

Trombóza dočasného kaválního filtru u pacienta se subakutní, heparinem indukovanou trombocytopenií

(Thrombosis of temporary caval filter in a patient with subacute heparin-induced thrombocytopenia)

Robin Králík

Kardiologická klinika, Kardiocentrum, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 29. 3. 2021

Přepřacován: 21. 4. 2021

Přijat: 24. 4. 2021

Dostupný online: 15. 9. 2021

Klíčová slova:

Clotidogrel

Fondaparinux

Heparinem indukovaná
trombocytopenie

Kavální filtr

Kyselina acetylsalicylová

NOAC

Trombóza

Warfarin

Keywords:

Acetylsalicylic acid

Caval filter

Clotidogrel

Fondaparinux

Heparin-induced
thrombocytopenia

NOAC

Thrombosis

Warfarin

SOUHRN

V článku je prezentována kazuistika pacienta s idiopatickou arteriální trombózou, u kterého se po léčbě heparinem a hybridním revaskularizačním výkonu vyvinula heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT). Následně po odeznění akutní trombocytopenie byl pacientovi implantován dočasný kavální filtr jako profylaxe periprocedurální embolizace při nově zjištěné vysoké žilní trombóze v rámci další perkutánní revaskularizační intervence pro progredující arteriální končetinovou trombózu.

Je popsán vznik trombotické komplikace v kaválním filtru i při probíhající antikoagulační terapii dabigatranem s poukázáním na vyšší riziko těchto komplikací ve spojitosti s HIT, jsou zmíněny výsledky malých studií, které toto riziko potvrzují. V kazuistice je dokumentována kompletní regrese kavální trombózy po vysazení dabigatranu a nastavení terapie warfarinem s cílovou hodnotou INR 2,0–3,0 v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou. Stručně jsou probrány informace o současné doporučené antitrombotické léčbě u pacientů s HIT s odkazem na nedávné menší práce zabývající se efektem léčby nových perorálních antikoagulancií (NOAC) u těchto nemocných.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

The article presents a case report of a patient with idiopathic arterial thrombosis who developed heparin-induced thrombocytopenia (HIT) after heparin treatment and hybrid revascularization. After disappearance of acute thrombocytopenia, the patient was implanted with a temporary caval filter as a prophylaxis of periprocedural embolization in newly diagnosed high venous thrombosis as part of another percutaneous revascularization intervention for progressive arterial limb thrombosis. The occurrence of thrombotic complications in the caval filter and during ongoing anticoagulant therapy with dabigatran is described, pointing to the higher risk of these complications in connection with HIT, the results of small studies that confirm this risk are mentioned. The case report documents a complete regression of caval thrombosis after discontinuation of dabigatran and adjustment of warfarin therapy with a target INR level of 2.0–3.0 in combination with aspirin. Information on the current recommended antithrombotic treatment in patients with HIT is briefly discussed with reference to recent small trials on the effect of NOACs in these patients.

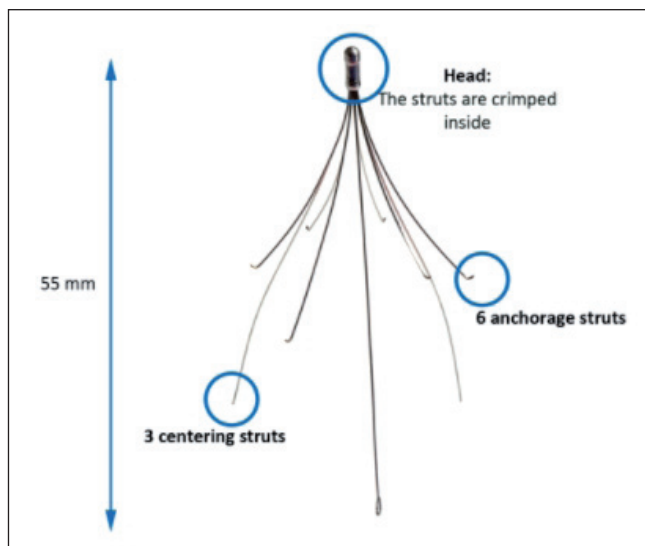
Adresa pro korespondenci: MUDr. Robin Králík, Kardiologická klinika, Kardiocentrum, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha 10, e-mail: kralikrob@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2021.056

