcut iki klinik çalışmanın ortak sonucu, bu tedaviyi alan hastalarda alternatif tedavi yöntemlerinin (heparin tedavisinin kesilmesi, diğer antikoagülanlar gibi) uygulandığı hasta grubuna kıyasla mortalitenin daha düşük olduğu ve daha az tromboembolik komplikasyon geliştiği şeklindedir. Lepirudin tedavisinin her iki çalışmada da etkin antikoagülasyon sağladığı ve trombosit değerlerinde yükselmeye neden olduğu saptanmıştır. Bu iki çalışmada, lepirudinün en önemli yan etkisinin kanama olduğu bildirilmekle beraber transfüzyon gerektiren ciddi kanama oranları yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (6,7).

Alternatif antikoagulan ilaçlarla yapılan çalışmalara bakıldığında ise mortalite oranlarının lepirudine kıyasla daha yüksek olduğu görülmektedir. Warkentin ve Kelton tarafından yürütülen bir çalışmada, warfarin tedavisi uygulanan HBT olgularında mortalite oranının %56 olduğu ve olguların %47'sinde yeni tromboembolik komplikasyonların geliştiği bildirilmiştir (8). Danaparoid sodyumun kullanıldığı geniş çaplı bir araştırmada ise hastaların tedavi sürecinde ve altı haftalık takip sürecinde mortalite oranı %17 olarak bulunmuştur (9). Sentetik trombin inhibitörü argatrobanla yapılan diğer bir çalışmada, tromboembolik komplikasyon riskinin belirgin azaldığı ancak mortalite oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir (10).

Sonuç olarak, lepirudin bugün için heparine bağlı immün trombositopeni tedavisinde başarıyla ve güvenli bir biçimde kullanılabilir. Olgumuz, lepirudin infüzyonu ile tedavi edilmiş ve herhangi bir yan etki gözlenmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: Towards consensus. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1-7.
2. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: Recognition, treatment, and prevention the 7th ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 311-37.
3. Amiral J, Wolf M, Fischer AM, et al. Pathogenicity of IgA and/or IgM antibodies to heparin-PF4 complexes in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1996; 92: 954-9.
4. Chong BH, Fawaz I, Chesterman CN, Berndt MC. Heparin-induced thrombocytopenia: Mechanism of interaction of the heparin-dependent antibody with platelets. *Br J Haematol* 1989; 73: 235-40.
5. Lepirudin Intravenous. Monograph-Lepirudin. Medscape.com
6. Greinacher A, Vülpel H, Janssens U, Wunderle H. Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 1999; 99: 73-80.
7. Greinacher A, Janssens U, Berg G, Böck M. Lepirudin (recombinant hirudin) for pararterial anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 1999; 100: 587-93.
8. Warkentin TE, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia. *Annu Rev Med* 1989; 40: 31-44.
9. Magnani HN. Orgaran (danaparoid sodium) use in the syndrome of heparin-induced thrombocytopenia: Proceedings of a workshop held in London, 1996 Nov 1. *Platelets*. 1997; 8: 74-81.
10. Data from an oral presentation at the International Society on Thrombosis and Hemostasis meeting Florence, Italy, June 12, 1997.