

Akut Derin Ven Trombozlarında Ambulatuvar Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Tedavisi İle Unfraksiyone Heparin İnfüzyon Uygulamasının Karşılaştırılması

T. H. Akay¹, E. Aslım¹, S. Özkan¹, B. Gültekin¹, S. Özçobanoğlu¹, A. Ecevit¹, İ. Akkaya¹, U. Yörüker¹, A. Sezgin¹

Özet

Amaç: Bu çalışmada amaç akut derin ven trombozunda tek veya çift doz düşük molekül ağırlıklı heparin ile ambulatuvar tedavi alan ve hospitalize edilerek heparin infüzyonu tedavisi alan hastaların sonuçlarını kıyaslamaktır.

Materyal ve Metod: Kliniğimize Eylül 2001 - Mayıs 2007 tarihleri arasında akut derin ven trombozu bulgularıyla başvuran ve doppler ultrasonografi olarak alt ekstremite DVT tanısı konan 86 hastadan, 46'sına ambulatuvar tedavi ile günde tek veya çift doz düşük molekül ağırlıklı heparin uygulaması yapılırken (grup I) geri kalan 40 olguya heparin infüzyonu tedavisi uygulandı (Grup II). Veriler hasta dosyalarından toplandı. Hastaların 3. aylarında fizik muayene ve doppler ultrason ile kontrolleri yapılarak bulgular kıyaslandı.

Sonuçlar: Her iki grupta da derin ven trombozu semptomlarının düzeldiği 3. ay kontrollerinde tespit edildi. Hasta yatış süresi unfraksiyone heparin grubunda belirgin olarak daha yüksekti. Grup I de 0.98 ± 0.3 gün iken Grup II de 6.1 ± 2.4 gün idi ($p=0.012$). Hastane kalış masrafı kıyaslandığında Grup II de masrafların belirgin olarak daha fazla olduğu görüldü. Grup I de masraflar hasta başına 102.3 ± 8.4 YTL olarak hesaplanmışken Grup II de toplam masraflar 757.2 ± 21.3 YTL olarak hesaplandı ($p=0.0023$). Her iki grupta da mortaliteye rastlanmadı.

Yorum: Akut derin ven trombozunun tedavisinde düşük molekül ağırlıklı heparin güvenle uygulanan bir yöntem olup ambulatuvar tedavi hem hasta konforunu daha iyi sağlaması hemde hastane maliyetlerini düşürmesi açısından üzerinde durulması gereken bir yöntem olduğu sonucuna varabiliriz.

Anahtar Kelimeler: Derin Ven Trombozu, düşük molekül ağırlıklı heparin, maliyet

Summary

Comparison of Ambulatory Low Molecular Weight Heparin and Unfractionated Heparin Infusion Therapy for Treatment of Acute Deep Vein Thrombosis

Aim: The aim of this study was to compare the results of the patients with deep venous thrombosis treated with ambulatory low molecular weight heparin with those treated with unfractionated heparin infusion therapy.

Patients and Methods: Between September 2001 and March 2007, 86 patients were admitted to the hospital with symptoms of acute deep venous thrombosis, the diagnosis of which had been confirmed with duplex ultrasound. In 46 patients, ambulatory low molecular weight heparin was administered once or twice each day (group 1), and in 40 patients, unfractionated heparin infusion therapy was administered in the hospital. Data were collected from the patient files. In the third month, a physical examination and duplex ultrasound were performed, and the results compared.

Results: In the third month, symptoms of deep venous thrombosis regressed in patients in both groups. Duration of hospital stay and hospital costs were significantly lower for patients in group 1 (0.98 ± 0.3 versus 6.1 ± 2.4 ; $P = .012$) than they were for patients in group 2. Hospital costs, however, were significantly higher for patients in group 2 (102.3 ± 8.4 YTL vs 757.2 ± 21.3 YTL; $P = .0023$).