Úvod

Kavální filtr je zařízení kónického tvaru, které se zavádí perkutánně ve svinutém stavu nejčastěji do dolní duté žíly, méně často do horní duté žíly (obr. 1). Cílem implantace tohoto filtru je mechanická zábrana embolizace do srdce a plicního arteriálního řečiště z periferní žilní cirkulace. K dispozici jsou kavální filtry permanentní a dočasné, které je možné extrahovat po splnění jejich úkolu katetrizační technikou.

Podle posledních doporučení European Society for Vascular Surgery (ESVS) pro léčbu hluboké žilní trombózy¹ je implantace kaválního filtru indikována u pacientů s proximální flebotrombózou, kteří mají kontraindikaci k antikoagulační léčbě (doporučení IC). Dle nedávného doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC)² by jejich použití mělo být zváženo u pacientů s akutní plicní embolií (PE) a absolutními kontraindikacemi antikoagu-



Obr. 1 – Kavální filtr vyvinutý společností ALN, Francie

lační léčby (doporučení IIaC) nebo by implantace měla být zvážena v případě recidivy PE při účinné antikoagulační léčbě (doporučení IIaC). Rutinní použití kaválních filtrů u pacientů s hlubokou žilní trombózou a/nebo plicní embolií není doporučeno (úroveň důkazů B, resp. A).

Popis případu

Jednačtyřicetiletý dosud zdravý muž byl přijat pro idiopatickou akutní ischemii levé dolní končetiny při uzávěru arteria poplitea. Vstupně byla zahájena lokální trombolýza za současné systémové antikoagulace nefrakcinovaným heparinem. Pro rozvoj velkého hematomu v tříse kolem zavedeného sheathu byla trombolýza předčasně ukončena. Posléze bylo přistoupeno k hybridnímu výkonu – úspěšné chirurgické trombektomii a. poplitea a endovaskulární intervenci v bérkových tepnách s částečným efektem. Po zákroku krvácení pokračovalo, pro počínající šokový stav byla přechodně podávána malá vazopresorická infuze a krevní transfuze. Heparinizace byla pro krvá-



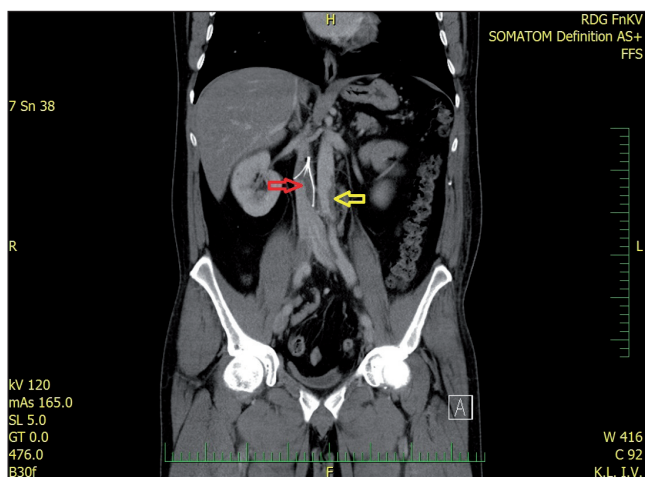
Obr. 2 – Pozice kaválního filtru (typu ALN) těsně po zavedení do subrenální části dolní duté žíly (červená šipka), kavografie

cení ukončena, po stabilizaci oběhu byl subkutánně podáván nízkomolekulární heparin (LMWH) (nadroparin).

