

Θρομβοπενία από ηπαρίνη: αντιμετώπιση με fondaparinux

Ε. ΓΡΟΥΖΗ, Η. ΚΥΡΙΑΚΟΥ, Ι. ΠΑΝΑΓΟΥ, Ι. ΣΠΗΛΙΩΤΟΠΟΥΛΟΥ
Τμήμα Αιμοδοσίας Νοσοκομείου ΚΑΤ, Αθήνα

Η ανοσολογική (ή τύπου II) θρομβοπενία από ηπαρίνη (HIT) αποτελεί τη σοβαρότερη και δυνητικά θανατηφόρα παρενέργεια της ηπαρινοθεραπείας, που συνοδεύεται από σοβαρά θρομβοεμβολικά επεισόδια^{1,2,3}. Οφείλεται σε αντισώματα έναντι του συμπλέγματος παράγων-4-των αιμοπεταλίων / ηπαρίνη (PF4 / H-αντισώματα), που οδηγούν σε ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και στην αυξημένη παραγωγή θρομβίνης. Εμφανίζεται 4-14 ημέρες μετά την έναρξη της ηπαρινοθεραπείας, ενώ σε ασθενείς που έλαβαν τους προηγούμενους 3 μήνες ηπαρίνη μπορεί να εμφανισθεί ακόμη και το πρώτο 24ωρο. Η συχνότητά της ανέρχεται σε 2-5% για την κλασσική ηπαρίνη (UFH), ενώ είναι χαμηλότερη για τις χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες (LMWHs). Αποτελεί παροδική προθρομβωτική κατάσταση, που παρέρχεται με την αποκατάσταση του αριθμού των αιμοπεταλίων στα φυσιολογικά επίπεδα εντός ημερών ή εβδομάδων από τη διακοπή της ηπαρίνης και την εφαρμογή εναλλακτικής αντιπηκτικής αγωγής. Μπορεί να οδηγήσει σε γάγγραινα των κάτω άκρων και ακρωτηριασμό, που συνδέονται με τη λήψη αντιβιταμινών-K κατά την αρχική φάση. Αν αφηθεί χωρίς θεραπεία η συχνότητα νέων θρομβοεμβολικών επεισοδίων είναι 30%-50%, ενώ η θνητότητα ανέρχεται στο 30%. Η εναλλακτική αντιπηκτική αγωγή περιλαμβάνει κυρίως τους άμεσους αναστολείς της θρομβίνης (λεπιρουδίνη και argatroban) και το ηπαρινοειδές danaparoid. Η αποτελεσματικότητα των παραγόντων αυτών περιορίζεται λόγω δημιουργίας αντισωμάτων έναντι της λεπιρουδίνης και διασταυρούμενης αντίδρασης των PF4 / H-αντισωμάτων με το Danaparoid. Το fondaparinux είναι συνθετικός πεντασακχαρίτης με εκλεκτική δράση έναντι του FXa και ελκυστικά χαρακτηριστικά, αφού μπορεί να χορηγηθεί σε μία ημερήσια δόση υποδορίως. Παρότι το φάρμακο έχει ταυτόσημη δομή με την πεντασακχαριδική αλληλουχία της ηπαρίνης, το μέγεθος του είναι μικρότερο από αυτό που αναγνωρίζεται από την πλειοψηφία των PF4 / H-αντισωμάτων, και επομένως θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία της HIT4.

Λέξεις κλειδιά: θρομβοπενία, επιπλοκές ηπαρινοθεραπείας, θρομβοεμβολικό επεισόδιο, fondaparinux

Παρούσα μελέτη

Στη μελέτη μας αναλύθηκε αναδρομικά η χρήση του fondaparinux για τη θεραπεία 24 ασθενών με οξεία HIT από UFH ή από διάφορες LMWHs, κατά το διάστημα Ιανουάριος 2003 έως Ιανουάριος 2008. Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με παρόμοια ομάδα 20 ασθενών που έλαβαν λεπιρουδίνη στο ίδιο χρονικό διάστημα στο νοσοκομείο μας.

Όλοι οι ασθενείς πληρούσαν τα κατά Warkentin³ διαγνωστικά κριτήρια της HIT που απαιτούν:

α) πτώση των αιμοπεταλίων >50% των βασικών τιμών κατά τη διάρκεια της ηπαρινοθεραπείας, με ή χωρίς νέα θρομβοεμβολικά επεισόδια,

β) αποκλεισμό άλλων αιτίων θρομβοπενίας,

γ) αύξηση των αιμοπεταλίων 3-8 ημέρες από τη διακοπή της ηπαρίνης.

