

## Fondaparinuxla Tedavi Edilen Heparine Bağlı Trombositopeni Olgusu

### A Case of Heparin Induced Thrombocytopenia Treated with Fondaparinux

Nilüfer Alpay<sup>1</sup>, Gülfer Okumuş<sup>2</sup>, Esen Kıyan<sup>2</sup>, Reyhan Diz-Küçükkaya<sup>3</sup>, Levent Tabak<sup>2</sup>, Turhan Ece<sup>2</sup>, Orhan Arseven<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

#### ÖZET

Heparine bağlı trombositopeni (HİT), heparin tedavisinin önemli bir komplikasyonudur. Bu yazıda, ülkemizde tek alternatif anti-koagulan ilaç olan fondaparinux ile tedavi edilen HİT olgusu sunulmuştur. Kırk sekiz yaşında erkek hasta, 3 gündür olan göğüs ağrısı, nefes darlığı ve fenalaşma şikayetleri ile başvurduğu hastanede çekilen spiral toraks bilgisayarlı tomografide; her iki ana pulmoner arteri tıkayan trombüs izlenmesi üzerine kliniğimize sevk edildi. Fizik muayenesinde, taşipne, taşikardi, siyanoz, hipotansiyon, boyun venlerinde dolgunluk, hepatomegali ve hepatojuguler reflü saptandı. Masif pulmoner emboli tanısı konularak r-tPA uygulandıktan sonra klasik heparin (KH) infüzyonu ile tedaviye devam edildi. Trombosit sayısı 2. günde 39000/mm<sup>3</sup>'e düşünce KH kesildi. ELİSA yöntemiyle bakılan PF4-trombosit antikorları pozitif saptandı. Antikoagulan tedaviye fondaparinux ile devam edildi. Bu tedavinin 6. gününde trombosit sayısı >100000/mm<sup>3</sup> olunca oral antikoagulan tedavi başlandı.

(*Tur Toraks Der 2009;10: 193-5*)

**Anahtar sözcükler:** Pulmoner emboli, heparin, trombositopeni, fondaparinux

*Geliş Tarihi: 02. 07. 2007*

*Kabul Tarihi: 03.11.2007*

#### ABSTRACT

Heparin induced thrombocytopenia (HIT) is an important complication of heparin treatment. In this article, we presented a case of HIT who was treated with fondaparinux, which is the only alternative anticoagulant agent in our country. A 48 year-old male patient was referred to our clinic when bilateral main pulmonary arterial thromboses were detected by spiral computerized tomography after he sought consultation for chest pain, dyspnea and presyncope of 3 days duration. In the physical examination, tachypnea, tachycardia, cyanosis, hypotension, neck vein distention, hepatomegaly and hepatojugular reflux were recorded. After the diagnosis of massive PTE, unfractionated heparin (UFH) infusion was started following the treatment with r-tPA. UFH was stopped due to the rapid fall in thrombocyte count (39000/mm<sup>3</sup>) on the second day of treatment. PF4-heparin antibodies detected by ELISA were positive. Anticoagulant therapy was followed with fondaparinux. Oral anticoagulant therapy was started when the thrombocyte count reached >100000/mm<sup>3</sup> on the sixth day of treatment.

(*Tur Toraks Der 2009;193-5*)