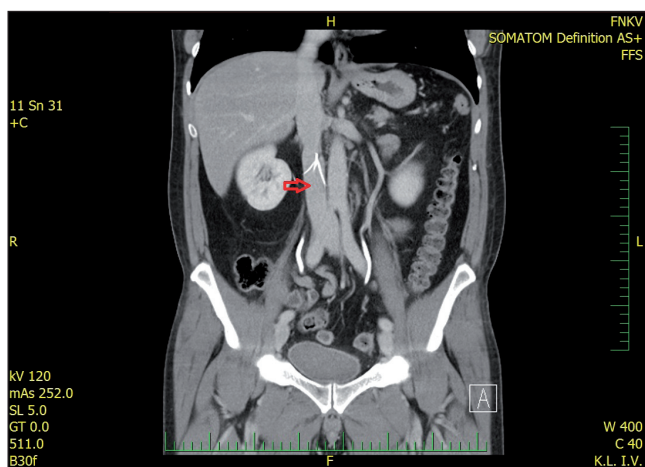
Dvanáctý den hospitalizace byl v krevním obrazu detekován významný pokles trombocytů a následně metodou ELISA potvrzena heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT). Léčba LMWH byla zastavena (pro kontraindikaci při HIT) a nahrazena fondaparinuxem. Pro rozvoj otoku levé dolní končetiny bylo provedeno ultrazvukové vyšetření a byla zjištěna nová trombóza v. femoralis, která byla dávana do souvislosti s vnějším útlakem pánevních žil přítomným hematodem břišní stěny vzniklým po předchozím krvácení. Současně ale byla diagnostikována reokluze a. poplitea levé dolní končetiny (LDK) s progresí arteriální trombózy proximálně do a. femoralis superficialis. Po odeznění trombocytopenie byl fondaparinux nahrazen dabigatranem.

Dále bylo přistoupeno k dalšímu pokusu o endovaskulární revaskularizaci tepen LDK vzhledem k progresivnímu ultrazvukovému nález. Pro obavy z možné embolizace z žilního systému do plicnice při intervenci v tepnách v těsné blízkosti flebotrombózy byl do dolní duté žíly subrenálně zaveden dočasný kavální filtr typu ALN (ALN Implants, Francie) (obr. 2). Zákrok poté pokračoval diagnostickou arteriografií tepen levé dolní končetiny. Vzhledem ke zjištění nové progresí arteriální trombózy nyní zasahující až do a. femoralis communis a vysokému riziku periprocedurálních komplikací od revaskularizace bylo ustoupeno (k intraarteriálnímu podání byl k dispozici argatroban). Klinický stav levé dolní končetiny byl uspokojivý a nehrozila amputace, proto byl indikován konzervativní postup. Pokračovala terapie dabigatranem v terapeutické dávce.

Extrakce dočasného kaválního filtru byla v plánu za dva týdny. Před extrakcí filtru byla zhotovena kontrolní kavografie, kde byla zjištěna nová trombóza v. cava inferior v oblasti zavedeného filtru – objemný kulovitý defekt v proximální části filtru přibližně 3 cm, zužující lumen o 80 %, další nástěnné defekty byly patrné i v oblasti filtru pod i nad ním. Nález byl potom upřesněn na CT flebografii, kde byl trombus zobrazen při mediální kontuře ve výši filtru v délce asi 5 cm, dále byl také nalezen trombus v lumen pánevních tepen oboustranně, vpravo dosahující



Obr. 3 – Trombóza v kaválnímu filtru („tmavší oblast“) označená šipkou, kavální filtr pod odstupem pravé renální tepny. Nelze také přehlédnout nástěnnou trombózu distální části subrenální aorty přestupující na pánevní tepny (žlutá šipka). CT vyšetření.



Obr. 4 – Komplettní regrese trombózy v dolní duté žile (viz šipka), také patrné úplné vymizení arteriální trombózy subrenální aorty. Kavální filtr *in situ*. CT vyšetření.

cí až pod tříselný vaz a kompletně vyplňující lumen (obr. 3). Proto byla doplněna CT angiografie plicnice, kde byla prokázána embolizace na úrovni odstupu segmentárních větví vpravo. Extrakce dočasného kaválního filtru byla pro vysoké riziko embolizace z periferie odložena. Pro nedostatečný klinický efekt byl dabigatran vysazen a při dočasném podávání fondaparinuxu byla léčba převedena na warfarin s požadovaným mezinárodním normalizovaným poměrem (INR) 2,0–3,0. Do kombinace byla navíc dána kyselina acetylsalicylová (ASA) a clopidogrel, který byl posléze po specializovaném vyšetření v trombo centru vysazen po průkazu fenotypu non-respondéra na clopidogrel.