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp-Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

Conclusions: *Low molecular weight heparin is a safe and reliable means of treating acute deep vein thrombosis. Ambulatory treatment should be considered as a treatment option to lower patients' time spent in the hospital and hospital costs.*

Key Words: *Deep venous thrombosis, Low molecular weight heparin, treatment, hospital costs*

Giriş

Akut Derin Ven Trombozu (ADVT), kalıtsal ve edinsel risk faktörleri ile daha sıklıkla alt ekstremitelerde ortaya çıkan; erken komplikasyon olarak fatal pulmoner emboliye, geç komplikasyon olarak posttromboflebitik sendroma neden olabilen oldukça ciddi bir hastalıktır [1,2]. Venöz trombozun etyolojisi tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, 1856 yılında Virchow'un ortaya attığı triad; staz, hiperkoagülabilité ve endotel hasarı halen geçerliliğini korumaktadır. Deneysel ve klinik çalışmalar, venöz tromboembolizmin patogenezinde; damar duvarı, staz, koagülasyon faktörleri inhibitörleri ve fibrinolitik sistem potansiyelindeki azalma; özellikle antitrombin III, Protein C ve Protein S düzeylerinde azalma gibi olayların tümünün birden rol oynadığını göstermiştir (3). Günümüze dek ADVT tedavisinde kullanılan en yaygın yöntem; "konvansiyonel antikoagülasyon" olarak bilinen kısa süreli heparine ilaveten uzun süreli Warfarin tedavisidir (4). Günümüzde önemli mortalite ve morbidite nedenleri arasında yer alan Derin ven trombozu tedavisi son 20-30 yıl içinde çok önem kazanmış ve geniş kapsamlı çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla çeşitli yöntemler önerilmiştir. Tedavinin amaçları ise semptomları gidermek, hastanın normal aktivitesini sağlamak, nöksleri önlemek, tedavi süresi ve maliyetlerini sınırlamaktır. Bu tedavinin en önemli komponenti heparindir. Heparinin 1940'lı yıllardan beri kullanıma girmesinden sonra son on yılda DMAH'ler profilaksi amaçlı olarak kullanılmaya başlanmıştır. Standart heparin cüz ve etkilidir, protamin sülfat ile kolayca nötralize edilir, ancak kanama, trombosit kümelenmesi ve trombositopeni gibi istenmeyen etkileri de vardır. DMAH'lerin antitrombotik etkileri (anti-faktör Xa), antikoagulan etkilerinden (anti-faktör IIa, APTT, TT) daha güçlüdür. Bu

nedenle kanama komplikasyonuna daha az oranda sebep olurlar. Özellikle düşük molekül ağırlıklı heparinlerle yapılmış çalışmalar son yıllarda öne çıkmıştır. Düşük molekül ağırlıklı heparin profilaksisi hem etkinlik hem de komplikasyon insidansı yönünden fraksiyone olmayan heparin ve plasebodan üstün, oral antikoagülanlara eşit etkinlikte bulunmuştur (5,6). Bu retrospektif çalışmada akut derin ven trombozunda tek veya çift doz düşük molekül ağırlıklı heparin ile ambulator tedavide alan ve hospitalize edilerek unfraksiyone heparin infüzyonu tedavisi alan hastaların sonuçlarını kıyasladık.

Materyal ve Metod

Kliniğimize Eylül 2001 Mayıs 2007 tarihinde akut derin ven trombozu bulgularıyla başvuran ve fizik muayene ve Doppler ultrasonografi olarak alt ekstremité DVT tanısı konan 86 hasta çalışmaya alındı. 2004 yılından önce derin ven trombozlu hasta grubumuzda kliniğimizde uygulanan tedavi şekli heparin infüzyonu ve yatak istirahati iken 2004 yılında protokol değiştirilerek ambulator tedavide tek veya çift doz düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) uygulaması prensibi benimsendi. Bu sebeple her iki farklı dönemde farklı tedavi stratejileri uygulanan hastalar iki gruba ayrılarak çeşitli parametreler retrospektif olarak araştırıldı.

Grup I deki 46 hastaya (2004-2007 arasındaki dönem) ambulator tedavide tek veya çift doz DMAH uygulaması yapılmışken, Grup II' deki 40 olguya heparin infüzyonu ve yatak istirahati verildi (2004 öncesi dönem, 2001-2004 arası).

Grup I deki hastalara DMAH (Enoxaparin) 1-1.5 mg/kg günde tek veya çift doz olarak başlandı. Hastalar eğer hospitalize edilmişlerse çift doz, eğer edilmemişlerse tek doz DMAH uygulaması yapıldı. Grup I de hospitalize edilen hasta sayısı 8 olup 1 veya 2 gün süre ile hospitalize edildiler. Grup I deki hastalara erken dönemde kompresyon çorabı ve mobilizasyon önerildi. Grup II' deki hastalara ise heparin infüzyonuna 5.000 Ü intravenöz bolus ile başlandı ve 1000 Ü/saat intravenöz infüzyona devam edildi. İnfüzyon dozu aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) değeri normalin 2

katı olacak şekilde düzenlendi. Grup II deki hastalara kompresyon çorabı verilmedi. Grup II' deki hastalar 2000-2004 dönemine ait hastalar olup o dönemdeki tedavi protokolü mutlak yatak istirahati ve unfraksiyone heparin ile tedavi şeklinde idi. Her iki gruptaki hastalarda idame antikoagülasyon tedavisi Warfarin Na ile sağlandı ve doz INR 2.0-3.0 arasında olacak şekilde ayarlandı.