**Key words:** Pulmonary embolism, heparin, thrombocytopenia, fondaparinux

*Received: 02. 07. 2007*

*Accepted: 03.11.2007*

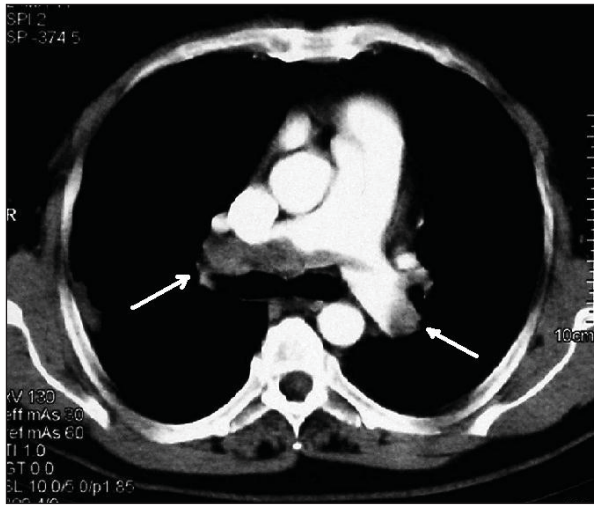
#### GİRİŞ

Derin ven trombozu ve/ veya pulmoner tromboembolizm (PTE) olgularında, trombositopeni sık rastlanılan bir bulgudur. Böyle olgularda başta heparin olmak üzere immün ya da immün olmayan mekanizmalarla gelişen ilaca bağlı trombositopeni, antifosfolipid sendromu, tüke-tim koagülopatisi (DİC), maligniteler, immün trombositopenik purpura ve masif tromboemboliye (MTE) bağlı trombositopeni düşünülmelidir. Heparine bağlı trombositopeni (HİT), heparin tedavisi sırasında gelişen önemli bir komplikasyondur. Immün mekanizmalarla oluşan HIT, heparin tedavisi kesilip farklı bir antikoagulan tedavi başlanmazsa %18-%50 oranında ölümlerle sonuçlanır [1,2]. Patogenezi, trombosit agregasyonu sırasında trombositlerin alfa granüllerinden açığa çıkan platelet faktör 4 (PF4) ile bağlanan heparinin, PF4'ün aminoasit konfigü-

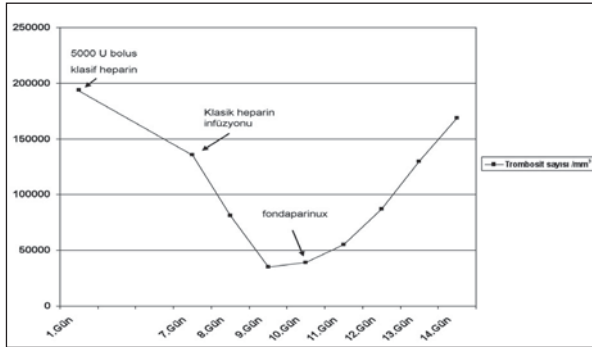
rasyonunda değişikliğe yol açması, bu sayede heparin-PF4 kompleksine karşı oluşan Ig G tipi antikorların bu komplekse bağlanarak trombosit agregasyonunu uyarması sorumlu tutulur [3]. Böylece bir taraftan tromboza eğilim oluşurken diğer taraftan trombosit sayısı azalır. Bu durumda antikoagulan tedavi seçeneklerini danaparoid, lepuridin, argatroban ve bir sentetik düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) olan fondaparinux oluşturur [4]. Ülkemizde danaparoid, lepuridin ve argatroban bulunmamaktadır. Bu yazının amacı fondaparinuxun HİT tedavisinde kullanılabilecek bir seçenek olduğunu hatırlatmaktır.

#### OLGU

Kırk sekiz yaşındaki erkek hasta, 3 gündür göğüs ağrısı, nefes darlığı ve arkasından fenalaşma yakınması ile başvurduğu bir merkezde çekilen spiral toraks bilgisayarlı tomografide (BT) her iki ana pulmoner arteri tıkayan



