

Léčba žilní tromboembolické nemoci u onkologických pacientů

MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D.

II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Žilní tromboembolická nemoc (TEN) představuje důležitou příčinu morbidity a mortality u onkologických pacientů. Obecné principy léčby tromboembolie, spočívající především v terapii antikoagulační, platí i zde, tato skupina nemocných má však specifická rizika. V iniciální fázi léčby je obvykle použit nízkomolekulární heparin (low molecular weight heparin – LMWH), případně heparin nefrakcionovaný. Následná dlouhodobá antikoagulační léčba bývá u neonkologických pacientů běžně prováděna warfarinem, u nemocných s malignitami je však léčba warfarinem spojena s výrazně vyšším rizikem jak závažného krvácení, tak i recidivy TEN. Ze souhrnné analýzy klinických studií u onkologických nemocných s TEN vyplývá, že LMWH v dlouhodobé léčbě významně redukuje riziko recidivy TEN ve srovnání s warfarinem, přičemž rozdíl v krvácivých komplikacích je nesignifikantní. Vzhledem k těmto výsledkům doporučuje většina mezinárodních odborných společností u onkologických nemocných LMWH jak v iniciální, tak i v dlouhodobé léčbě TEN. Během prvního měsíce jsou doporučeny plné dávky LMWH adjustované dle hmotnosti pacienta a poté je možno dávku zredukovat na 75–80 %. Délka podávání LMWH by měla být minimálně 3–6 měsíců, případně déle, trvá-li aktivita nádoru nebo protinádorová léčba.

Klíčová slova: žilní tromboembolie, nádorové onemocnění, antikoagulační léčba, nízkomolekulární heparin.

The treatment of venous thromboembolism in cancer patients

Venous thromboembolism (VTE) represents a significant cause of morbidity and mortality in cancer patients. Basic principles of VTE treatment, consisting mainly of anticoagulation, remain the same; however, this group of patients has specific risks. For the initial treatment, low molecular weight heparin (LMWH) or unfractionated heparin is used. Warfarin is routinely used for long term treatment in patients without cancer but in patients with cancer, this therapy is associated with significantly higher risk of major bleeding as well as that of VTE recurrence. Taken together, the results from clinical trials in cancer patients with VTE confirm better efficacy of long term LMWH in reducing the risk of VTE recurrence, compared to warfarin, and nonsignificant difference in bleeding complications between these two therapies. Therefore, most of the international guideline panels recommend the use of LMWH for the initial, as well as for long term treatment of VTE in cancer patients. In the first month, full anticoagulation dose is recommended with subsequent reduction of the dose to 75–80 %. The treatment with LMWH should last at least 3–6 months or longer – until cancer is resolved and until anticancer therapy is finished.

Key words: venous thromboembolism, cancer, anticoagulation, low molecular weight heparin.

Interní Med. 2011; 13(1): 13–17

Úvod

Asociace žilního tromboembolizmu s nádorovým onemocněním byla poprvé zaznamenána významnými francouzskými lékaři v první polovině 19. století. V současné době, i přes značný pokrok v onkologické léčbě, představuje žilní tromboembolická nemoc (TEN) důležitou příčinu morbidity a mortality u onkologicky nemocných a má také podstatný dopad na kvalitu života (1). K vývoji tromboembolické komplikace dochází asi u 15 % nemocných s nádory a tyto nemocní mají podstatně horší prognózu. Pacienti s malignitami mají také 3x vyšší riziko recidivy TEN a mají i vyšší riziko recidivy ve formě fatální plicní embolie (PE). Léčba TEN u onkologických nemocných má však svá specifika (2).

Patogeneze

Asociace TEN a malignity je vyvolána celou řadou patogenetických mechanismů. Lze je opět rozdělit podle Virchowovy triády:

- stáza krve (delší pobyt na lůžku, zevní komprese žíly nádorem, přímá invaze nádorem)
- poškození cévní stěny (přímá invaze, centrální žilní katétr, chemoterapie)
- hyperkoagulační stav – uvolnění zánětlivých cytokinů
 - aktivace koagulačního systému
 - exprese hemostatických proteinů na nádorových buňkách
 - inhibice přirozených inhibitorů koagulace
 - porucha fibrinolýzy (1)

Rizikové faktory

Kromě obecných rizikových faktorů TEN (vyšší věk, komorbidita, genetická predispozice, pozitivní anamnéza TEN) se u onkologických pacientů ještě přidávají další specifické rizikové faktory, jednak související s vlastním nádorem (typ, lokalizace a stadium procesu), jednak s léče-

ním nemocných (operace, imobilizace, centrální žilní katétr, některé druhy protinádorové léčby). TEN se často vyskytuje s karcinomem pankreatu, žaludku, mozku, ledvin, uteru, plic, ovaria a s hematologickými malignitami (1).