Her iki grupta risk faktörleri, hastane yatış süresi, komplikasyon oranları, hastane masrafları incelendi ve kıyaslandı. Akut derin ven trombozu ile başvuran tüm hastalarda Protein C ve S düzeylerine bakıldı. Pulmoner emboli, minör ve major kanama komplikasyonları takip edildi. Solunum sıkıntısı gelişen hastalarda pulmoner emboli tanısı kan gazı, ekokardiyografi ve bilgisayarlı tomografi ile konuldu.

Doppler ultrasonografi ile değerlendirme tedavi protokolünden habersiz uzman radyolog tarafında yapıldı. Değerlendirmede akım paterni, kompresibilite ve trombus varlığı araştırıldı. Kontrol Doppler ultrasonografi incelemesi tedaviden 3 ay sonra yapıldı.

İstatistik: Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak verildi, analiz t testi ile yapıldı. Kategorik değerler yüzde olarak ifade edildi ve Pearson ki kare testi ile analiz edildi. İstatistik için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences for windows, version 10,0, CHI, IL, USA).kullanıldı. P değeri 0.05'in altında ise istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

Sonuçlar

Hastaların tedavi öncesinde demografik parametreleri incelendiğinde her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Demografik parametreler Tablo -1 de özetlenmiştir. Grup I'de 17, grup II de 14 hastada çeşitli sebeplerle immobilizasyon mevcut idi (cerrahi sonrası immobilizasyon, malignite, travma gibi). Grup I'de immobilite sebebi ile derin ven trombozu gelişmiş olan hastalar ya minör cerrahi ya da travma sonrası erken mobilize olamamış hastaları içermekte idi. Bu hastalar erken mobilize olmaları için cesaretlendirildi ve gerekli

destek sağlandı. Lokalizasyon olarak derin ven trombozu en sık olarak iliofemoral sistemde yerleşmişti. Ana femoral venler lokalizasyon sıklığı olarak ikinci sırada idi. Sol alt ekstremitte derin venleri sağ tarafa göre daha sık olarak hastalığa maruz kalmıştı. Derin ven trombozu lokalizasyonları tablo 2 de özetlenmiştir. Hasta yatış süresi unfraksiyone heparin grubunda belirgin olarak daha yüksekti. Grup I'de 0.98 ± 0.3 gün iken Grup II de 6.1 ± 2.4 gün idi ($p=0.012$). Her iki grupta da mortaliteye rastlanmadı. Grup II'de iki hastada pulmoner emboli geliştiği görüldü ve yine Grup II de 4 hastada minör kanama görüldü. Minör kanamalar, iki hastada hematüri ve 2 hastada enjeksiyon yerinde küçük boyutta hematoma şeklinde izlendi.

Tablo 1: Tedavi öncesi Demografik parametreler

	Grup I (DMHA) N (%)	Grup.II (Unfraksiyone heparin)	P value
Hasta (n)	46	40	
yas (mean $\pm$ SD)	59.71 $\pm$ 18.3	56.8 $\pm$ 21.2	0.578
Kadın cinsiyet	26	23	0.133
Obesite	12	9	0.156
İmmobilite (cerrahi, travma,)	17	14	0.095
Hiperkoagülabilitte (Protein C ve S eksikliği)	6	4	0.078
Sigara	21	18	0.067

Tablo-2 Derin Ven Trombozu Lokalizasyonları

Lokalizasyon	Grup 1	Grup 2	P değeri
İliofemoral sistem	23 (16 sol, 7 sağ)	19 (13 sol, 6 sağ)	0.098
External İliak	-	-	-
İnternal İliak	4 (3 sol, 1 sağ)	3 (3 sol)	0.071
Ana Femoral ven	10(6 sol, 4 sağ)	11(8 sol, 3 sağ)	0.085
Yüzeyel Femoral ven	7(4 sol, 3 sağ)	6(3 sol, 3 sağ)	0.563
Derin Femoral Ven	-	-	-
Popliteal ven	2 (1 sol, 1 sağ)	1 (1 sağ)	0.782

