

DERİN VEN TROMBOZUNDA, GÜNDE İKİ KEZ UYGULANAN VE GÜNDE TEK DOZ UYGULANAN DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLİ HEPARİN TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF TWICE DAILY LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARIN VERSUS ONCE DAILY REGIMEN FOR THE TREATMENT OF DEEP VEIN THROMBOSIS

Hakan UNCU

Ankara Güven Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniđi

Özet

Amaç: Derin ven trombozu (DVT) tedavisinde, günde iki kez uygulanan düşük molekül ağırlıklı heparinlerin etkili ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Bu prospektif çalışmanın amacı ise, akut derin ven trombozunda, günde iki kez uygulanan ve günde tek doz uygulanan düşük molekül ağırlıklı heparin tedavilerinin karşılaştırılmasıdır.

Yöntem: Duplex-Doppler ultrasonografi ile alt ekstremité akut derin ven trombozu tanısı konan hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Birinci gruptaki hastalar günde iki kez yapılan 9500 IU Axa/ml nadroparin ile, ikinci gruptaki hastalar ise günde bir kez yapılan 19000 IU Axa/ml nadroparin ile 10 gün boyunca tedavi edildiler. Oral antikoagulanı 3 ay boyunca devam edildi. Hastalar 3 ay süreyle kontrol edildi.

Bulgular: Her iki gruptaki hastaların semptomları düzeldi ve günlük yaşamlarına döndüler. Günde iki kez uygulanan gruptaki bir hastada DVT tekrarladı. İki grupta da ölüm, büyük kanama, pulmoner emboli görülmüdü.

Sonuç: DVT tedavisinde günde tek doz uygulanan düşük molekül ağırlıklı heparin, günde iki kez yapılan tedavi kadar etkili ve güvenilirdir. İyi tolere edilen, maliyeti düşük ve daha kolay bir uygulama olarak, tedavide ilk tercih olabilir. (Damar Cer Der 2006;15(3):15-19).

Anahtar Kelimeler: Derin ven trombozu, düşük molekül ağırlıklı heparin

Abstract

Background: Low-molecular-weight heparin twice daily have been shown to be safe and effective for the treatment of deep vein thrombosis (DVT). The aim of this study is to compare a once daily with twice daily regimen of low-molecular-weight heparin for the treatment of acute deep vein thrombosis.

Methods: The patients with acute DVT in the lower extremity who were diagnosed using duplex Doppler ultrasonography were randomly divided into two groups. The patients in the first group were treated with nadroparin (9500 IU Axa / ml) twice daily and the patients in the second group were treated with nadroparin (19000 IU Axa/ml) once daily for 10 days. Oral anticoagulant continued for 3 months. The patients were followed-up for 3 months.

Results: The symptoms of the patients in two groups were relieved and they returned to their own daily life. Recurrent DVT occurred only in one patient in twice daily group. Death, major bleeding or pulmonary embolism was not seen in the both once and twice daily groups.

Conclusion: Once daily low-molecular-weight heparin is as safe and effective as twice daily regimen for the treatment of DVT. This well tolerated, cost saving and easier regimen may be the first choice for the treatment. (Turkish J Vasc Surg 2006;15(3):15-19).

Keywords: Deep vein thrombosis, low molecular weight heparin

Doç.Dr. Hakan UNCU

Güven Hastanesi

fiimflek sokak, No: 29

06450 Kavaklıdere, ANKARA

Tlf. 312.4687220

Faks.312.4683260

GİRİŞ

Ölümcül olan veya olmayan pulmoner embolilere sebep olabilen, ya da kronik venöz yetmezlikle sonlanabilen derin ven trombozu (DVT), sık karşılaşılan ve önemli bir sağlık problemidir. Bazı toplumlarda her 100.000 kiffide yıllık 160 yeni vaka görülmektedir.⁽¹⁾ DVT tedavisinde amaç; tromboz nüksünü ve pulmoner emboli oluşumunu önlemek, bunu yaparken de kanamaya sebep olmamaktır. Son 30 yıldır yapılan klasik uygulama ; en az 5 gün süreyle intravenöz standard heparin tedavisi ve oral antikoagulan ile en az 3 ay devam edilmesidir. Bu tedavi başarılı olmakla birlikte, hastanın hastanede yatmasının gerektirmekte ve tedavi sırasında sürekli olarak aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) bakılması zorluğu bulunmaktadır. Daha sonra geliştirilen düşük molekül ağırlıklı heparinlerin (DMAH), klasik heparin kadar etkili oldukları anlaşılmıştır. Subkutan uygulanan ve günlük aPTT takibi gerektirmeyen düşük molekül ağırlıklı heparinler ile yapılan tedavide, hastanede yatmak mecburiyeti olmadığı için, maliyet de düşmektedir. Daha iyi biyoyararlanım ve daha uzun yaralanma ömrü olan DMAH'lerin diğer avantajı da, major kanama komplikasyonunun az olması ve daha düşük oranda trombositopeni görülmesidir.^(4,5)

