

Prevenca venózneho tromboembolizmu u onkologických pacientov

doc. MUDr. Ján Staško, PhD.¹, MUDr. Miroslav Mýtnik, PhD.², prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.¹

¹Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a UNM, Martin

²Chirurgická klinika FNŠP J. A. Reimana, Prešov

Autori poukazujú na vysokú incidenciu venózneho tromboembolizmu u onkologických pacientov. Vymenúvajú jednotlivé rizikové faktory a Khoranov skórovací systém. Analyzujú možnosti prevencie a profylaxie venózneho tromboembolizmu, kde nízkomolekulový heparín má dominantné postavenie. Pri onkologických ochoreniach Európska spoločnosť klinickej onkológie (ESMO) odporúča prolongovanú profylaxiu podávaním nízkomolekulového heparínu až 28 dní. Dlhodobá antitrombotická profylaxia je rovnako dôležitá aj u onkologických pacientov po paliatívnej operácii.

Kľúčové slová: venózny tromboembolizmus, rizikové faktory, antitrombotická profylaxia.

Prevention of venous thromboembolism in oncologic patients

Authors mention the high incidence of venous thromboembolism in oncologic patients. They list risk factors and Khorana's scoring system, analyze prevention and prophylaxis of venous thromboembolism. Low molecular weight heparin is a dominated for prophylaxis. European society of medical oncology (ESMO) recommends an prolonged prophylaxis more than 28 days. Long – term lasting thromboprophylaxis is also indicated in oncologic patients after paliative surgical therapy.

Key words: venous thromboembolism, risk factors, antithrombotic prophylaxis.

Slov. chir., 2012; roč. 9(1): 35–37

Úvod

Venózny tromboembolizmus (VTE) predstavuje najdôležitejšiu príčinu morbiditu a mortality u onkologických pacientov. Podľa porovnávacích štúdií je 2-ročná kumulatívna incidencia VTE pacientov s nádorom medzi 0,8 a 1,8 %. Najvyššiu 1-ročnú incidenciu VTE majú pacienti s pokročilým nádorom mozgu, pľúc, uteru, močového mechúra, pankreasu, žalúdka a obličiek. Pre tieto typy nádorov je výskyt VTE u pacientov s metastazujúcim ochorením 4 – 13-krát vyšší než u pacientov s lokalizovaným nádorom.

Zvýšené riziko rekurencie VTE je najvyššie v prvých mesiacoch po stanovení diagnózy nádoru a môže pretrvávať mnoho rokov po prvej príhode VTE. Zistilo sa, že výskyt retrombózy u pacientov s nádorom bol 3-krát vyšší než u pacientov, ktorí prekonal prvú trombózu bez nádoru. Okrem toho, pacienti s nádorom, ktorí sú liečení chemoterapiou majú až 7-násobne zvýšené riziko rozvoja VTE oproti pacientom bez nádoru.

Zlú prognózu onkologických pacientov s VTE podmieňujú fatálne komplikácie (plúcna embólia – PE), ako aj vysoká agresivita základného ochorenia. Pacienti s lokálne pokročilým a metastatickým nádorom pankreasu liečení chemoterapiou (gemcitabinom), u ktorých bol dokázaný výskyt VTE, mali súčasne aj horšiu odpoveď na liečbu, kratšie obdobie bez progresie ochorenia (progression free survival) a tiež kratšie celkové prežívanie. Zdá sa teda, že biologicky agresívnejšie nádory sú spojené s rozvojom VTE, a majú aj v dôsledku VTE horšiu prognózu.

Klinické rizikové faktory

Keďže VTE je multifaktoriálne ochorenie, jeho absolútne riziko závisí od viacerých faktorov (tabuľka 1): typ nádoru, štádium nádorového ochorenia, chemoterapia a/alebo hormonálna liečba, operačný výkon, dĺžka anestézy, prítomnosť centrálného žilového katétra (CŽK), vek, imobilizácia a predchádzajúci VTE. Jedným z najvýznamnejších rizikových faktorov je chemoterapia.