Diagnostika

Diagnostika TEN u onkologických nemocných se v podstatě neliší od postupu u ostatních pacientů (jen D-dimer test je v tomto případě méně přínosný, neboť u nádorů bývá obvykle pozitivní). V praxi se nejčastěji používá duplexní sonografie žil dolních končetin v diagnostice hluboké žilní trombózy (HŽT) a spirální CT angiografie plic či kombinovaný (perfuzní/ventilační) plicní scan v diagnostice PE.

Principy léčby TEN u onkologicky nemocných

Stejně jako u neonkologických pacientů je cílem iniciální fáze léčby dosáhnout úlevy od

symptomů a zabránit komplikacím, zejména náhlé smrti. Následná dlouhodobá léčba je vedena s úmyslem prevence recidivy TEN i možných dlouhodobých komplikací (potrombotický syndrom po HŽT, chronická tromboembolická plicní hypertenze po PE). Součástí léčby HŽT je i u onkologických nemocných léčba kompresní, tj. kompresní punčochy či bandáže. Hlavní roli však hraje terapie antikoagulační.

Pacienti s nádorovým onemocněním a TEN tvoří skupinu dosti specifickou a zároveň velmi heterogenní. Vždy je nutno posoudit interferenci antikoagulační léčby s terapií onkologickou, ale také vzít v úvahu i prognózu pacienta a kvalitu jeho života.

Iniciální léčba

K zahájení léčby je nutno použít parenterální antitrombotické léky – heparin (nefrakcionovaný heparin – unfractionated heparin – UFH), nízkomolekulární heparin (low molecular weight heparin – LMWH), případně fondaparinux. Většina klinických studií, hodnotících účinnost iniciální léčby TEN, však zahrnovala jen malý počet nemocných s nádory. V některých studiích však byly separátně hodnoceny výsledky podskupiny onkologicky nemocných a na základě těchto výsledků se zdá, že účinnost UFH a LMWH je srovnatelná u onkologických i neonkologických nemocných (2).

LMWH však v mnoha případech představuje atraktivnější variantu, neboť umožňuje ambulantní způsob léčby. Tato možnost vede jak k redukci finančních nákladů, tak i ke zlepšení kvality života nemocných. Ambulantní způsob léčby akutní TEN lze volit v mnoha případech i u onkologických pacientů; bezpečnost tohoto postupu byla dokumentována v odborné literatuře (3).

Léčba LMWH také představuje nižší riziko heparinem indukované trombocytopenie (2). Podle systematického přehledu studií, porovnávajících UFH a LMWH v iniciální léčbě TEN u nemocných s malignitami, byla zjištěna signifikantně nižší mortalita po LMWH ve srovnání s UFH (4).

Dlouhodobá léčba

Základem dlouhodobé terapie u neonkologických pacientů je obvykle perorální léčba antagonisty vitamínu K (u nás warfarinem) s cílovým INR (International Normalized Ratio) 2–3. Za minimální doporučenou dobu trvání lze považovat 3 měsíce, avšak pro řadu nemocných je vhodná déle trvající léčba.

U onkologických nemocných má však antikoagulační léčba warfarinem celou řadu úskalí. Podle literárních údajů je totiž u této skupiny

pacientů spojena s vyšším rizikem jak recidivy TEN – až 21 % nemocných, tak i závažného krvácení – až 13 % (1).

Problémem je zejména laboratorní monitorace účinku warfarinu a jeho dávkování. Antikoagulační účinek warfarinu je u nemocných s malignitami špatně předvídatelný z několika důvodů – interakce s ostatní léčbou; dysfunkce jater; malnutrice; zvracení a průjem; závažné infekce. Vedení léčby může být komplikováno i nutností častého vynechávání z důvodů opakovaných invazivních výkonů. Je také nutno vzít do úvahy i poměrně častý výskyt trombocytopenie jako nežádoucího účinku protinádorové léčby a z toho vyplývající vyšší riziko krvácení při warfarinizaci (2).

Studie porovnávající LMWH a warfarin

Čtyři randomizované studie sledovaly účinnost LMWH ve srovnání s warfarinem v prevenci recidivy TEN u onkologických nemocných, případně i rozdíl ve výskytu závažného krvácení.

Ve studiích CANTHANOX a ONCENOX byl použit enoxaparin v dávce 1,5 mg/kg/den či 1 mg/kg/den po dobu 3 měsíců, nebyl však zjištěn signifikantní rozdíl ve výskytu recidiv TEN oproti léčbě warfarinem (5, 6).