Şekil 1. Toraks BT kesitinde her iki ana pulmoner arterde trombüs görülüyor



Tablo 1. Trombosit sayısının seyri görülüyor

trombüs, trombüs proksimalinde pulmoner arterlerde ve sağ kalp boşluklarında genişleme izlenmesi üzerine tarafımıza sevk edildi (Şekil 1). Bir hafta önce şimdikine benzer göğüs ağrısıyla başvurduğu diğer bir merkezde, 5000 Ünite klasik heparin (KH) kullanılarak yapılan koroner anjiyografisinde, koroner damarların normal görüldüğü, işlem öncesi yapılan kan sayımında ise trombosit sayısının  $194000/\text{mm}^3$  saptandığı öğrenildi. Fizik muayenesinde siyanoz, çomak parmak, yardımcı solunum kası kullanımı, taşipne (solunum sayısı: 32/dk), hipotansiyon (90/60 mmHg), taşikardi (110/dk), boyun venlerinde dolgunluk, hepatojuguler reflü, kosta yayını 2 cm geçen ağrılı yumuşak hepatomegali saptandı. Laboratuvar bulgularında hipoksemi (56 mmHg), hipokarbi (28 mmHg), nötrofilik lökositoz (lökosit:  $21600/\text{mm}^3$ , nötrofil:  $16400/\text{mm}^3$ ), trombositopeni ( $138000/\text{mm}^3$ ), transaminaz (AST: 1403 U/L, ALT: 1062 U/L), laktat dehidrogenaz (LDH: 2883 U/L), D-Dimer (6038 mg/L), troponin I (1,17 ng/ml), beyin natriuretik peptid (BNP: 180 pg/ml) değerlerinde yükseklik, protrombin zamanında uzama (PT: 19.4 sn, INR: 1.6) saptandı. Elektrokardiyografide anterior derivasyonlarda nonspesifik T dalga değişiklikleri izlendi. Yatak başında yapılan hepatik venöz doppler ve alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografisinde özellik saptanmadı. Ekokardiyografide sağ kalp boşluklarında genişleme ve pulmoner hipertansiyon [pulmoner arter basıncı (PAB): 54 mmHg] saptandı. Mevcut klinik bulgularla

masif PTE tanısıyla doku plazminojen aktivatoru (r-tPA 100mg/2 saat) intravenöz infüzyonla verildi. Arkasından tedaviye, bolus dozu yapılmadan 18 U/kg/h başlangıç dozu ile aktive parsiyel tromboplastin (aPTT) zamanını iki kat yükseklikte tutacak şekilde KH infüzyonu ile devam edildi [Bazal aPTT değeri 35 sn (kontrol: 32 sn)] saptandı. KH infüzyonu başladıktan 3 gün sonra trombosit sayısının  $39000/\text{mm}^3$ 'e kadar düşmesi üzerine KH infüzyonu sonlandırıldı. Bu aşamada fizik muayene ile akut sağ kalp yetersizliği bulgularının, laboratuvar takiplerinde transaminazlar ve LDH'nın gerilediği görüldü. Protrombin zamanı normale döndü (13.6sn). Periferik kan yaymasında hemogramla uyumlu trombositopeni dışında patoloji izlenmedi. Eritrositlerde fragmantasyon izlenmediği için DİC tanısından uzaklaşıldı. Anamnezde masif PTE için hazırlayıcı faktör bulunmaması ve alt ekstremitte venöz tromboemboli saptanmaması üzerine tromboemboliye ve trombositopeniye yol açabilecek hematolojik bir maligniteyi dışlayabilmek için yapılan kemik iliği aspirasyonunda normal sayı ve morfolojide megakaryositler izlenirken patolojik bir bulgu saptanmadı. KH infüzyonu sonlandırıldıktan sonraki 24 saat içerisinde trombosit sayısında belirgin bir değişiklik olmadı. Herhangi bir kanama ya da yeni bir tromboz kliniği gelişmedi. Heparin infüzyonu sonlandırıldığı anda alınan serum örneğinde ELISA yöntemi ile bakılan PF4-heparin kompleksine karşı gelişmiş IgG tipi antikorlar saptandı. HIT tanısı ile 7,5 mg fondaparinux SC 1x1 ve immuntrombositopenik purpura kesin olarak dışlanamayacağı için 1mg/kg/gün dozunda metil-prednizolon tedavisi başlandı. Bu tedavi ile trombosit değerleri günler içerisinde hızla yükseldi (Tablo 1). Tedavinin başlangıcından itibaren 10. günde, fondaparinux tedavisinin ise 6. gününde trombosit sayısının  $100000/\text{mm}^3$ 'ün üzerine çıkması ile oral antikoagulan tedavi başlandı ve INR düzeyi 2'nin üzerine çıkınca fondaparinux kesildi. INR 2-3 arasında olacak şekilde oral antikoagulan dozu ayarlandı. PF4-heparin kompleksi antikorlarının saptanması HIT tanısını kuvvetle desteklediğinden ITP tanısından uzaklaşıldı ve metil-prednizolon dozu kademeli azaltılarak kesildi. Tedavinin 2. haftasının sonunda çekilen kontrol toraks BT'de her iki ana pulmoner arter içerisinde trombüs görünümünün devam ettiği ancak rekanalize olduğu, proksimal pulmoner arter çaplarının normale döndüğü görüldü. Ekokardiyografi kontrolünde PAB: 35 mmHg saptandı. Akut dönemde olduğu için protein C, protein S ve antitrombin III testleri istenmedi. Homosistein düzeyi normal, antikardiyolipin antikorları ve lupus antikoagülanı negatif bulundu. Protrombin 20210A ve F aktör V Leiden mutasyonu saptanmadı.

