

TEŠKA TROMBOCITOPENIJA IZAZVANA VANKOMICINOM KOD 53-GODIŠNJE ŽENE

DALIBOR ZDENČAR, DAGMAR OBERHOFER, ANA MARIJA PAVIČIĆ¹ i MAJA TOMIČIĆ²

Klinička bolnica Sveti Duh, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, ¹Klinička bolnica Merkur, Odjel za anesteziju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, i ²Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Odjel za trombocitnu i leukocitnu dijagnostiku i hemostazu, Zagreb, Hrvatska

Vankomicin i drugi lijekovi mogu se previdjeti kao uzrok trombocitopenije kod kritičnih bolesnika kod kojih su sepsa, heparinom izazvana trombocitopenija i diseminirana intravaskularna koagulopatija češći uzroci. U radu je prikazan slučaj teške trombocitopenije kod 53-godišnje bolesnice podvrgnute hitnoj laparotomiji zbog difuznog peritonitisa koja se razvila 24 sata nakon uvođenja terapije vankomicinom. Broj trombocita prije terapije vankomicinom iznosio je $101 \times 10^9/L$, a nakon 2 doze broj je pao na $8 \times 10^9/L$ bez kliničkih znakova krvarenja. Višestruke transfuzije trombocita podigle su broj trombocita najviše do $48 \times 10^9/L$. Vankomicin je isključen iz terapije kao mogući uzrok trombocitopenije, a uveden je ciprofloksacin. U serumu bolesnice dokazana su IgG antitrombocitna antitijela i uveden je u terapiju metilprednizolon 40 mg/dan. Stanje bolesnice i broj trombocita postepeno su se popravljali te je preoperativna vrijednost trombocita postignuta 10 dana nakon ukidanja vankomicina. Nalaz antitrombocitnih antitijela ovisnih o vankomicinu potvrđuje dijagnozu vankomicinom izazvane trombocitopenije, ali je test dostupan samo u specijaliziranim laboratorijima.

Ključne riječi: vankomicin, trombocitopenija izazvana lijekovima, kritični bolesnici

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Dagmar Oberhofer, prim., dr. med.
Klinička bolnica Sveti Duh
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje
Sveti Duh 64, 10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: dagmar.oberhofer@zg.htnet.hr

UVOD

Vankomicin je glikopeptidni antibiotik koji se koristi za liječenje infekcija rezistentnim gram-pozitivnim mikroorganizmima (1). Najvažnije neželjene nuspojave su crvenilo kože gornjeg dijela tijela pri brznoj infuziji, tzv. "red man syndrome", nefrotoksičnost, ototoksičnost te rjeđe hematološke nuspojave - neutropenija i trombocitopenija. Vankomicin se često primjenjuje kod kritičnih bolesnika s teškim infekcijama koji primaju kompleksnu terapiju, što otežava povezivanje terapije vankomicinom s novonastalom trombocitopenijom. Napredak u dijagnostici vankomicinom izazvane trombocitopenije postignut je određivanjem antitrombocitnih antitijela ovisnih o vankomicinu. U radu je prikazan slučaj teške trombocitopenije koja se razvila 24 sata nakon uvođenja terapije vankomicinom.

PRIKAZ BOLESNICE

Pedesettrogodišnja bolesnica bez značajnih komorbiditeta podvrgnuta je laparoskopskoj operaciji zbog

tumora lijevog jajnika. Nakon 2 dana bolesnica je razvila bolove u trbuhu, mučninu i povraćanje uz febrilitet ($38,4^{\circ}C$) i kliničke znakove akutnog abdomena. Nativna rdg slika abdomena pokazala je slobodni zrak u trbušnoj šupljini te je indicirana hitna laparotomija. Pri eksploraciji trbušne šupljine nađena je lezija sigmoidnog dijela debelog crijeva u dužini oko 1 cm i fibrinopurulentni peritonitis. Učinjen je bipolarni *anus praeter* sigme te obilno ispiranje i drenaža trbušne šupljine. Za vrijeme operacije uzet je uzorak tekućine iz trbušne šupljine za mikrobiološku analizu i započeta je empirijska antibiotska terapija intravenskim metronidazolom i gentamicinom. Poslijeoperacijski bolesnica je urednog stanja svijesti smještena u Jedinici intenzivnog liječenja, febrilna $38,2^{\circ}C$, hemodinamski i respiracijski stabilna, dobre diureze. Drugog poslijeoperacijskog dana antibiotska terapija je promijenjena u meropenem 1 g i.v. svakih 8 sati i vankomicin 1 g i.v. svakih 12 sati na osnovi izolata iz uzorka tekućine iz trbušne šupljine (*Escherichia coli* i *Enterococcus faecalis*) i hemokultura (Meticilin rezistentni *Staphylococcus epidermidis* - MRSE). Broj trombocita na dan kada je započeta terapija vankomicinom bio je $101 \times 10^9/L$. Trećeg poslijeoperacijskog dana, nakon dvije doze