Chemoterapia prispieva k VTE 4 mechanizmami:

- akútnym poškodením cievnej steny,
- neakútnym poškodením endotelu,
- znížením prirodzených inhibítorov koagulácie a
- aktiváciou trombocytov.

Známy je aj protrombotický účinok antiangiogenetických látok (bevacizumab, talidomid, lenalidomid), ktorý je potencovaný súčasťou chemoterapiou a kortikoidmi. U pacientov s mnohopočetným myelómom (MM) mala najvyšší výskyt VTE kombinácia talidomidu s doxorubicínom a u pacientov s pokročilým MM kombinácia lenalidomidu s vysokými dávkami dexametazónu. Model rizika VTE u pacientov s chemoterapiou podľa Khoranu rozdeľuje onkologických pacientov do 3 skupín (tabuľka 2): **a) nízke riziko:** skóre 0, **b) stredné riziko:** skóre 1 – 2, **c) vysoké riziko:** skóre \geq 3. Do predpovedného modelu rizika VTE u ambulantných onkologických pacientov liečených chemoterapiou je zahrnutých 5 kritérií: a) lokalizácia nádoru, b) počet trombocytov pred

Tabuľka 1. Rizikové faktory VTE

Rizikové faktory VTE u pacienta s nádorom (modifikované podľa: Khorana et al., 2009)
Faktory spojené s nádorom
Lokalizácia
Histológia
Staging
Regionálna „bulky disease“ s útlakom ciev
Aktívne nádorové ochorenie
Liečbou navodené rizikové faktory
Chirurgický výkon
Chemoterapia (talidomid, lenalidomid)
Hormonálna terapia (tamoxifen/raloxifen, dietylstilbestrol, kortikoidy)
Antiangiogénne liečivá (bevacizumab)
Liečivá stimulujúce erytropoézu, GM-CSF
Transfúzna liečba
Centrálné žilové katétre (CŽK)
Biomarkery asociované s vyšším rizikom vzniku VTE
> 350 x 10 ⁹ trombocytov
> 11 x 10 ⁹ leukocytov
< 100 g/l hemoglobínu
zvýšená hladina tkanivového faktora
zvýšená hladina D-dimérov
zvýšená hladina rozpustného P-selektínu
zvýšená hladina C-reaktívneho proteínu
Všeobecné rizikové faktory
Vyšší vek
Anamnéza VTE
Vrodený alebo získaný trombofilný stav
Imobilizácia trvajúca viac ako 3 dni
Obezita
Fajčenie
Tehotenstvo
Orálna antikoncepcia, substitučná hormonálna liečba
Rasa
Zdravotný stav (ťažká infekcia alebo sepsa, pľúcne choroby, arteriálna trombóza, systémové zápalové ochorenie, kongestívne zlyhanie srdca)
Výkonnostný stav pacienta

Tabuľka 2. Predpovedný model rizika VTE pri chemoterapii

Charakteristiky pacienta	Skóre rizika
Lokalizácia nádoru:	
– veľmi vysoké riziko (žalúdok, pankreas)	2
– vysoké riziko (pľúca, lymfóm, urogenitálny trakt)	1
Počet trombocytov pred CHT > 350 000/μl	1
Hemoglobín < 100 g/l/podávanie erytropoetínov	1
Počet leukocytov pred CHT > 11000/μl	1
Body mass index ≥ 35	1
Výskyt VTE (1 rok)	
Nízke riziko (celkové skóre 0)	1,5 %
Stredne vysoké riziko (celkové skóre 1 – 2)	8 % (1) 19 % (2)
Vysoké riziko (celkové skóre ≥ 3)	35 %

chemoterapiou, c) hladina hemoglobínu alebo užívanie ESA (erytropoézu stimulujúcich látok), d) počet leukocytov a e) body mass index (BMI ≥ 35). Na základe tohto modelu bola dokázaná 1-ročná incidencia VTE 1,5 % (nízke riziko), 8 – 19 % (stredné riziko) a 35 % (vysoké riziko).