## TARTIŞMA

Heparin bağlı trombositopeni (HİT); patogenez, ortaya çıkış süresi ve seyri ile iki farklı klinik gösterir. İmmun olmayan HİT, heparin tedavisinden sonraki ilk 5 günde ortaya çıkar. Genel olarak trombosit sayısı  $100.000/\text{mm}^3$ 'ün altına inmez. Selim seyirli olup, heparin tedavisine devam edilebilir ve tedavi bitiminde trombosit sayısı normale döner [5]. İmmun mekanizmalarla oluşan HİT ise genellikle heparin tedavisi başladıktan sonra 5-10.

günlerde ortaya çıkar ve fatal seyirlidir. Eğer son 3 ay içerisinde heparin kullanımı söz konusu ise bu süreç daha kısa olabilir. Onbeş günden daha sonra ortaya çıkması beklenen bir durum değildir [6]. Trombosit sayısı  $>50$  oranında düşer. Şiddetli trombositopeni ( $<15000/\text{mm}^3$ ) nadirdir. Tabloya %29-75 oranına tromboz eşlik eder [7]. Hastaların %10-20'inde injeksiyon bölgesinde deri nekrozu gelişir. Klinik seyrin yanı sıra PF4-heparin kompleksi antikorunun pozitif saptanması tanıyı destekler [4]. HİT, hem KH hem de düşük molekül ağırlıklı heparine (DMAH) bağlı olarak gelişebilir. KH ile gelişme riski biraz daha fazladır [8,9]. HİT ile ayırıcı tanıda güçlük yaratabilecek nadir bir trombositopeni nedeni ise MTE'de pıhtının kendisidir. Pıhtı yüzeyinden açığa çıkan tromboplastik maddeler trombosit agregasyonunu uyarır ve trombositler bu şekilde tüketilir (MTE'ye bağlı trombositopeni) [6]. Bu mekanizma ile akut PTE vakalarının %10'unda trombosit sayısı  $150000/\text{mm}^3$ 'ün altında olabileceği söylenmektedir [10]. MTE'ye bağlı trombositopenide büyük bir trombus vardır ve trombosit sayısı  $30000-90000/\text{mm}^3$  arasında değişebilir. Trombositopeni genellikle tanı anında vardır ya da birkaç gün içerisinde belirir ve heparin tedavisi ile ilk birkaç gün trombosit sayısında düşüş devam etse de, sonrasında trombosit sayısı hızla normale döner [6]. Heparin tedavisi altında trombosit sayısında düşüş devam edebileceği için yalnızca HİT tanımı da kullanılmaktadır [11]. Böyle bir klinik seyri HİT'den ayırdetmek zordur. Olgumuzda, heparin tedavisine rağmen 72 saat içerisinde trombosit sayısında yükselme olmaması, aksine giderek düşmesi, MTE'ye bağlı trombositopeninin aleyhine olarak yorumlanmıştır [6]. PF4-heparin kompleksi antikorlarının saptanmasıyla ve trombolitik ajanların doğrudan trombositopenik etkisi bilinmediğinden r-tPA'a bağlı trombositopeni olasılığından da uzaklaşmıştır [12].