vankomicina, broj trombocita pao je na $8 \times 10^9/L$. Kontrolna krvna slika potvrdila je trombocitopeniju od $6 \times 10^9/L$ bez znakova krvarenja. Nakon transfuzije 12 doza trombocita, broj trombocita iznosio je $30 \times 10^9/L$.

Kao mogući uzrok trombocitopenije razmatrani su:

1. *Sepsa*. Iako je bolesnica na dan hitne laparotomije imala znakove sepse njezino kliničko stanje bilo je značajno bolje trećeg poslijeoperacijskog dana kada je dijagnosticirana trombocitopenija. Bolesnica je bila afebrilna, urednog kardiorespiratornog statusa, na ciljanoj antibiotskoj terapiji s CRP-om od 147 mg/L u usporedbi sa 326 mg/L na dan operacije. Odgovor na transfuziju trombocita bio je vrlo slab što ukazuje na imunološki mehanizam trombocitopenije za razliku od supresije koštane moždine i povećanu potrošnju trombocita.
2. *Diseminirana intravaskularna koagulopatija (DIK)*. Normalno protrombinsko vrijeme (0,85) i fibrinogen od $5,9 \text{ g/L}$ ukazuju protiv dijagnoze DIK-a. Iako su D-dimeri bili povišeni ($4383 \text{ } \mu\text{g/L}$) u vrijeme pojave trombocitopenije, vrijednosti su od kirurškog zahvata bile u kontinuiranom padu.
3. *Trombocitopenija izazvana heparinom (HIT - heparin induced thrombocytopenia)*. Bolesnica je bila na terapiji niskomolekularnim heparinom dalteparinom 2500 i.j. s.c. jedanput/dan tijekom 4 dana što je promijenjeno u fondaparinux $2,5 \text{ mg s.c.}$ jedanput/dan pri pojavi trombocitopenije. Značajan i nagli pad broja trombocita sa slabim odgovorom na transfuziju trombocita te odsustvo trombotičnih komplikacija ne podupiru dijagnozu HIT-a. Također, imunoenzimski test ELISA visoke osjetljivosti za određivanje antitijela na komplekse heparina i trombotičnog faktora 4 (PF 4) bio je negativan.
4. *Trombocitopenija izazvana lijekovima*. Lijekovi koje je bolesnica primala uključivali su i.v. meroopenem, vankomicin, furosemid, metoklopramid i tramadol te s.c. dalteparin. Iako se trombocitopenija razvila nakon samo 24 sata, odnosno dvije doze vankomicina, terapija vankomicinom je prekinuta, a uveden je ciprofloksacin 400 mg i.v. svakih 12 sati. Peti poslijeoperacijski dan stigao je nalaz iz Hrvatskog zavoda za transfuzijsku medicinu, Odjel za leukocitnu i trombocitnu dijagnostiku i hemostazu: direktni i indirektni imunofluorescentni test potvrdio je IgG antitrombocitna antitijela u uzorku krvi s brojem trombocita od $14 \times 10^9/L$. Nakon 3 dana direktni imunofluorescentni test bio je slabo pozitivan, dok je indirektni imunofluorescentni test bio negativan u uzorku krvi s brojem trombocita od $39 \times 10^9/L$. Nakon 11

dana oba su testa bila negativna u uzorku krvi s brojem trombocita od $135 \times 10^9/L$. Metilprednizolon 40 mg i.v. uveden je u terapiju 6. poslijeoperacijski dan tijekom 5 dana nakon čega je zamijenjen metilprednizolonom 32 mg p.o. prema preporuci hematologa. Bolesnica je premještena iz Jedinice intenzivnog liječenja na kirurški odjel 9. poslijeoperacijski dan dobrog općeg stanja i bez znakova krvarenja s brojem trombocita od $50 \times 10^9/L$. Bolesnica je otpuštena s odjela 17. poslijeoperacijski dan na terapiji metilprednizolonom 16 mg p.o. i pantoprazolom 40 mg p.o. Broj trombocita pri otpustu iznosio je $175 \times 10^9/L$.