Geliştirilen DMAH'ler hastanın kilosuna göre günde iki kez yapılmakta idi. Halbuki aynı etkiyi yapan ve daha fazla riski olmayacak tek doz subkutan uygulanabilen DMAH ile tedavi daha kolaylaşacaktı. Etkisi 24 saat devam eden tek doz DMAH, hasta için daha konforlu ve daha ucuz olup, uygulama kolaylığı vardı.^(6,7)

Bu prospektif randomize çalışmanın amacı da, pulmoner emboli bulgusu olmayan akut semptomatik derin ven trombozlu hastalarda günde tek doz uygulanan düşük molekül ağırlıklı heparinin, günde iki kez uygulanan DMAH kadar etkili ve güvenli olup olmadığına sorusuna cevap aramaktır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Fizik muayene ve renkli duplex Doppler ultrasonografi incelemesi ile, alt ekstremitede popliteal ven veya daha yukarı bölgeye uzanan akut derin ven trombozu tanısı

konan yirmi hasta randomize olarak iki gruba ayrıldı. V.cava inferior trombozu olan, son 6 ayda DVT geçiren, son 48 saatte antikoagulan uygulanan, son 15 gün içinde ameliyat geçiren hastalar ve hamileler bu çalışmaya alınmadı. Aktif hemoraji veya kanama diyatezi bulunan hasta yoktu.

Hastaneye kabul edildikten sonra, tüm hastaların alt ekstremitelerinde üç ayrı bölgeden karıbağı olarak ölçümleri yapıldı ve elevasyona bağlandı. Tam kan sayımı, aPTT, protrombin zamanı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerine bakıldı. Hiçbir hastanın bu laboratuvar sonuçlarında patolojik bulgu yoktu. Üç gün hastanede yatırılan ve bu süre içinde bacak elevasyonuna devam edilen hastalar, ikinci günden itibaren 30/40 mm Hg basınçlı külotlu kompresyon çorapları ile mobilize edildiler.

Birinci gruptaki on hastaya, 9500 IU AXa /ml nadroparin 12 saat arayla günde iki kez subkutan uygulandı. İkinci gruptaki hastalara ise 19.000 IU AXa/ml nadroparin formülasyonundaki DMAH günde tek doz olarak uygulandı. Her iki gruptaki hastalarda uygulama dozu 0.01ml/kg nadroparin idi. DMAH tedavisine iki gruptaki hastalarda da 10 gün süreyle devam edildi. Hastalara ilk üç gün 500 ml dextran 40 i.v infüzyon verildi. Üçüncü günden sonra oral warfarin bağlandı. Dördüncü, 7.nci ve 10.ncu günlerde PTZ, aPTT, hemoglobin, hematokrit ve trombosit sayımları yapıldı. Yirmi gün

aralıklarla protrombin zamanı bakılarak , INR (Uluslararası norm oranı) 2-3 arasında tutulacak şekilde, 3 ay süreyle kullanılan warfarin dozu ayarlandı. İkinci gruptaki hastaların özellikleri ve risk faktörleri tablo 1 ve tablo 2' de gösterilmiştir. Gruplar arasında farklılık olmadığı belirlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların özellikleri

	Grup I (n=10) Günde iki doz	Grup II (n=10) Günde tek doz
Yaşı	51.4 (30-80)	51.1 (24-89)
Ağırlık (kg)	83.0 (60-90)	83.2 (70-106)
Erkek/Kadın	5/5	5/5
DVT* düzeyi		
iliak	3	3
Femoral	6	5
Popliteal	1	2