Tromboprofylaxia

Na základe veľkých randomizovaných štúdií bolo dokázané, že primárna tromboprofylaxia významne znižuje výskyt hĺbkovej žilovej trombózy (HŽT) a PE u onkologických pacientov. Profylaxia VTE je mimoriadne dôležitá nielen preto, že nádorové ochorenia predisponujú k vzniku HŽT a PE, ale aj z dôvodu, že tieto komplikácie majú u onkologického pacienta horšiu prognózu, ich diagnostika je zložitejšia, liečba menej efektívna a spojená s väčšou pravdepodobnosťou krvácania. Preto je potrebné vysoko rizikových pacientov včas rozpoznať a začať u nich adekvátne prevenciu, pomocou ktorej sme schopní ovplyvniť ich morbiditu a mortalitu. Odporúčania vychádzajú z viacerých klinických štúdií, pri rozhodovaní o antitrombotickej profylaxii je však potrebné posudzovať zdravotný stav a rizikové faktory u každého pacienta individuálne.

V prevencii a liečbe HŽT a PE je možné použiť nefrakcionovaný heparín (UFH), avšak z dôvodu súčasných vysokých nárokov na efektívnosť a bezpečnosť antikoagulačnej liečby sa už takmer nepoužíva. Jeho hlavnými nevýhodami sú: vysoké riziko krvácania, premenlivý účinok z dôvodu väzby na plazmatické bielkoviny a možnosť vzniku heparínom indukovanej trombocytopenie (HIT). V profylaxii, ale aj liečbe VTE sa dnes preto viac používajú heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH). Antitrombotický účinok LMWH je zabezpečený schopnosťou inhibovať aktivovaný faktor Xa. Pomer aktivity anti Xa : anti IIa sa medzi jednotlivými preparátmi pohybuje v rozmedzí 1,6 – 8 : 1. Liečba LMWH je spojená s nižším výskytom krvácania ako v prípade UFH.

LMWH sa menej viažu na plazmatické bielkoviny, čo zabezpečuje stabilitu ich účinku. Majú lepšiu biologickú dostupnosť a ich biologický polčas umožňuje aplikáciu v dlhších intervaloch. V porovnaní s UFH podstatne menej často spôsobujú HIT. LMWH sú vylučované obličkami, preto je potrebné ich dávkovanie prispôbiť renálnej funkcii. Okrem antikoagulačných vlastností sa v súčasnosti diskutuje o schopnosti LMWH spomaľovať rast nádorov, a to pre ich možný antiangiogenetický, antiproliferatívny, proapoptotický, imunomodulačný a antimetastatický účinok.

Odporúčania pre profylaxiu VTE u onkologických pacientov

U ležiacich pacientov s onkologickým ochorením hospitalizovaných v zdravotníckom zariadení sa odporúča primárna profylaxia VTE pomocou LMWH, ak nie sú prítomné kontraindikácie takejto profylaxie (tabuľka 3). Odporúčané dávkovanie LMWH v prevencii HŽT a PE u ležiacich onkologických (nechirurgických) pacientov je uvedené v tabuľke 4.

U ambulantných onkologických pacientov liečených systémovou chemoterapiou sa profylaxia pomocou LMWH vo všeobecnosti neodporúča. Pacienti s mnohopočetným myelómom, liečení talidomidom, lenalidomidom spolu s chemoterapiou alebo dexametazónom, ktorí majú významne zvýšené riziko HŽT a PE, vyžadujú tromboprofylaxiu najlepšie pomocou LMWH. U niektorých vysoko rizikových, ambulantne liečených pacientov s metastazujúcim alebo lokálne pokročilým solídnym nádorom sa však tiež odporúča profylakticky podávať LMWH (na základe individuálneho hodnotenia podľa Khoranovho modelu a s ohľadom na výsledky štúdie PROTECT, ktorá hodnotila vplyv nadroparínu na výskyt VTE počas systémovej chemoterapie).