RASPRAVA

Trombocitopenija je relativno čest nalaz kod kritično oboljelih te se javlja kod 13,0-44,1% bolesnika liječenih u JIL-u (2). Najčešći uzroci su sepsa, DIK i trombocitopenija izazvana lijekovima. Patogeneza trombocitopenije izazvane lijekovima uključuje imunološke i neimunološke mehanizme od kojih su prvi češći i uključuju najmanje 6 vrsta imunoloških reakcija (3, 4). U literaturi se uglavnom radi o prikazima slučajeva u kojima se navodi više od 100 različitih lijekova kao moguće uzročnike imunotrombocitopenije. Kod bolesnika u JIL-u važan uzrok trombocitopenije je heparin koji izaziva specifični sindrom (HIT) dobro opisan u literaturi (5,6). Kod HIT-a antitijela na komplekse trombotičnog faktora 4 i heparina stvaraju protrombotsko stanje što razlikuje HIT od drugih lijekovima izazvanih trombocitopenija. Najčešća vrsta imunološke reakcije kod trombocitopenije izazvane lijekovima je „kvininski tip“ reakcije, opisan prije 150 godina gdje lijek pospješuje vezanje antitijela i glikoproteina IIb/IIIa ili Ib/IX membrane trombocita što uzrokuje razaranje trombocita. Ova vrsta antitijela ne treba kovalentno vezivanje lijeka za ciljnu molekulu kao klasična antitijela ovisna o molekuli haptena (npr. penicilinom uzrokovana hemolitička anemija, rjeđe trombocitopenija). Kod trombocitopenije izazvane vankomicinom pretpostavlja se da se radi o kvininskom tipu reakcije iako su potrebna dodatna istraživanja (3,7-9). Antitrombotna antitijela ovisna o vankomicinu koja su dokazana kod 34 bolesnika upućenih na testiranje zbog kliničke sumnje na trombocitopeniju izazvanu vankomicinom bila su IgG, rjeđe IgM klase (8). Vankomicin-ovisna IgG antitijela dokazana su i kod bolesnika prikazanih u literaturi (7,9-13). Kod naše smo bolesnice dokazali IgG antitrombotna antitijela, ali nismo bili u mogućnosti potvrditi da su antitijela ovisna o vankomicinu. Smatramo da je u ovom slučaju trombocitopenija bila izazvana vankomicinom jer su isključeni drugi češći uzroci trombocitopenije, odgovor na transfuziju trombocita bio je slab, u serumu su

dokazana antitrombocitna antitijela, a broj trombocita je porastao nakon što je vankomicin isključen iz terapije. U literaturi se za procjenu uzročne povezanosti lijeka i neželjene nuspojave na osnovi kliničkih podataka često navodi metoda po Naranju i kriteriji po Georgeu (14,15). Nedostatak im je što kao kriterij uključuju provokaciju reakcije ponovnom primjenom lijeka što najčešće s obzirom na težinu reakcije nije prihvatljivo (16). Kod naše bolesnice oba načina procjene upućuju na „vjerojatnu“ povezanost trombocitopenije s primjenom vankomicina. Za kliničare je važno da su upoznati da vankomicin može izazvati tešku trombocitopeniju te se preporuča kontrola broja trombocita od prvog dana terapije. Imunološki testovi za dokazivanje antitijela ovisnih o lijekovima često nisu dostupni (17-19), a postoje i slučajevi vankomicinom izazvane trombocitopenije kod kojih u serumu bolesnika nisu dokazana antitijela ovisna o vankomicinu (8,20,21). Pretpostavlja se da vankomicin može izazvati trombocitopeniju i drugim mehanizmima kao što su aktivacija trombocita i apoptoza stanica (22, 23).

Nagli pad broja trombocita kod naše bolesnice javio se samo 24 sata nakon prve doze vankomicina što je vrlo rijetka pojava. Mahammadi i sur. u preglednom radu u kojem su analizirali sve slučajeve trombocitopenije povezane s vankomicinom objavljene do srpnja 2015. (16) navode da se trombocitopenija javila u prosjeku 6 dana nakon početka terapije vankomicinom s najnižim brojem trombocita 8. dana primjene. Smatra se da antitrombocitna antitijela ovisna o vankomicinu mogu perzistirati u cirkulaciji što može dovesti do trombocitopenije u značajno kraćem razdoblju pri ponovnoj primjeni vankomicina. Iako naša bolesnica nije ranije primala vankomicin, kao zdravstveni djelatnik na odjelu ginekologije vjerojatno je bila eksponirana vankomicinu prilikom terapijskih postupaka što je moglo dovesti do senzibilizacije. Opisani su i rani slučajevi trombocitopenije bez prethodnog izlaganja lijeku, a to se može objasniti urođenim antitijelima reaktivnim na vankomicin koja su u studiji Drygalskog i sur. nađena kod 1 od 451 zdrave osobe (8).