DVT* Derin ven trombozu

Tablo 2. Risk Faktörleri

	Grup I (n=10) Günde iki doz	Grup II (n=10) Günde tek doz
Aile hikayesi	2	3
OKS*/ Hormon	-	-
Malignite	2	-
Obezite	1	2
Varis	2	2
Geçirilmiş DVT**	2	2
Son 3 ayda immobilizasyon	1	1
Son 3 ayda travma	2	2
Son 1 yılda ameliyat	3	2
Kalp yetmezliği	1	1
Hipertansiyon	4	4
Diabet	2	1
Pulmoner hastalık	1	-
Nefrolitiazis+Üriner enfeksiyon	2	1

OKS* Oral Kontraseptif
DVT** Derin ven trombozu

Birinci gruptaki bir hastada kolon karsinomu, bir hastada ise kolanjiokarsinoma tanısı vardı. Travma anamnezi, birinci gruptaki iki hastada vardı. Bunlar patella fraktürü ve menisküs lezyonu olarak kaydedildi. İkinci grupta ise, bir hastada trafik kazası sonrası vertebra fraktürü olduğu belirlendi.

İlk gruptaki hastalarda, son bir yıl içinde ameliyat edilen üç hasta bulunuyordu. Yapılan ameliyatlara kalça protezi, kolon rezeksiyonu ve sezeryan idi. İkinci grupta, vertebra fraktürü ve femoral vasküler yaralanma sebebi ile ameliyat edilen iki hasta vardı.

BULGULAR

Semptomların başlaması ile bize başvuru arasında geçen süre, birinci gruptaki hastalarda ortalama 12 gün (1-30 gün), ikinci gruptaki hastalarda ise 15.2 gün (1-45 gün) idi. Başvuru ile birlikte tedaviye başlandı. Hastalar 3 aylık tedavi süresince izlendi. Sonuçlar tablo 3'de gösterilmektedir.

İki grupta yer alan hiçbir hastada ölüm olmadı. Gruplarda yer alan hiçbir hastada pulmoner emboliyi önleyecek göğüs ağrısı, dispne gibi herhangi bir semptoma rastlanmadığı için göğüs sintigrafisine gerek görülmedi. İkinci gruptaki hiçbir hastada DVT nüksü görülmezken, birinci gruptaki bir hastada günde iki kez

yapılan DMAH tedavisi sırasında DVT tekrarlaması tanısı Doppler USG ile doğrulanması, tedavi protokolüne devam edilmifdir.

Tablo 3. Tedavi sonuçları

	Grup I (n=10) Günde iki doz	Grup II (n=10) Günde tek doz
Mortalite	-	-
Pulmoner emboli	-	-
DVT* tekrar	1	-
Majör kanama	-	-
Minör kanama	1	1
Trombositopeni	-	-
Semptomlarda düzelme	10	10

DVT* Derin ven trombozu

Gruplardaki hiçbir hastanın hemoglobin düzeyinde 2 gr/dl den daha fazla bir düşme kaydedilmemiştir. Kan transfüzyonu ihtiyacı olan, tedaviyi kesmeyi ya da müdahaleyi gerektiren bir kanama olmadı. Birinci ve ikinci gruptaki birer hastada (%10) belirgin cilt kanamaları fleklinde ortaya çıkan minor kanama tesbit edildi. Hiçbir hastada tedaviye bağlı olarak trombositopeni gelişmedi, trombosit sayısı 100.000/mm³ altına düşen hasta olmadı. Bazı hastalarda tedavi sonrasında trombosit sayılarında yükselme olduğu dikkati çekti.

Her iki grupta yer alan hastalarda 10.ncu günde semptomların düzeldiği belirlendi. Ağrı hissi ve ağrı şikayetleri kalmadı. Sürdürmekte oldukları hayat kalitesi yeniden sağlandı ve normal hayatlarına dönebildiler. Onuncu gün ölçümlerinde, gruplardaki sekiz hastada karıncık çap ölçümleri eşitlendi. İkinci hastada ise, trombozlu ekstremitelerde çap farkı azalmakla birlikte, birer cm.lik fark kaldığı kaydedildi. Oral warfarin tedavisi sırasında bu hastalarda da çapların eşitlendiği belirlendi. Yapılan kontrol renkli doplex Doppler USG ile, tüm hastalarda trombuslarda küçülme ve rekanalize akımlar belirlendi.