U onkologických pacientov podstupujúcich chirurgický zákrok sa odporúča adekvátne tromboprofylaxia podľa charakteru operačného

Tabuľka 3. Kontraindikácie antikoagulačnej profylaxie

Čerstvé krvácanie do CNS, intrakraniálna alebo spinálna lézia s vysokým rizikom krvácania
Závažné aktívne krvácanie (viac ako 2 transfúzne jednotky za 24 hodín)
Chronické, klinicky signifikantné krvácanie, trvajúce dlhšie ako 48 hodín
Trombocytopenia ťažkého stupňa (pod $50 \times 10^9/l$)
Závažná trombocytopenia
Nedávna rozsiahla operácia s vysokým rizikom krvácania
Koagulopatia (abnormality koagulačných faktorov, predĺžené PT alebo APTT, s výnimkou lupusových inhibítorov)
Spinálna anestézia/lumbálna punkcia
Vysoké riziko úrazu
Neliečená alebo nekontrolovaná arteriálna hypertenzia
Akútna endokarditída

Tabuľka 4. Odporúčané profylaktické dávky najčastejšie používaných LMWH u onkologických internistických (nechirurgických) pacientov

LMWH	Dávkovanie
dalteparín	5 000 IU s. c. 1-krát denne
enoxaparín	4 000 IU (0,4 ml) s. c. 1-krát denne
nadroparín	telesná hmotnosť pod 70 kg:
	3 800 IU (0,4 ml) s. c. 1-krát denne
	telesná hmotnosť nad 70 kg:
	5 700 IU (0,6 ml) s. c. 1-krát denne

výkonu, nasledovaná pokračujúcou profylaxiou aj po prepustení z nemocnice, minimálne 7 – 10 dní. Avšak u onkologických pacientov s väčším abdominálnym chirurgickým výkonom alebo s výkonom v malej panve je potrebná dlhodobá profylaxia s LMWH ≥ 28 dní.

Zavedený centrálny žilový katéter (CŽK) predisponuje k vzniku hĺbkovej žilovej trombózy hornej končatiny, ktorá môže viesť k jej opuchu, vzniku pľúcnej embólie, kanylovej sepsy a potrebe výmeny CŽK. Periférny i. v. prístup predstavuje väčšie riziko VTE ako prístup cez v. subclavia alebo v. jugularis interna. Umiestnenie konca CŽK v pravej predsieni alebo tesne nad ňou je bezpečnejšie ako v priebehu v. cava superior alebo viac periférne. Klinické štúdie nepotvrdili účinnosť warfarínu ani LMWH v profylaxii HŽT súvisiacej s prítomným CŽK, preto posledná, 8. ACCP (American College of Chest Physicians) konferencia neodporúča rutinnú profylaxiu u onkologických pacientov s dlhodobou zavedeným CŽK.

Tromboprofylaxia má svoje miesto aj v paliatívnej liečbe, nakoľko zníženie výskytu trombotických komplikácií významne zlepšuje kvalitu života onkologického pacienta.