Klinický nález na LDK byl nadále stabilizovaný, došlo i k prodloužení klaudikačního intervalu, plicní embolie byla malá a de facto asymptomatická.

Po třech měsících terapie warfarinem a ASA byla provedena kontrolní CT kavografie, kde byla patrná úplná regrese trombózy filtru (obr. 4), což následně umožnilo bezpečnou extrakci kaválního filtru cestou pravé v. ju-

gularis externa. Antitrombotická terapie byla ponechána dlouhodobě (doživotně). Po dalších dvou měsících se u pacienta rozvinul posttrombotický defekt nad mediální kotníkem LDK, který byl přeléčen konzervativně s velmi dobrým výsledkem.

Poslední kontrola pacienta ve fakultní nemocnici proběhla po 2,5 letech od prvotní hospitalizace. Index kotník-paže LDK/levé horní končetiny (LHK) byl 0,58, což svědčí pro středně závažnou chronickou ischemii. Na ultrazvukovém vyšetření tepen byl patrný chronický uzávěr a. poplitea, ale s bohatou kolateralizací, ostatní tepny končetiny se plnily dobře a žilní systém byl bez známek flebotrombózy. Klinicky měl pacient klaudikace a spadl do funkční kategorie Fontaine I.

K podrobnějšímu určení etiologie iniciální trombózy v a. poplitea byl pacient podroben široké škále vyšetření včetně komplexního vyšetření trombofilních stavů v trombo centru, dále byl proveden onkoscreening, imunologické vyšetření, EKG telemetrie a jícnová echokardiografie k vyloučení intrakardiálního zdroje embolizace. Jiný specifický trombofilní stav kromě HIT nebyl zjištěn.

Diskuse

U nemocného došlo k idiopatickému arteriálnímu trombotickému uzávěru v dolní končetině, po reperfuční léčbě se objevily komplikace, které jsou spojeny s vyšším trombofilním rizikem (krvácení, útlak cévního systému hematomem, rozvoj heparinem indukované trombocytopenie). Za další potencionální trombofilní faktor se dá pokládat i jakýkoliv intervenční výkon včetně hybridní revaskularizace.

Implantace dočasného kaválního filtru jako periprocedurální profylaxe v tohoto nemocného poukázala jak pozitivní ochranný efekt (zabraňuje embolizaci), tak riziko možné trombózy, která může ve filtru také vzniknout.

Problematikou kaválních filtrů se zabývalo několik kohortových studií a retrospektivních databází, byl pozorován rozdíl v trombotickém riziku mezi dočasnými a trvalými filtry.

V databázi MAUDE³ zahrnující 1 606 pacientů byly komplikace registrovány častěji v přítomnosti dočasných filtrů než u permanentních (86,8 % u dočasných vs. 13,2 % permanentních).

Podle jiné studie PREPIC-2⁴ se trombóza dočasného kaválního filtru objevila v 1,6 % případů (u tří pacientů), zatímco trombóza permanentního filtru ve studii PREPIC-1⁵ v osmiletém sledování činila dokonce 13 % (26 pacientů ze 200 s implantovaným filtrem).

Průznivý efekt odstranitelných filtrů při současné antikoagulační terapii v prevenci/rekurenci plicní embolie v porovnání s větví antikoagulační terapie bez filtru nebyl ve studii PREPIC-2 během šestiměsíčního sledování prokázán. Naopak ve studii PREPIC-1 u pacientů s proximální flebotrombózou a terapií LMWH (bez ohledu na přítomnost plicní embolie) byl výskyt/rekurence plicní embolie v osmiletém sledování u pacientů s permanentním kaválním filtrem významně nižší než ve skupině bez filtru a pouze na terapii LMWH (6,0 vs. 15,1 %).