Studie LITE hodnotila tinzaparin v dávce 175 U/kg/den – tato léčba vedla k významnému snížení rizika recidivy TEN ve srovnání s warfarinem (7).

Důležité výsledky přinesla studie CLOT. Byl zde použit dalteparin, nejprve v dávce 200 U/kg/den po dobu 1 měsíce, s následným snížením na 75–80 % původní dávky, po dobu celkem 6 měsíců. Léčba LMWH vedla k významnému poklesu rizika recidivy TEN. Navíc bylo po LMWH zjištěno i snížení mortality, a to v podskupině nemocných s nemetastazujícím nádorem (8, 9).

Při souhrnném hodnocení studií došli autoři k závěru, že LMWH v dlouhodobé léčbě významně redukuje riziko recidivy TEN ve srovnání s warfarinem, přičemž rozdíl v krvácivých komplikacích je nesignifikantní (10, 11).

Možné komplikace dlouhodobé léčby LMWH

- Hematomy či bolestivost v místě vpichu jsou poměrně běžnou, obvykle však nikoli příliš závažnou komplikací.
- Výskyt krvácivých komplikací po LMWH není významně odlišný ve srovnání s warfarinem, v některých studiích byl dokonce výskyt závažného krvácení po LMWH signifikantně nižší (10, 11).

- Heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT): neexistují prospektivní studie sledující výskyt HIT u onkologických nemocných, případně porovnávající výskyt HIT po UFH a LMWH u těchto nemocných. Obecně však platí, že HIT se vyskytuje méně často po LMWH než po UFH. Trombocytopenie u pacientů s nádory bývá ovšem spíše způsobena chemoterapií či infiltrací kostní dřeně.
- Osteoporóza: riziko fraktur pravděpodobně není po LMWH zvýšeno. Ve studii CANTHANOX byl výskyt fraktur skeletu po LMWH nulový; ve studii LITE byl zjištěn ve 3 % po LMWH a v 5 % po warfarinu, spíše však tyto komplikace nastaly v souvislosti se základním maligním onemocněním (12).

Kvalita života při dlouhodobé léčbě LMWH

Podle analýzy ve studii CLOT byla kvalita života při dlouhodobé léčbě LMWH lepší než při léčbě warfarinem. V jiné studii u onkologických nemocných na dlouhodobé léčbě LMWH byla rovněž zjištěna velmi dobrá compliance s léčbou LMWH – ta byla pacienty přijímána nejen příznivěji než chemoterapie či radioterapie, ale i než warfarin či kompresní punčochy (13).

Možnost použití nových antikoagulancií

Ačkoli jsou nová antikoagulantia (zejména inhibitory trombinu a aktivovaného faktoru X) významným příslibem pro nemocné s TEN obecně, zkušenosti s nimi u onkologických nemocných jsou zatím limitované. Fondaparinux v léčbě TEN byl hodnocen ve studiích MATISSE DVT a MATISSE PE. Byla provedena i dodatečná analýza podskupiny onkologických pacientů z těchto studií. Podle výsledků byl fondaparinux v této podskupině méně účinný než LMWH, ale účinnější než UFH (14).

Doporučení odborných společností

Na základě dostupných důkazů jsou vytvářena a pravidelně aktualizována doporučení různých odborných skupin na mezinárodní úrovni. K léčbě TEN u nemocných s malignitami se vyjadřuje více významných odborných společností, jejich doporučení se liší většinou jen v malých detailech. Seznam těchto odborných společností – tvůrců „guidelines“ – je uveden v tabulce 1 spolu s příslušnými zkratkami.

Pro iniciální léčbu TEN u onkologických nemocných doporučují uvedené odborné společnosti shodně LMWH, některé uvádějí i možnost léčby UFH, případně fondaparinuxem.

Tabulka 1. Mezinárodní doporučení prevence a léčby TEN u onkologicky nemocných (12)

Název	Zkratka	Charakteristika	Citace
National Comprehensive Cancer Network	NCCN	21 akademických onkologických center v USA	16
American Society of Clinical Oncology	ASCO	klinici i výzkumníci v oblasti TEN i onkologie i zástupci pacientů	17
Italian Association of Medical Oncology	AIOM	akademičtí i kliničtí hematoonkologové	15
American College of Chest Physicians	ACCP	interdisciplinární guidelines antitrombotické léčby	19
Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer	FNCLCC	francouzští internisté, angiologové, onkologové, anesteziologové	20
European Society of Medical Oncology	ESMO	Evropská onkologická společnost	18
TEN – tromboembolická nemoc			

