

Powikłania zakrzepowo-zatorowe w chorobie nowotworowej — zasady postępowania w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii

Thromboembolic complications in neoplastic disease — management recommendations of the Institute of Hematology and Transfusion Medicine

Jerzy Windyga

Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Streszczenie

Choroba nowotworowa jest jednym z największych, niezależnych czynników ryzyka rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE), na którą składają się zakrzepica żył głębokich oraz wnikająca ją w kilkudziesięciu procentach przypadków zator tętnicy płucnej. Ocenia się, że VTE występuje u około 20% pacjentów z nowotworem, będąc drugą, po samym nowotworze, najczęstszą przyczyną zgonu w tej grupie chorych, zarówno leczonych w szpitalu, jak i objętych opieką ambulatoryjną. W celu optymalnego wykorzystania dostępnych metod profilaktyki i leczenia w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii przygotowano zbiór wewnętrznych wytycznych regulujących postępowania w przypadku ryzyka wystąpienia lub obecności VTE w przebiegu choroby nowotworowej. Podobnie do innych publikacji z tego cyklu, publikacja ta dotyczy przede wszystkim praktycznych problemów klinicznych. Szczegółowe uzupełnienia są dostępne na stronie internetowej (<http://www.ihit.waw.pl/rekomendacje-ihit.html>).

Słowa kluczowe: nowotwór, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, profilaktyka, heparyna, antykoagulanty

Hematologia 2013; 4, 1: 56–64

Abstract

Neoplastic disease is one of the major independent risk factors for the development of venous thromboembolic disease (VTE) that may involve: deep vein thrombosis and pulmonary embolism, the latter being responsible for quite a significant complication rate. It is estimated that VTE manifests in approximately 20% of malignant neoplasms and is the second most frequent reason for mortality in the group of neoplastic patients either in inpatient or outpatient treatment. To optimize the utilization of all available resources for VTE prophylaxis and management in neoplastic diseases, the Institute of Hematology and Transfusion Medicine has developed and implemented a set of internal recommendations. As in previous publications of this kind, these recommendations refer mostly to clinical practice. For further details please consult <http://www.ihit.waw.pl/rekomendacje-ihit.html>.

Key words: cancer, venous thromboembolism, prophylaxis, heparin, anticoagulants

Hematologia 2013; 4, 1: 56–64

Adres do korespondencji: Jerzy Windyga, Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel. 22 349 61 58, faks: 22 349 61 59, e-mail: jwindyga@ihit.waw.pl

Wprowadzenie

Porównując przebieg kliniczny nowotworu u pacjentów z tym samym stopniem zaawansowania choroby i leczonych według takiego samego schematu chemioterapii, wykazano, że wystąpienie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, *venous thromboembolism*) pogarsza rokowanie i prowadzi do skrócenia czasu całkowitego przeżycia [1]. Pacjenci z nowotworem powikłanym VTE są narażeni nie tylko na częste nawroty VTE (ok. 21% zdarzeń rocznie mimo antykoagulacji), ale także na wzrost częstości występowania powikłań krwotocznych (ok. 12% zdarzeń/rok), wynikający z trudności w kontroli długotrwałego leczenia przeciwkrzepliwego [2]. W konsekwencji pacjenci z nowotworem i VTE wymagają dodatkowych hospitalizacji i interwencji diagnostyczno-terapeutycznych, które z jednej strony przyczyniają się do znacznego obniżenia jakości życia zależnej od zdrowia (HRQoL, *health-related quality of life*), a z drugiej — istotnie zwiększają ogólne koszty leczenia.

Wystąpienie VTE nierzadko wyprzedza inne objawy choroby nowotworowej. Bura i wsp. [3] wykazali, że wśród kolejno hospitalizowanych pacjentów z obustronną DVT kończyn dolnych choroba nowotworowa występowała aż u 51%, przy czym w 26% przypadków zakrzepica była pierwszym objawem nowotworu, najczęściej zaawansowanego, z odległymi przerzutami. Warto dodać, że wykrycie obustronnej zakrzepicy żył głębokich (DVT, *deep venous thrombosis*) kończyn dolnych zawsze powinno skłaniać do poszukiwania nowotworu. Niektóre nowotwory sprzyjają wystąpieniu DVT o nietypowej lokalizacji. Takim pojęciem określa się zakrzepicę umiejscowioną poza żyłami głębokimi kończyn dolnych. Na przykład w przebiegu nowotworów mieloproliferacyjnych — czerwienicy prawdziwej czy nadpłytkowości samoistnej — dość często rozwija się zakrzepica żył jamy brzusznej, głównie żyły wrotnej, śledzionowej i żył wątrobowych. Choroba nowotworowa jest także częstą przyczyną zakrzepicy żyły głównej górnej, żyły głównej dolnej oraz żył nerkowych.