Η εργαστηριακή επιβεβαίωση των PF4 / H-αντισωμάτων έγινε με μέθοδο ELISA ή/και τεχνική μικροσωληναρίων γέλης (Diamed AG).

Στο σύνολο των ασθενών 16 ήταν άνδρες και 26 γυναίκες (μέση ηλικία 65.1 ± 19.1 έτη, εύρος 17-92), ενώ ο αριθμός των αιμοπεταλίων και στις δύο ομάδες ήταν φυσιολογικός πριν από τη χορήγηση της ηπαρίνης. Η μέση ελάχιστη τιμή αιμοπεταλίων ήταν $109 \times 10^9/L$ στην ομάδα του fondaparinux (δύο ασθενείς είχαν θρομβοκυττάρωση) και $50 \times 10^9/L$ στην ομάδα της λεπιρουδίνης. 11 ασθενείς είχαν λάβει UFH ή LMWH ως ►

► θεραπεία φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, και 33 LMWH ως θρομβοπροφύλαξη. Ο μέσος χρόνος εμφάνισης της θρομβοπενίας ήταν 7,3 vs 7,1 ημέρες αντίστοιχα μετά την έναρξη της ηπαρίνης. Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν υποβληθεί σε διάφορες ορθοπαιδικές επεμβάσεις ή ήταν πολυτραυματίες, ενώ 3 και 1 αντίστοιχα ήταν παθολογικοί ασθενείς. 14 ασθενείς της ομάδας του fondaparinux και 19 της ομάδας της λεπιρουδίνης εμφάνισαν νέα θρομβοεμβολική επιπλοκή συνδεδεμένη με τη HIT. Σε όλες τις περιπτώσεις αμέσως μετά την αναγνώριση του συνδρόμου, η UFH ή η LMWH διεκόπη και οι ασθενείς έλαβαν είτε fondaparinux υποδοριώς ανάλογα με το σωματικό βάρος (7,5mg και 10mg σε ΣΒ 50-100Kg και >100Kg αντίστοιχα) δεδομένου ότι κανείς δεν είχε νεφρική ανεπάρκεια, είτε λεπιρουδίνη σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση σε δόση 0,15mg/Kg/h προσαρμοζόμενη ανάλογα με το χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT).

Επιπρόσθετα 9 ασθενείς έλαβαν ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIgG) λόγω σοβαρής θρομβοπενίας. Σε 2 ασθενείς τοποθετήθηκε φίλτρο στην κάτω κοίλη φλέβα, ενώ σε 3 (1 στην ομάδα του fondaparinux και 2 στην ομάδα της λεπιρουδίνης) έγινε ακρωτηριασμός κάτω άκρου λόγω φλεβικής γάγγραινας. Η επιπλοκή αυτή εμφανίστηκε πριν τη διακοπή της ηπαρίνης και πιθανότατα οφείλεται στην καθυστερημένη αναγνώριση του συνδρόμου. Συνολικά 3 ασθενείς απεβίωσαν από αίτια μη συνδεδεμένα με την HIT. Οι υπόλοιποι 41 ασθενείς είχαν επιτυχή κλινική έκβαση και μετά την άνοδο των αιμοπεταλίων έλαβαν θεραπεία με αντιβιταμίνες-Κ. Σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση νέου θρομβοεμβολικού επεισοδίου, φαίνεται να είναι το μέγεθος της θρομβοπενίας και η ανεύρεση υψηλών τιμών οπτικής πυκνότητας της ELISA κατά την ανίχνευση των PF4 / H-αντισωμάτων (Pearson Correlation $p=0,02$ και $p=0,03$ αντίστοιχα).