Záver

Odporúčania ESMO (European Society of Medical Oncology) 10/2011 pre profylaxiu a liečbu VTE u pacientov s nádorom:

1. U všetkých hospitalizovaných pacientov s nádorovým ochorením sa odporúča profylaxia s UFH, LMWH alebo fondaparínom ako prevencia VTE pri neprítomnosti kontraindikácií (I, A).
2. Extenzívna rutinná profylaxia u pacientov s pokročilým nádorom liečeným ambulantnou chemoterapiou sa neodporúča, s výnimkou tých pacientov, ktorí sú liečení talidomidom a lenalidomidom (II, B), ale môže sa zvažiť u vysoko rizikových ambulantných pacientov s nádorom (II, C).
3. U všetkých pacientov liečených pre malígne ochorenie laparotómiou, laparoskopiou, torakotómiou alebo torakoskopiou v trvaní viac ako 30 minút je potrebné podávať LMWH s. c. (v dávkovaní podľa SPC) najmenej 10 dní po operácii. Avšak, u pacientov s nádorom a s väčším elektívnym abdominálnym výkonom alebo výkonom v malej panve sa odporúča podávať LMWH \geq 28 dní po chirurgickom výkone (I, A).

4. Extenzívna rutinná profylaxia na prevenciu VTE v súvislosti so zavedeným CŽK sa neodporúča (I, A).
5. LMWH predstavujú prioritnú liečbu u všetkých chorých s nádorom a dokázaným VTE.
6. Zatiaľ chýba dôkaz na odporúčanie použitia antikoagulancií na zlepšenie prognózy nádoru (I, B). Vplyv antikoagulačných látok na prežívanie pacientov s nádorom vyžaduje dopĺňujúce štúdie.

Literatúra

1. Lyman GH. Thromboprophylaxis with Low-Molecular-Weight Heparin in Medical Patients with Cancer. *Cancer* 2009; 115: 5637–50.
2. Bick RL. Cancer-Associated Thrombosis: Focus on Extended Therapy with Dalteparin. *The Journal of Supportive Oncology* 2006; 4(3): 115–120.
3. Karimi M, Cohan N. Cancer-Associated Thrombosis. *The Open Cardiovascular Medicine Journal* 2010; 4: 78–82.
4. Lee AJJ. Thrombosis in Cancer: An Update on prevention, Treatment, and Survival Benefits of Anticoagulants. *Hematology* 2010; 144–149.
5. Khorana AA, Connolly GC. Assessing Risk of Venous Thromboembolism in the Patient with Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27: 4839–47.
6. Levitan N, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1997; 78: 285–291.

7. Geerts WH, et al. Prevention of Venous Thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 385–400S.

8. Geerts WH, et al. Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) *Chest* 2008; 133: 381S–453S.

9. Agnelli G, et al. On behalf of PROTECT study: Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *The Lancet Oncology* 2009; 10: 1–7.

10. Langner AL, et al. The effect of low-molecular-weight heparin on cancer survival. A systematic review and meta-analysis of randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 729–737.

11. Chudej J, et al. Odporúčania pre prevenciu a liečbu venózneho tromboembolizmu u pacientov s malignitou 2011. Slovenská spoločnosť pre hemostázu a trombozu (SSHT), www.ssht.sk, www.thrombosis.sk, 2011.

12. Mandala M, et al. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22(S6): vi85–vi92.

doc. MUDr. Ján Staško, PhD.

*Klinika hematológie a transfuziológie
JLF UK a UNM*

Kollárova 2, 036 59 Martin

stasko@jfm.uniba.sk

- Slovenská onkologická spoločnosť
- Slovenská lekárska spoločnosť
- spoločnosť SOLEN
- časopis Onkológia

Vás pozývajú na

Bratislavské onkologické dni XLIX. ročník



18. – 19. október 2012
Hotel Holiday Inn, Bratislava

www.solen.sk

Organizátor

Ing. Monika Liedlová

SOLEN, s. r. o.

Lovinského 16, 811 04 Bratislava

tel.: 02/5413 1365, fax: 02/5465 1384

e-mail: kongres@solen.sk

www.solen.sk

sekcia kongresy a semináre

HLAVNÁ TÉMA

ZRIEDKAVÉ NÁDORY (ORPHAN TUMOR)



Podujatie bude ohodnotené CME kreditmi

SOLEN
MEDICAL EDUCATION