Hastane kalış masrafı (günlük yatış ücretine göre) ve tetkik (PTZ, APTT) infüzyon pompası ile heparin

infüzyonu) masrafları kıyaslandığında Grup II de masrafların belirgin olarak daha fazla olduğu görüldü. Grup I de masraflar hasta başına 102.3 ± 8.4 YTL olarak hesaplanmışken Grup II de toplam masraflar 757.2 ± 21.3 YTL olarak hesaplandı. ($p=0.0023$). Her iki grupta da hasta sayısı 40 olarak hesaplandığında toplam masraf Grup I için 4092 YTL iken Grup II için toplam masraf 302088 YTL olarak hesaplandı ($p=0.0018$). Bu masraflara hastanın iş gücü kaybı ve hospitalizasyon sırasında hastane personeli (doktor, hemşire, hastabakıcı, yemekhane personeli, laboratuvar personeli) dahil edilmedi. Üç ay sonraki kontrollerde her iki grupta rekanalizasyon başlamış ve daha sonraki kontrollerde rekanalizasyon sağlanmış olarak tespit edildi. Tedavi sonrası unfraksiyone heparin grubundaki 2 hastada posttrombotik sendrom geliştiği gözlemlendi. Hastaların ortalama takip süresi 47.81 ± 16.5 ay idi (minimum 12 maksimum 72 ay).

Tartışma

Derin Ven Trombozu etkin bir şekilde tedavi edilmez ise erken dönemde pulmoner embolizme ve sekonder arteriyel dolaşım bozukluklarına, geç dönemde ise posttromboflebitik sendroma yol açabilmektedir. Bu hastalıkta tedavinin amacı semptomları gidermek, hastayı eski aktivitesine kavuşturmak ve rekürrens venöz trombozları engellemektir. Bunları yaparken zaman ve maliyet yönünden en avantajlı tedavinin seçimi de önem taşımaktadır. Tedavinin erken ve etkin bir şekilde uygulanması venöz kapaklardaki hasarı ve pulmoner emboli riskini azaltmaktadır.

Venöz tromboemboli tedavisinin en önemli komponenti antikoagülasyondur. Heparinin 1940'lı yıllardan beri kullanıma girmesinden sonra son on yılda DMAH de yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Unfraksiyone heparin ucuz ve etkilidir, protamin sülfat ile kolayca nötralize edilir, ancak kanama, trombosit kümelenmesi ve trombositopeni gibi istenmeyen etkileri de vardır. DMAH'in antitrombotik etkileri (anti-faktör Xa), antikoagulan etkilerinden (anti-faktör IIa, APTT, TT) daha güçlüdür. Bu nedenle kanama komplikasyonuna daha az oranda sebep olurlar (7,8).

DMAH tedavisinin gittikçe artan bir popülerite ile kullanımına neden olan tek avantajı kanama

riskinin daha az olması değildir. Unfraksiyone heparine göre önemli avantajı farmakokinetik özelliklerinin üstün olması. Plazma proteinlerine, kan hücrelerine ve endotele daha az bağlanarak biyoyararlanımı yüksektir. Plazma yarı ömürleri daha uzundur. (9,10) DMAH'ler subkutan yolla günde bir veya iki kez verilmekte ve laboratuvar monitörizasyonu gerektirmemektedir. Böylece venöz trombozlu hastaların hastaneye yatırılmasına gerek kalmadan ayakta tedavisine olanak tanıyarak tedavi maliyeti azaltılmaktadır. Literatür araştırıldığı zaman değişik çalışmalarda, DMAH'lerin akut DVT tedavisinde, komplikasyonlar, hastane yatış masrafları ve laboratuvar hizmetleri göz önüne alındığında, maliyet açısından daha avantajlı olduğunu gösterilmiştir (11-16). DMAH tedavisinin yanı sıra erken mobilizasyon ve kompresyon çorabı venöz dolaşımı artırmakta venöz basıncı düşürmekte ve derin ven trombozunun tedavisinin daha etkili olmasını, tromboze damar duvarının daha erken ve etkili rekanalize olmasını sağlamaktadır. Bizim serimizde standart unfraksiyone heparin verilmiş hastalarda posttrombotik sendrom gelişme sıklığı daha fazla idi. Bunun bir sebebi erken mobilizasyon ve kompresyon çorabının DMAH grubunda daha etkili tedavi sağlaması ve posttrombotik sendrom sıklığını azaltmasıdır. Hastaları hospitalize etmeden ya da çok kısa hospitalize ederek DMAH kullanarak ve erken mobilizasyon önerilerek yapılan tedavinin bir diğer avantajı da unfraksiyone heparin infüzyonu ile tedavi edilen hastalardaki gibi sürekli intravenöz kateterizasyon gerektirmemesi ve dolayısıyla bunun komplikasyonlarından korunmalarıdır. Bizim çalışmamızdan çıkan sonuç, derin ven trombozunda düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılması ve erken mobilizasyon ile tedavi uygulaması, unfraksiyone heparin tedavisi kadar düzelme sağlamaktadır. Bu gözlemimiz fizik muayenedeki düzelme, hastaların şikayetlerini azalması ve hastaların 3 ay sonraki takiplerinde yaptırılan venöz dopler ultrason görüntülerindeki düzelme ile de desteklenmektedir. Bu çalışma tek merkezden yapılan ve göreceli olarak az sayıda hastadan oluşan bir çalışmadır ve daha büyük hasta sayıları ile yapılan çok merkezli çalışmaların daha kesin sonuçlar vereceği de açıktır. Bununla birlikte ADVT'nun tedavisinde düşük molekül ağırlıklı heparin güvenle uygulanan bir yöntem olup