Συζήτηση-Συμπεράσματα

Παρότι σήμερα η χρήση των LMWH έχει υποκαταστήσει την UFH, η HIT εξακολουθεί να αποτελεί πρόβλημα, διότι ο απόλυτος αριθμός των νοσοκομειακών ασθενών που εκτίθεται τόσο σε UFH ή LMWH (και επομένως βρίσκεται σε κίνδυνο να αναπτύξει HIT) είναι μεγάλος. Η θνητότητα που οφείλεται σε θρομβοεμβολικές επιπλοκές είναι υψηλή, αφού η θρομβωτική διαδικασία εξακολουθεί και μετά τη διακοπή της ηπαρίνης. Επομένως η χορήγηση εναλλακτικής αντιπηκτικής αγωγής είναι απαραίτητη. Το fondaparinux έχει χρόνο ημίσειας ζωής 18 ώρες και επομένως μπορεί να χορηγηθεί σε μία ημερήσια δόση, ενώ εμφανίζει γραμμική δόσοεξαρτώμενη φαρμακοκινητική. Ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας με fondaparinux δεν είναι μεγαλύτερος σε σχέση με τις LMWH, όταν χρησιμοποιείται για πρόληψη ή θεραπεία της θρομβοεμβολικής νόσου (2,5mg και 7,5mg αντίστοιχα), ενώ δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια⁴.

Οι 24 ασθενείς που παρουσιάζονται είχαν επιτυχή έκβαση με το fondaparinux. Δεν παρατηρήθηκαν αιμορραγικές εκδηλώσεις ή άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Η αλληλοεπικάλυψη με τις αντιβιταμίνες-Κ δεν προκάλεσε αιμορραγίες ή φλεβική γάγγραινα. Η σειρά που παρουσιάζεται είναι η μεγαλύτερη

που υπάρχει μέχρι σήμερα στη βιβλιογραφία. Τα δεδομένα αυτά, καθώς επίσης λίγες αναφορές περιστατικών^{5,6}, μικρές σειρές ασθενών⁷ και μια προοπτική πιλοτική μελέτη⁸ από τη βιβλιογραφία, υποδηλώνουν ότι το fondaparinux αποτελεί αποτελεσματική και ασφαλή θεραπευτική προσέγγιση για τη HIT. Παρότι η έκβαση των ασθενών ήταν άριστη, 2 δημοσιευμένες περιπτώσεις θρομβοπενίας που συνδέονται με τη χορήγηση του fondaparinux^{9,10}, υποδηλώνουν ότι απαιτούνται περαιτέρω σχεδιασμένες μελέτες προκειμένου να αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του στην HIT.

ABSTRACT

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a life-threatening immune response to heparin that is associated with a high risk of thromboembolic complications. The syndrome is caused by antibodies that are reactive against complexes of heparin/platelet factor 4 (H/PF4). For patients with HIT, the discontinuation of heparin alone is not sufficient and the diagnosis necessitates the administration of an alternative anticoagulant. Fondaparinux is a synthetic pentasaccharide that bind to antithrombin and potentiates inhibition of factor Xa. Data had shown that fondaparinux is structurally too short to induce an antibody response and could be a useful agent to treat HIT. We retrospectively analyzed the successful use of fondaparinux in the treatment of 24 patients with acute HIT during unfractionated heparin (UFH) or low-molecular-weight heparin (LMWH) administration, and compared the results to a similar population of 20 patients who were treated with lepirudin, in our hospital. All treated patients had a complete platelet count recovery, and none experienced a new thromboembolic complication or major bleeding. The development of limb gangrene in both groups may have been a result of delayed recognition of HIT. Our data suggest that fondaparinux may be considered as a safe and effective alternative treatment in HIT complicated with or without thrombosis.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1471-1478.
2. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133:340S-380S.
3. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2003; 121:535-55.
4. Kuo KH, Kovacs MJ. Fondaparinux: A potential new therapy for HIT. *Hematology* 2005; 10:271-275.
5. D'amico EA, Villaca PR, Gualandro FM, et al. Successful use of Arixtra in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, Budd-Chiari syndrome and heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2003; 1:2452-2453.
6. Spyropoulos AC, Magnuson S, Koh SK. The use of fondaparinux for the treatment of venous thromboembolism in a patient with heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis caused by heparin flushes. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4:653-657.
7. Kuo HM, Kovacs MJ. Successful treatment of heparin induced thrombocytopenia (HIT) with fondaparinux. *Thromb Haemost* 2005; 93:999-1000.
8. Lobo B, Finch C, Howard A, et al. Fondaparinux for treatment of patients with acute heparin induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2005; 99:208-214.
9. Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med* 2007; 356:2653-2654.
10. Rota E, Bazzan M, Fantino G. Fondaparinux-related thrombocytopenia in a previous low-molecular-weight-heparin (LMWH)-induced heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2008; 99:779-781.