Mechanizmy zakrzepicy i ocena ryzyka rozwoju VTE u chorych na nowotwory

Ryzyko rozwoju VTE u pacjentów z nowotworem jest kształtowane przez czynniki zależne od: 1) pacjenta, 2) nowotworu i 3) sposobu leczenia nowotworu. Czynniki ryzyka wystąpienia VTE zależne od pacjenta to między innymi: starszy wiek, płeć męska, rasa czarna, unieruchomienie,

otyłość, choroby współistniejące, rodzinne obciążenie skłonnością do zakrzepicy żyłnej (wrodzona trombofilia) oraz pozytywny wywiad osobisty w kierunku VTE. Nowotwory niosące największe ryzyko rozwoju VTE to: rak mózgu, trzustki, jajnika, wątroby, żołądka, ale także nowotwory hematologiczne, zwłaszcza czerwienica prawdziwa, nadpłytkowość samoistna, chłoniaki i szpiczak plazmocytowy (PCM, *plasma cell myeloma*) [4]. Znaczenie mają nie tylko rodzaj i umiejscowienie nowotworu, ale także stadium jego zaawansowania. Większość nowotworów wykazuje ekspresję czynnika tkankowego (TF, *tissue factor*) — białka, które wprawdzie jest fizjologicznym inicjatorem krzepnięcia krwi, ale, występując w krwiobiegu w nadmiarze, może się przyczynić do rozwoju powikłań zakrzepowych. Czynnikiem tkankowym uwalnianym przez nowotwory może: 1) bezpośrednio aktywować czynnik krzepnięcia X, wzmagając generację trombiny; 2) aktywować receptory aktywowane przez proteazy (PAR, *protease-activated receptors*) i indukować angiogenezę, wpływając na biologię guza nowotworowego. Wykazano, że u chorych na nowotwory istnieje dodatnia korelacja między zwiększoną zawartością TF w próbkach guzów nowotworowych pobranych w trakcie operacji a częstością występowania VTE. Ponadto w grupach pacjentów z rakiem jajnika i rakiem trzustki zwiększona ekspresja TF wiązała się z gorszym rokowaniem [5].

Chemioterapia przeciwnowotworowa ponad 6-krotnie zwiększa ryzyko wystąpienia VTE [6]. Lekami powodującymi wzrost zagrożenia wystąpienia VTE są niektóre cytostatyki, inhibitory angiogenezy (bewacyzumab, talidomid, lenalidomid), leki hormonalne (tamoksyfen, toramifen) i środki stymulujące erytropoezę (erytropoetyna, darbopoeetyna). Cytostatyki zwiększają ryzyko zakrzepicy poprzez: 1) uszkodzenie endotelium, 2) zmniejszenie stężenia naturalnych inhibitorów krzepnięcia (białka C, białka S, antytrombiny) 3) oraz aktywację płytek krwi. Podobny jest mechanizm trombogenicznego działania inhibitorów angiogenezy. Działanie to ulega dodatkowemu wzmocnieniu po skojarzeniu inhibitorów angiogenezy z cytostatykami i/lub kortkosteroidami. Na przykład u pacjentów z PCM największe zagrożenie VTE wiąże się z terapią skojarzoną talidomidem i doksorubicyną, zaś u pacjentów z nawrotem PCM — lenalidomidem i dużymi dawkami deksametazonu [7]. U pacjentów z rakiem nerki leczonych chemioterapią w skojarzeniu z talidomidem częstość VTE sięgnęła 43% [8]. Metaanaliza obejmująca próby kliniczne, w których stosowano bewacyzumab w skojarzeniu z chemio-

Tabela 1. Laboratoryjno-kliniczna skala oceny ryzyka wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (VTE) u chorych na nowotwory poddawanych chemioterapii w warunkach ambulatoryjnych (na podstawie [12])**Table 1.** Predictive model for chemotherapy-associated venous thromboembolism (VTE) in ambulatory cancer patients (based on [12])