HİT tedavisinde heparinin kesilmesi ilk basamaktır. Sonrasında farklı bir antikoagulan ile tedaviye devam etmek gerekir. Oral antikoagulan tedavi, mikrotrombus oluşumuna neden olabileceği için trombosit sayısı  $100.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerine çıkmadan başlanmamalıdır [4]. HİT tedavisinde seçilebilecek antikoagulanlar; bir heparinoid olan danaparoid, geri dönüşümsüz direk trombin inhibitörü rekombinant hirudin olan lepirudin, geri dönüşümlü direk trombin inhibitörleri bivalirudin, argatroban ve fondaparinuxtur [6]. Söz konusu antikoagulanlar HİT tedavisinde FDA onaylıdır. Fondaparinux (Arixtra 2,5 mg flakon), sentetik bir pentasakariddir ve Faktör Xa inhibitörü olarak etki eder. Ağırlıklı olarak renal yolla vücuttan uzaklaştırılır ve ağır renal yetersizliği olanlarda kullanılmaz. Yapılan çalışmalarda derin ven trombozu profilaksisi ve tedavisinde en az diğer DMAH'ler kadar etkili olduğu gösterilmiştir. [13-15]. Fondaparinuxun trombositopeniye yol açmadığı bilinmektedir [3]. Tedavi günde tek doz subkutan uygulanır. PTE olgularında tedavi dozu, 50 kg'ın altında vücut ağırlığı için 5 mg/gün, 50-100 kg için 7,5 mg/gün, 100 kg'ın üzerinde vücut ağırlığı için 10 mg/gündür [16]. Ülkemizde sağlık bakanlığı onayı, sadece ortopedik cerrahide, derin ven trombozu profilaksisi için 2,5 mg/gün dozundadır.

MTE'si olan ve heparin almakta olan hastalarda trombositopeni geliştiğinde HİT ve MTE'ye bağlı trombositopeni ayrımı önemlidir. Klinik seyrin tipik olmamasına karşın, PF4-heparin kompleksi antikorunun pozitif saptanması ile HİT tanısı desteklenen olgumuz, HİT tedavisinde etkinliği güncel çalışmalarla gösterilmiş ve ülkemiz ilaç piyasasında bulunan tek alternatif antikoagulan olan fondaparinux ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Kappa JR, Fisher CA, Berkowitz HD, et al. Heparin-induced platelet activation in sixteen surgical patients: Diagnosis and management. *J Vasc Surg* 1987;5:101-9.
2. Laster J, Cikrit D, Walker N, Silver D. The heparin induced thrombocytopenia syndrome: An update. *Surgery* 1987;102:763-70.
3. Kuo KH, Kovacs MJ. Fondaparinux: A potential new therapy for HIT. *Hematology* 2005;10:271-5.
4. Greinacher A, Warkentin TE. Recognition, treatment, and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: review and update. *Thromb Res* 2006;118:165-76.
5. Pravinkumar E, Webster NR. HIT/HITT and alternative anticoagulation: Current concepts. *Br J Anaesth* 2003;90:676-85.
6. Craig S. Kitchens. Thrombocytopenia due to acute venous thromboembolism and its role in expanding the differential diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: *American Journal of Hematology* 2004;76:69-73.
7. Nand S, Wong W, Yuen B, et al. Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: Incidence, analysis of risk factors, and clinical outcomes in 108 consecutive patients treated at a single institution. *Am J Hematol* 1997;56:12-6.
8. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med* 2005;165:1777-81.
9. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005;106:2710-5.
10. Sasahra AA, Bell WR, Simon TL, et al. The phase II urokinase-streptokinase pulmonary embolism trial: a national cooperative study. *Thromb Diath Haemorrh* 1975;33:464-76.
11. Warkentin TE. Venous thromboembolism in heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:343-51.
12. Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007;357:580-7.
13. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;140:867-73.
14. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349:1695-702.
15. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: A randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;359:1721-6.
16. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism part II: treatment and prophylaxis. *Circulation* 2006;114:42-7.