Valja spomenuti da kod naše bolesnice usprkos najnižem broju trombocita od $6 \times 10^9/L$ nije zabilježeno klinički značajno krvarenje. Von Drygalski i sur. navode kod bolesnika s o vankomicinu ovisnim antitrombocitnim antitijelima pad trombocita na oko 7 % osnovne vrijednosti sa značajnim krvarenjem kod 1/3 bolesnika, dok Mohammadi i sur. navode da je trombocitopenija bila komplicirana krvarenjem različite težine kod polovice prikazanih slučajeva (8,16). Iako nije uočena povezanost između najnižeg broja trombocita i težine krvarenja, teške ekhimoze i krvarenja bili su češći kod vankomicinom izazvane trombocitopenije u usporedbi s trombocitopenijom izazvanom drugim lijekovima (8,16).

Osnova terapije pri sumnji na trombocitopeniju izazvanu vankomicinom je prekid terapije vankomicinom što najčešće dovodi do normalizacije broja trombocita unutar 7 dana. Iako je odgovor na transfuziju trombocita često vrlo slab, transfuzija trombocita se preporučuje kod broja trombocita $<20 \times 10^9/L$ i kliničkih znakova krvarenja (3,8,16). Ostali postupci uključuju primjenu kortikosteroida (metilprednizolon) i intravenskih imunoglobulina, naročito kod refraktorne trombocitopenije, iako nema dokaza o njihovoj učinkovitosti (4,8,13,19).

ZAKLJUČAK

U diferencijalnoj dijagnozi teške trombocitopenije kod kritičnih bolesnika, uz sepsu, HIT i DIK kao češće uzroke, treba razmatrati mogućnost lijekovima izazvane trombocitopenije. Kada ne postoji mogućnost određivanja za lijek specifičnih antitrombocitnih antitijela, odluku o prekidu terapije treba donijeti na osnovi kliničke slike. Potrebna su daljnja istraživanja imunoloških mehanizama koja su u podlozi ovih reakcija što bi dovelo do šire primjene testova kojima bi se potvrdila klinička dijagnoza. Ovo je osobito važno kod bolesnika u JIL-u gdje lijekovi kao vankomicin često imaju ključnu ulogu u terapiji.

LITERATURA

1. Rubinstein E, Keynan Y. Vancomycin revisited: 60 years later. *Front Public Health* 2014; 2: 217.
2. Hui P, Cook DJ, Lim W, Fraser GA, Arnold DM. The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness: a systematic review. *Chest* 2011; 139: 271-8.
3. Aster RH, Curtis BR, McFarland JG, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 911-8.
4. Arnold DM, Nazi I, Warkentin TE i sur. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia. *Transfus Med Rev* 2013; 27: 137-45.
5. Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. *Annu Rev Med* 2010; 61: 77-90.
6. Lee GM, Arepally GM. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013; 27: 541-63.
7. Christie DJ, van Buren N, Lennon SS, Putnam JL. Vancomycin-dependent antibodies associated with thrombocytopenia and refractoriness to platelet transfusion in patients with leukemia. *Blood* 1990; 75: 518-23.
8. Von Drygalski A, Curtis BR, Bougie DW i sur. Vancomycin-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007; 356: 904-10.