Dle další retrospektivní studie autorů Moonjung a spol.⁶ u pacientů s prokázanou heparinem indukovanou

trombocytopenií, u kterých byl zaveden kavální filtr, byla pozorována nová trombóza v kaválním filtru dokonce u devíti pacientů z deseti, kterým byl filtr zaveden. Naproti tomu u 59 pacientů s HIT, u kterých nebyl filtr implantován, došlo ke vzniku progresivní/nové trombózy jen ve 14 případech (všichni pacienti bez ohledu na přítomnost kaválního filtru užívali non-heparinovou antikoagulační terapii).

Z výše uvedených dat vyplývá, že se implantace kaválního filtru u pacientů s HIT jako nabízející se „logická mechanická“ alternativa antiakogulační terapie nebo jako její „posila“ se může jevit jako velmi sporná. Chybí však rozsáhlejší a systematictější studie této problematiky, zejména srovnání různých non-heparinových antikoagulancií v přítomnosti kaválního filtru (ale i těch existuje několik typů). Dostupná data nicméně naznačují, že přítomnost kaválního filtru v kombinaci s LMWH u pacientů s HIT a akutní tromboembolickou nemocí trombotické riziko zvyšuje.

Ohledně osamocené antitrombotické/antikoagulační léčby u pacientů s HIT existují opět jen menší studie. Nefrakcionovaný i nízkomolekulární heparin obecně není doporučován pro vysoké riziko recidivy trombocytopenie, i když práce autorů Warkentin a Kelton⁷ identifikovala v subanalýze sedm pacientů s prodělanou HIT v minulosti, u kterých nebyly detekovány heparin-dependentních protilátek v séru. Těmto pacientům pak byl opětovně podán heparin (z důvodu podstoupení chirurgického výkonu), u žádných z nich poté nedošlo k recidivě trombocytopenie, pouze u jednoho pacienta byly opětovně detekovány protilátky proti heparinu.

Doporučenými antitrombotiky dle posledních guidelines American Society of Hematology (ASH)⁸ jsou u nemocných s HIT argatroban, bivalirudin, danaparoid, fondaparinux, které jsou určeny pro parenterální podání, a warfarin (kromě akutní fáze HIT v přítomnosti trombocytopenie), apixaban, dabigatran a rivaroxaban pro perorální užití.

Jako atraktivní se v dnešní době jeví použití NOAC. Těmi se u pacientů s HIT zabývali autoři Warkentin a spol.⁹ V malém retrospektivním souboru zařadili 46 pacientů léčených rivaroxabanem. K trombotickým komplikacím došlo u jednoho nemocného (v souvislosti s centrálním žilním katétre, po extrakci katétru a dalším pokračování léčby rivaroxabanem již k dalším trombózám nedocházelo). V dalším skupině bylo léčeno 12 pacientů apixabanem a k trombotickým komplikacím nedošlo u žádného z nich. Dabigatran byl podáván 11 pacientů a u jednoho z nich došlo při léčbě k progresi mnohočetných embolizací (ty však byly v menší míře přítomné již před zahájením této léčby). U žádného z pacientů léčených výše uvedenými NOAC nedošlo ve studii k významnému krvácení.

U warfarinu je nutno uvést doporučení ASH,⁸ dle kterého není warfarin doporučen pro léčbu akutní fáze HIT, tedy do vymizení trombocytopenie. Podle studie autorů Theodore a spol.¹⁰ bylo jeho podávání spojeno s vyšším výskytem žilních trombóz vedoucích ke gangréne končetin. Nicméně novější studie autorů Wallis a spol. zabývající se bezpečností warfarinu¹¹ během jeho podávání v akutní fázi HIT nezaznamenala vyšší výskyt vážných komplikací.

Protidestičkovou léčbu se dle guidelines ASH⁸ doporučuje v případě akutní HIT přerušit, není-li k tomu jiná

indikace (recentní implantace stentu, koronární nemoc). Nicméně zatím nejsou k dispozici žádné studie, které by hodnotily efekt kombinace antikoagulačních a protidestičkových léků u pacientů s akutní i subakutní HIT, pouze se při takové kombinaci předpokládá vyšší riziko krvácení.