TARTIŞMA

DMAH'ler 1970'li yıllarda geliştirilmiş ve riskli ameliyat hastalarında oluşabilecek tromboemboliyi önlemede standard heparinlerden daha başarılı olduğu çok kısa sürede belirlenmiştir. (4, 8) Daha sonraki

araştırmaların konusu, yaralanma ömrü daha uzun olan DMAH'lerin derin ven trombozu tedavisindeki yeri olmuştur. DVT tedavisinde bafırsı ortaya konmuş olan standard klasik heparin tedavisine karşı, DMAH'lerin bir alternatif olup olamayacağı araştırılmıştır. Doksanlı yıllarda yapılan çalışmaları; subkutan günde iki kez uygulanan DMAH'lerin intravenöz standard heparinin yerini alabileceğini göstermiştir.^(9,10) Değişik DMAH'ler ile yapılan önemli karşılaştırmalı çalışmaları sonuçları değerlendirilen Lensing, tromboz nüksünün daha az olduğunu, trombus boyutlarında daha anlamlı küçülme belirlendiğini, mortalitenin % 47 oranında, major kanama riskinin de % 68 oranında azaldığını, dolayısıyla DMAH'lerin standard heparinden daha güvenli ve etkili olduğunu bildirmiştir.⁽⁴⁾ DMAH lerin bafırsının değerlendirilmedeki önemli kriterler; ölüm, pulmoner emboli, tromboz riski ve major kanama görülme oranlarının düşüklüğü, minor kanama ve trombositopeni oluşmaması, hastalarda semptomatik ve radyolojik olarak düzelme belirlenmesidir. Levine'nin enoxiparin ile yaptığı çalışmada major kanama oranı % 2, tromboz nüksü % 5.3,⁽¹²⁾ Koopman'ın nadroparin çalışmasında aynı oranlar sırasıyla % 0.5, % 6.9 olarak belirlenmiştir.⁽²⁾ Bu sonuçlar da, DMAH'lerin endişeye gerek duyulmadan etkin olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Evde DVT tedavisi; pulmoner emboli flüphesi ve kanama ihtimali yüksek olan hastalarda mümkün olamayacağı gibi, hastanede tedavi edilenlere oranla riski daha fazladır⁽³⁾. Fakat hastaların % 91'i evde yapılacak tedaviyi tercih etmektedir⁽¹¹⁾. Bu da DMAH'lerin tercih edilmesinin en önemli sebeplerinden birisidir. DMAH ile tedavi edilen hastaların % 75'i erken taburcu edilmekte ve tedavilerine ayakta devam edilmektedir. Bu şekilde yapılan tedavi, kısımların aktiviteleri ve sosyal hayatları açısından olumlu olmaktadır. Öte yandan, DMAH tedavisi klasik heparin tedavisine oranla % 34.5 daha ucuzdur. Hastaneye yatırılmadan yapılan DMAH tedavisinde ise maliyet % 57.4 oranında azalmaktadır.⁽⁶⁾ Etkinlik ve güvenilirliği belirlenen DMAH'lerin günde iki kez uygulanan dozun toplamının tek bir enjeksiyonla uygulanmasının olabilirliği konusu akıllara gelmiştir. Bir kerede verilen toplam dozun kanda ulaşacağı yüksek düzey sebebi ile kanama riskini

arttırabileceği ve kandaki düzeyinin 24 saat etkili düzeyde kalamayacağı için tromboz nüksünü önleyemeyeceğinden endişe edilmiştir. Fakat gönüllü sağlıklı insanlarda nadroparin ile yapılan çalışmada; renal yetmezlik yok ise, anti Xa aktivitesinin vücuttan uzaklaştırılabildiği, birikmediği gösterilmiştir.⁽⁷⁾ Günde tek doz DMAH uygulamasında Hull'ın tinzaparin ile ve Lindmarker'in deltaparin ile yaptığı ilk çalışmalardan olumlu sonuçlar alınmıştır.^(9,13) Kıyıl sonra yine deltaparin ile yapılan bir çalışmada, ciddi kanama oranı % 0.9, tromboz nüksü % 1.6 olarak bulunmuş, bu sonuçların günde iki kez DMAH uygulamalarından hiç farklı olmadığı belirlenmiştir.⁽⁶⁾ Tek doz deltaparin ile yapılan uygulamaların, standard heparin ve günde iki kez DMAH tedavisi kadar bafırsız olduklarının gösterilmesinden sonra, günde tek doz nadroparin ile , 651 hastalık çok geniş, randomize ve klinik sonuçlar ile değerlendirilen bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada; DVT nüksü tek doz uygulanan %2.5, iki kez uygulanan grupta % 3.9, major kanama oranları ise gruplarda sırasıyla %1.3 ve % 1.2 olarak bulunmuştur. Tek doz uygulamanın diğeri kadar güvenli olduğu, etkinliğinin ise daha fazla olduğu anlaşılmıştır.⁽¹⁶⁾