V léčbě následné – dlouhodobé pak jednoznačně převládá doporučení LMWH, některé ze společností připouštějí i použití warfarinu. Co do trvání léčby se vyskytují mírné odlišnosti mezi jednotlivými doporučeními – jako minimum je

uváděno 3–6 měsíců, přičemž někteří doporučují pokračování v léčbě, trvá-li aktivita nádorového onemocnění či trvá-li protinádorová léčba. Dávkování antikoagulačních léků by se v iniciační fázi nemělo lišit od obecně platných postupů,

avšak v dlouhodobé léčbě je doporučováno dávkování podle studie CLOT – tj. po 1 měsíci LMWH v plné dávce adjustované dle váhy a poté dávka redukována na 75–80 % (15).

Uvedené odborné společnosti se v různé míře věnují i některým specifickým tématům, např.:

- problematice **trombolytické léčby** – ta přichází v úvahu i u onkologicky nemocných v případě plicní embolie s oběhovým selháním, resp. se závažnou dysfunkcí pravé komory srdeční. Případně lze zvážit též katérem řízenou trombolýzu u masivní ileofemorální trombózy s ohrožením končetiny.
- indikacím **filtrů dolní duté žíly** – zde panuje shoda v názoru, že filtr je v léčbě TEN u onkologicky pacientů indikován jen v případě kontraindikace antikoagulační léčby či jejího selhání, resp. recidivy TEN i přes adekvátně prováděnou léčbu.

Tabulka 2. Srovnání jednotlivých guidelines pro léčbu TEN u onkologicky nemocných (12)

	NCCN (16)	ASCO (17)	AIOM (15)	ACCP (19)	FNCLCC (20)	ESMO (18)
Iniciační léčba	LMWH	LMWH	LMWH	UFH, LMWH, fondaparinux	UFH, LMWH, fondaparinux	UFH, LMWH
Dlouhodobá léčba	LMWH, warfarin	LMWH	LMWH	LHWH, warfarin	LMWH, warfarin	LMWH
Trvání léčby	3–6 měsíců HŽT; 6–12 měsíců PE; trvale, je-li nádor aktivní	minim. 6 měsíců	3–6 měsíců, pak trvale či do vyléčení nádoru	3–6 měsíců, pak trvale či do vyléčení nádoru	3–6 měsíců, pak trvale či do vyléčení nádoru	6 měsíců; trvale, je-li nádor aktivní
Trombolytická léčba	masivní PE; submasivní PE s dysfunkcí či dilatací pravé komory	nezmíněno	nezmíněno	nezmíněno	PE s oběhovým selháním	PE s těžkou dysfunkcí pravé komory; ileofemorální HŽT s ohrožením končetiny
Filtr dolní duté žíly	selhání či KI antikoag. léčby; non-compliance; riziko život ohrožující recidivy PE	KI antikoag. léčby; recidiva TEN i při antikoag. léčbě	KI antikoag. léčby; recidiva TEN i při antikoag. léčbě	KI antikoag. léčby	KI antikoag. léčby; recidiva TEN i při antikoag. léčbě	KI antikoag. léčby; recidiva TEN i při antikoag. léčbě
Renální insuficience	UFH, warfarin	nezmíněno	UFH, warfarin, LMWH dle anti Xa	nezmíněno	UFH, warfarin	nezmíněno
Antikoagul. léčba u tumorů mozku	stejně s výjimkou nedávného krvácení do CNS; intrakraniální či spinální léze s vysokým rizikem krvácení	stejně s výjimkou krvácení do CNS; nedávné mozkové operace; trombocytopenie <50×10 ⁹ /l	nezmíněno	nezmíněno	stejně	nezmíněno

Recidiva TEN i přes léčbu (NCCN, ASCO):

dosud na warfarinu	– nahradit LMWH
dosud na LMWH	– zvýšit dávku či nahradit fondaparinuxem; ev. vyšetřit na HIT – pátrat po morfologické příčině – zvážit filtr dolní duté žíly

TEN – tromboembolická nemoc; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; ASCO – American Society of Clinical Oncology; AIOM – Italian Association of Medical Oncology; ACCP – American College of Chest Physicians; FNCLCC – Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer; ESMO – European Society of Medical Oncology; LMWH – low molecular weight heparin – nízkomolekulární heparin; UFH – unfractionated heparin – nefrakcionovaný heparin; HŽT – hluboká žilní trombóza; PE – plicní embolie; KI – kontraindikace; antikoag. – antikoagulační; CNS – centrální nervový systém; HIT – heparinem indukovaná trombocytopenie