Náš pacient byl po zjištění HIT léčen v akutní fázi fondaparinuxem, po ústupu trombocytopenie byl převeden na dabigatran v terapeutické dávce (150 mg dvakrát denně). Vzhledem k trombóze zavedeného kaválního filtru i přes léčbu dabigatranem jsme nakonec nemocného převedli na warfarin a byla přidána duální protidestičková léčba clopidogrel + ASA. Clopidogrel byl poté na základě vyšetření v trombocentru pro genotyp non-respondéra vysazen. Při terapii warfarin + ASA u pacienta nedošlo ke krvácivým komplikacím a došlo k úplné regresi trombózy kaválního filtru. Při kontrole za 2,5 roku pak nebyla již patrná ani trombóza v žilním systému a tepenný systém LDK „ožil“ revaskularizačním procesem.

Článek by měl poukázat na fakt, že u pacientů s HIT, kterým zavádíme kavální filtr, je evidován vyšší výskyt komplikujících trombóz filtru, přestože je u nich ponechána antikoagulační terapie. Měl by upozornit na nutnost velmi pečlivého uvážení indikace, zda je pro nemocného kavální filtr přínosem.

V kazuistice byl popsán případ indikace implantace filtru jako profylaxe periprocedurálního výkonu.

Zda došlo k progresi/embolizaci žilní trombózy indukované perkutánním výkonem nebo do jaké míry se uplatnil tromboogenní efekt filtru, nebylo objasněno. Otázkou zůstává, zda kavální filtr zachránil pacienta před masivní embolizací z pánevního řečiště nebo jen neinicioval další trombotický fokus. V neposlední řadě je i otázkou, jestli zavedení filtru skutečně nezabránilo embolizaci spuštěné provedeným endovaskulárním výkonem v tepenném řečišti v blízkosti žilní trombózy, což by znamenalo, že filtr splnil účel své implantace.

Závěr

Heparinem indukovaná trombocytopenie je závažný stav, který může komplikovat jiné základní onemocnění, jehož léčba primárně vyžaduje podání heparinu. Data o účinnosti a bezpečnosti non-heparinových antikoagulancií u nemocných s HIT jsou zatím skromná. Intervenní výkony v akutní i subakutní fázi HIT mohou často iniciovat nové trombotické komplikace. Implantace kaválního filtru ať už dočasného, nebo permanentního je u pacienta velmi riziková i ve fázi subakutní HIT, a to nejspíše pro jeho trombofilní potenciál. U pacientů s HIT ať už probíhající, nebo anamnestickou proto musíme při nezbytných intervencích počítat s vysokým trombotickým rizikem a být obezřetnější více než kdy jindy.

Prohlášení autora o možném střetu zájmů

Autor neměl žádný střet zájmů.

Literatura

1. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;61:9–82.

2. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543–603.
3. Andreoli JM, Lewandowski RJ, Vogelzang RL, Ryu RK. Comparison of Complication Rates Associated with Permanent and Retrievable Inferior Vena Cava Filters: A Review of the MAUDE Database. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25:1181–1185.
4. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, et al. Effect of a Retrievable Inferior Vena Cava Filter Plus Anticoagulation vs Anticoagulation Alone on Risk of Recurrent Pulmonary Embolism: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;313:1627–1635.
5. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005;112:416–422.
6. Jung M, McCarthy JJ, Baker KR, Rice L. Safety of IVC Filters with Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Retrospective Study. *Blood* 2011;118:2225.
7. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001;344:1286–1292.
8. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv* 2018;2:3360–3392.
9. Warkentin TE, Pai M, Linkins LA. Direct oral anticoagulants for treatment of HIT: Update of Hamilton experience and literature review. *Blood* 2017;130:1104–1113.
10. Warkentin TE, Elavathil LJ, Hayward CPM, et al. The Pathogenesis of Venous Limb Gangrene Associated with Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1997;127:804–812.
11. Wallis DE, Quintos R, Wehrmacher W, Messmore H. Safety of Warfarin Anticoagulation in Patients With Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Chest* 1999;116:1333–1338.