ambulator tedavisi hem hasta konforunu daha iyi sağlaması hem de hastane maliyetlerini düşürmesi açısından üzerinde durulması gereken bir yöntem olduğu sonucuna varabiliriz.

Kaynaklar

1. Watz R, Savidge GF. Rapid thrombolysis and preservation of valvular venous function in high deep vein thrombosis. *Acta Med Scand.* 1979; 205: 293-298.
2. Coon WW. Venous thromboembolism. *Clin Chest Med.* 1984; 3: 391-401.
3. Kakkar W: Pathophysiologic characteristic of venous thrombosis. *Am J Surg* 1985; 150 (4A): 1-6.
4. Turpie AGG, Levine MN, Hirsh J, et al. A randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *N Engl J Med* 1986;315: 925-9
5. Hamulyak K, Lensing AW, van der Meer J, et al. Subcutaneous low-molecular weight heparin or oral anticoagulants for the prevention of deep-vein thrombosis in elective hip and knee replacement? Fraxiparine Oral Anticoagulant Study Group. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1428-31 Hume M, Sevvitt S, Thomas DP. Venous thrombosis and pulmonary embolism: Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 1970.
6. Kakkar VV, Murray W J G. Efficacy and safety of low-molecular-weight heparin (CY 216) in preventing postoperative venous thrombo-embolism. A Co-Operative Study: *Br J Surg* 1985;72:786-91.
7. A Collaborative European Multicentre Study. A randomized trial of subcutaneous low molecular weight heparin (CY 216) compared with intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemostas* 1991;65:251-6.
8. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337: 688-98.
9. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and Low-Molecular- Weight Heparin: Mechanisms of Action, Pharmacokinetics, Dosing Considerations, Monitoring, Efficacy, and Safety. *Chest* 1998; 114 (Suppl): 489s-510s.
10. Bishop B, Wilson AG, Post D, Howard L, Ruehlen L. A pilot study of home treatment of deep vein thrombosis with subcutaneous once-daily enoxaparin plus warfarin. *J Manag Care Pharm.* 2006 Jan-Feb;12(1):70-5.
11. Ramacciotti E, Araújo GR, Lastoria S, Maffei FH, Karaoglan de Moura L, Michaelis W, et al. An open-label, comparative study of the efficacy and safety of once-daily dose of enoxaparin versus unfractionated heparin in the treatment of proximal lower limb deep-vein thrombosis. *Thromb Res.* 2004;114(3):149-53.
12. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A, et al; Enoxaparin Clinical Trial Group. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med.* 2001 Feb 6;134(3):191-202.
13. Smith BJ, Weekley JS, Pilotto L, Howe T, Beven R. Cost comparison of at-home treatment of deep venous thrombosis with low molecular weight heparin to inpatient treatment with unfractionated heparin. *Intern Med J.* 2002 Jan-Feb;32(1-2):29-34.
14. Chong BH, Brighton TA, Baker RI, Thurlow P, Lee CH; ASTH DVT Study Group. Once-daily enoxaparin in the outpatient setting versus unfractionated heparin in hospital for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis. *J Thromb Thrombolysis.* 2005 Jun;19(3):173-81.
15. Spyropoulos AC, Hurley JS, Ciesla GN, de Lissoyoy G. Management of acute proximal deep vein thrombosis: pharmacoeconomic evaluation of outpatient treatment with enoxaparin vs inpatient treatment with unfractionated heparin. *Chest.* 2002 Jul;122(1):108-14.