9. Yamanouchi J, Hato T, Shiraishi S, Takeuchi K, Yakushiji Y, Yasukawa M. Vancomycin-induced immune thrombocytopenia proven by the detection of vancomycin dependent anti-platelet antibody with flow cytometry. *Intern Med* 2016; 55: 3035-8.
10. Mizon P, Kiefel V, Mannesier L, Mueller-Eckhardt C, Goudemand J. Thrombocytopenia induced by vancomycin-dependent platelet antibody. *Vox Sang* 1997; 73: 49-51.
11. Anand A, Chauhan HK. Piperacillin and vancomycin induced severe thrombocytopenia in a hospitalized patient. *Platelets* 2011; 22: 294-301.
12. Shah RA, Musthaq A, Khardori N. Vancomycin-induced thrombocytopenia in a 60-year-old man: a case report. *J Med Case Rep* 2009; 3: 7290.
13. Bose S, Wurm E, Popovich MJ, Silver BJ. Drug-induced immune-mediated thrombocytopenia in the intensive care unit. *J Clin Anesth* 2015; 27: 602-5.
14. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM i sur. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.
15. George J, Raskob G, Shah S i sur. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med* 1998; 129: 886-90.
16. Mohammadi M, Jahangard-Rafsanjani Z, Sarayani A, Hadjibabaei M, Taghizadeh-Ghehi M. Vancomycin-induced thrombocytopenia: A narrative review. *Drug Saf* 2017; 40: 49-59.
17. Marraffa J, Guharoy R, Duggan D, Rose F, Nazeer S. Vancomycin-induced thrombocytopenia: a case proven with rechallenge. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 1195-8.
18. Rowland SP, Rankin I, Sheth H. Vancomycin-induced thrombocytopenia in a patient with severe pancreatitis. *BMJ Case Rep* 2013; doi:10.1136/bcr-2013-200830.
19. Lobo N, Ejiogor K, Thurairaja R, Khan MS. Life-threatening haematuria caused by vancomycin-induced thrombocytopenia. *BMJ Case Rep* 2015; doi:10.1136/bcr-2014-208192
20. Kuruppu JC, Le TP, Tuazon CU. Vancomycin-associated thrombocytopenia: case report and review of the literature. *Am J Hematol* 1999; 60: 249-50.
21. Ruggero MA, Abdelghany O, Topal JE. Vancomycin-induced thrombocytopenia without isolation of a drug-dependent antibody. *Pharmacotherapy* 2012; 31: 321-5.
22. Towhid ST, Schmidt EM, Tolios A i sur. Stimulation of platelet death by vancomycin. *Cell Physiol Biochem* 2013; 31: 102-12.
23. Thushara RM, Hemshekhar M, Kemparaju K, Rangappa KS, Devaraja S, Girish KS. Therapeutic drug-induced platelet apoptosis: an overlooked issue in pharmacotoxicology. *Arch Toxicol* 2014; 88: 185-98.

SUMMARY

SEVERE VANCOMYCIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA IN A 53-YEAR-OLD WOMAN

D. ZDENČAR, D. OBERHOFER, A.M. PAVIČIĆ¹ and M. TOMIČIĆ²

Sveti Duh University Hospital, University Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, ¹Merkur University Hospital, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care and ²Croatian Institute of Transfusion Medicine, Platelet and Leukocyte Serology and Hemostasis Department, Zagreb, Croatia

Vancomycin and other drugs are often overlooked as causes of thrombocytopenia in critically ill patients in whom sepsis, heparin-induced thrombocytopenia and disseminated intravascular coagulation are considered as more common causes. We report a case of profound vancomycin-induced thrombocytopenia developing within 24 hours of treatment initiation. A 53-year-old woman with no significant comorbidities underwent laparoscopic surgery for a left-sided ovarian tumor. Two days later, she developed severe sepsis with symptoms and signs of acute abdomen. Emergency laparotomy revealed a lesion of the sigmoid colon and fibrinopurulent peritonitis. Empirical antibiotic therapy started intraoperatively included i.v. metronidazole and gentamicin. On postoperative day 2, it was changed to i.v. meropenem and vancomycin according to the results of microbiological analysis of intraoperatively obtained abdominal fluid and blood cultures. On the day vancomycin was started, platelet count was $101 \times 10^9/L$, falling to $8 \times 10^9/L$ after two doses of vancomycin, with no clinical signs of bleeding. Vancomycin was excluded from therapy as a potential cause of thrombocytopenia and ciprofloxacin was introduced. Multiple platelet transfusions elevated the count to a peak of just $48 \times 10^9/L$. IgG antiplatelet antibodies were detected in the patient's serum and methylprednisolone 40 mg i.v. was added to therapy. The patient's condition improved and she was discharged from the Intensive Care Unit on postoperative day 9 with platelet count of $50 \times 10^9/L$. The count returned to the preoperative value 10 days after discontinuation of vancomycin. In conclusion, vancomycin can cause severe thrombocytopenia and should be discontinued from therapy after more common causes have been excluded. Vancomycin dependent antibodies can be detected in some specialized laboratories, but these tests are not widely available.

Key words: vancomycin, drug-induced thrombocytopenia, critically ill patients