- úskalím antikoagulační léčby u nemocných s **pokročilou renální insuficiencí** (clearance kreatininu < 25–30 ml/min.) – u těch je vhodnější UFH nebo warfarin, případně LMWH s monitorováním aktivity antiXa a úpravou dávky.
- doporučením pro antikoagulační léčbu u nemocných s **tumory mozku** – ta by měla být stejná jako u jiných pacientů, s výjimkou nedávného krvácení do centrálního nervového systému či nedávné mozkové operace, intrakraniálních či spinálních lézí s vysokým rizikem krvácení či výrazné trombocytopenie, tj. < 50×10⁹/l.
- postupům u onkologických nemocných s **recidivou TEN** – u těch je vhodné dosavadní léčbu změnit či zesílit, tj. pokud byl pacient na warfarinu, doporučuje se jej nahradit za LMWH. Pokud recidiva vznikla při léčbě LMWH, pak je možné dávku LMWH zvýšit empiricky či podle aktivity antiXa, případně použít fondaparinux; je však také třeba zvážit možnost HIT, zejména v případě, byla-li léčba LMWH zahájena nedávno. V případě recidivující TEN i přes antikoagulační léčbu je také nutno vzít v úvahu možnost morfologické příčiny (např. komprese žíly tumorem či uzlinou). V některých případech recidivující TEN je indikován filtr dolní duté žíly.

Srovnání jednotlivých guidelines pro léčbu TEN u onkologických nemocných a jejich přístupu ke specifickým problémům ukazuje tabulka 2.

Závěr

Lze shrnout, že LMWH je doporučován jako lék první volby u onkologických nemocných

s nově diagnostikovanou TEN. Trvání léčby by mělo být individualizováno dle stadia a rozsahu onkologického onemocnění, rizika recidivy TEN, rizika závažného krvácení, klinického stavu a osobních preferencí pacienta.

Literatura

1. Rodrigues CA, Ferrarotto R, Kalil Filho R, et al. Venous thromboembolism and cancer: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 30(1): 67–78.
2. Carrier M, Lee AYY. Prophylactic and therapeutic anticoagulation for thrombosis – major issue in oncology. *Nature Clinical Practice* 2009; 6: 74–84.
3. Ageno W, Steidl L, Marchesi C, et al. Selecting patients for home treatment of deep vein thrombosis: the problem of cancer. *Haematologica* 2002; 87(3): 286–291.
4. Akl EA, Rohilla S, Barba M, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review. *Cancer* 2008; 113: 1685–1694.
5. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2006; 12(4): 389–396.
6. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162(15): 1729–1735.
7. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 119(12): 1062–1072.
8. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(2): 146–153.
9. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol*. 2005; 23(10): 2123–2129.
10. Akl EA, Muti P, Schünemann HJ. Anticoagulation in patients with cancer: an overview of reviews. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118(4): 183–193.
11. Ferretti G, Bria E, Giannarelli D, et al. Is recurrent venous thromboembolism after therapy reduced by low-molecular-weight heparin compared with oral anticoagulants? *Chest* 2006; 130: 1808–1816.

12. Farge D, Durant C, Villiers S, et al. Lessons from French National Guidelines on the treatment of venous thrombosis and central venous catheter thrombosis in cancer patients. *Thromb Res* 2011; 135(Suppl. 2): S108–116.

13. Noble SI, Finlay IG. Is long-term low-molecular-weight heparin acceptable to palliative care patients in the treatment of cancer related venous thromboembolism? A qualitative study. *Palliat Med* 2005; 19(3): 197–201.

14. van Doormaal FF, Raskob GE, Davidson BL, et al. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: subgroup analysis of the Matisse clinical trials. *Thromb Haemost* 2009; 101(4): 762–769.

15. Mandalà M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMO clinical recommendations. *Annals of Oncol*. 2009; 20(Suppl. 4): 182–184.

16. Khorana AA. The NCCN Clinical Practice Guidelines on Venous Thromboembolic Disease: strategies for improving VTE prophylaxis in hospitalized cancer patients. *Oncologist* 2007; 12(11): 1361–1370.

17. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(34): 5490–5505.

18. Mandalà M, Falanga A, Piccioli A, et al. Venous thromboembolism and cancer: guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 59(3): 194–204.

19. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(Suppl. 6): 454S–545S.

20. Farge D, Bosquet L, Kassab-Chahmi, et al. 2008 French national guidelines for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: report from the working group. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 73(1): 31–46.

Článek přijat redakcí: 27. 10. 2010

Článek přijat k publikaci: 15. 11. 2010

MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D.

II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

hirmerova@fnplzen.cz