Tek doz DMAH'in etkinlik ve güvenilirliğini araştırılan çalışmamızın sonuçları da, bu çalışmalar ile paraleldir. Bu tedaviyi uyguladığımız hastalarımızda, DVT nüksü ve major kanama , mortalite görülmemiştir. Hasta sayısı olarak büyük olmayan bir çalışma olsa da ; klinik özellikler açısından aralarında farklılık olmayan iki hasta grubunda aynı ilaçın iki farklı uygulamasının karşılaştırılan ülkemizdeki ilk çalışmalardan bir tanesidir. Etkinlik ve güvenilirliği klinik ve radyolojik sonuçlar ile değerlendirilmiş, sonuçlarımız günde tek doz DMAH uygulamasının desteklemiştir.

Halen DMAH ile yapılan DVT tedavilerinde; hastaların yarısından fazlası hastaneye uzaklık, yataklık veya eflilik eden hastalıkları sebebi ile ya da ikna edilememelerinin sonucu olarak hastaneye yatırılmakta ise de, bu yönde çalışmalar arttıkça, daha fazla DVT hastası hastaneye yatırılmadan, daha konforlu, daha ucuz ve daha kolay bir yöntem olarak günde tek doz DMAH ile tedavi edilebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232:155-160
2. Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, Brandjes DPM, van der Meer J, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996; 334:682-687
3. Boccalon H, Elias A, Chale JJ, Cadene A, Gabriel S. Clinical outcome and cost of hospital vs home treatment of proximal deep vein thrombosis with a low-molecular-weight heparin. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1769-1773
4. Lensing AWA, Prins MH, Davidson BL, Hirsh J. Treatment of deep vein thrombosis with low-molecular-weight heparins. *Arch Intern Med* 1995; 155:601-607
5. Leizorovicz A. Comparison of the efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in the initial treatment of deep vein thrombosis. *Drugs* 1996;52 (suppl 7):30-37.
6. Lindmarker P, Holmström M. Use of low molecular weight heparin, once daily, for the treatment of deep vein thrombosis. A feasibility and health economic study in an out patient setting. *J Intern Med* 1996;240:395-401
7. Boneu B, Navarro C, Cambus JP, Caplain H, d'Azemar P, Necciari J, et al. Pharmacodynamics and tolerance of two nadroparin formulations delivered for 10 days at therapeutic dose *Thromb Haemost* 1998; 79: 338-341
8. Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. *Blood* 1992; 79: 1-17
9. Hull RD, Rascob GE, Pineo GF, Green D, Trowbridge AA, Elliott CG, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 326:975-982
10. Prandoni P, Lensing AWA, Büller HR, Carta M, Cogo A, Vigo M, et al. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep vein thrombosis. *Lancet* 1992; 339:441-445
11. Harrison L, Mc Ginnis J, Crowther M, Ginsberg J, Hirsh J. Assessment of out-patient treatment of deep-vein thrombosis with low-molecular-weight heparin. *Arch Intern Med* 1998; 158:2001-2003
12. Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis 1996; 334:677-681
13. Lindmarker P, Holmström M, Granqvist S, Johnson H, Lockner D. Comparison of once-daily subcutaneous Fragmin with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1994; 72:186-190.
14. Fiessinger JN, Lopez FM, Gatterer E, Granqvist S, Kher A, Olsson CG, et al. Once-daily subcutaneous Dalteparin, a low molecular weight heparin, for the initial treatment of acute deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1996; 76:195-199.
15. Luomanmaki K, Granqvist S, Hallert C, Jauro I, Ketola K, Kim HC, et al. A multicentre comparison of once-daily subcutaneous dalteparin low molecular weight heparin and continuous intravenous heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *J Intern Med* 1996; 240:85-92.
16. Charbonnier BA, Fiessinger JN, Banga JD, Wenzel E, d'Azemar P, Sagnard L. Comparison of a once daily with a twice daily subcutaneous low molecular weight heparin regimen in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1998; 79:897-901