| Oceniany parametr | Iloraz szans (95% CI) wystąpienia VTE | Punktowe ryzyko wystąpienia VTE |
|--|---------------------------------------|---------------------------------|
| Umiejscowienie nowotworu: | | |
| • żołądek, trzustka | 4,3 (1,2–15,6) | 2 |
| • płuco, chłoniak, narządy rodne, układ moczowo-płciowy z wyłączeniem gruczołu krokowego | 1,5 (0,9–2,7) | 1 |
| • pierś, jelito grube i odbytnica, głowa i szyja | 1,0 (punkt odniesienia) | 1 |
| Liczba płytek krwi przed chemioterapią > 350 × 10 ⁹ /l | 1,8 (1,1–3,2) | 1 |
| Stężenie hemoglobiny < 10 g/dl bądź stosowanie leków stymulujących erytropoezę | 2,4 (1,3–4,2) | 1 |
| Liczba leukocytów przed chemioterapią > 11 × 10 ⁹ /l | 2,2 (1,2–4) | 1 |
| BMI ≥ 35 kg/m ² | 2,5 (1,3–4,7) | 1 |
| Liczba punktów | Kategoria ryzyka | Ryzyko wystąpienia VTE |
| 0 | Małe | 0,8% |
| 1,2 | Pośrednie | 1,80% |
| ≥ 3 | Duże | 7,1% |

95% CI (confidence interval) — 95-proc. przedział ufności; BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała

terapią lub interferonem u chorych na różne rodzaje nowotworów, wykazała, że bewacyzumab zwiększa względne ryzyko wystąpienia VTE o 33% [9]. Inna analiza zbiorcza badań przeprowadzonych wśród pacjentek z rakiem piersi dowiodła, że zastosowanie hormonalnej terapii adjuwantowej wiąże się z 1,5–7-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia VTE [10]. Operacje chirurgiczne, zwłaszcza rozległe zabiegi operacyjne, są dużym czynnikiem ryzyka rozwoju VTE u pacjentów z nowotworem. Także wprowadzenie cewnika do żył centralnych znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia miejscowej zakrzepicy u chorych na nowotwór. Natomiast radioterapia nie zwiększa zagrożenia zakrzepowego [11].

W ostatnich latach zwrócono uwagę na związek wybranych markerów laboratoryjnych ze skłonnością do VTE u pacjentów z nowotworem złośliwym. Niektóre z tych testów są tanie, proste w wykonaniu i powszechnie dostępne, podczas gdy inne wciąż mają status badań wykonywanych głównie w ramach projektów naukowych. Khorana i wsp. [12] wykorzystali niektóre z tych testów przy opracowaniu laboratoryjno-klinicznej skali oceny ryzyka wystąpienia VTE u 2701 pacjentów z nowotworem poddawanych chemioterapii w warunkach ambulatoryjnych (tab. 1). Czas obserwacji wyniósł 6 miesięcy. Częstość VTE u pacjentów z grupy małego ryzyka (0 pkt.) wyniosła 0,8%, średniego (1–2 pkt.) — 1,8%, a dużego (≥ 3 pkt.) — 7,1%.

Grupa badaczy austriackich rozszerzyła skalę Khorana o dwa dodatkowe parametry: stężenie D-dimeru i rozpuszczalnej P-selektyny, uzyskując bardzo wysoką czułość i swoistość swojej skali [13]. Głównym ograniczeniem „skali austriackiej” jest konieczność oznaczenia zawartości rozpuszczalnej P-selektyny, a więc wykonania testu, który nie jest powszechnie dostępny w laboratoriach hemostazy. Walidacja obu skal wymaga dalszych perspektywnych badań, których głównym celem powinno być wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa tromboprolaktyki u pacjentów z grup największego ryzyka rozwoju VTE.

Rozpoznawanie VTE u chorych na nowotwory

Dokładne omówienie zasad rozpoznawania VTE wykracza poza ramy niniejszego artykułu. Czytelnicy zainteresowani tym zagadnieniem powinni się zapoznać z innymi opracowaniami [14]. Należy podkreślić, że skale klinicznego prawdopodobieństwa obecności DVT (w tab. 2 przedstawiono skalę Welssa [15]) i zatoru tętnicy płucnej (PE, *pulmonary embolism*) nie zostały, jak dotąd, zwalidowane u chorych na nowotwory i dlatego należy zachować ostrożność w ich stosowaniu w omawianej grupie pacjentów. W tabeli 3 przedstawiono różnice w zakresie częstości występowania DVT wśród pacjentów z nowotworem

Tabela 2. Skala Wellsa klinicznego prawdopodobieństwa obecności zakrzepicy żył głębokich (DVT) (wg [15])**Table 2.** Clinical (Wells score) model for predicting deep vein thrombosis (DVT) (based on [15])

| Badanie podmiotowe i przedmiotowe | Punktacja* |
|--|------------|
| Aktywny proces nowotworowy (leczenie przeciwnowotworowe prowadzone obecnie lub w okresie ostatnich 6 miesięcy albo terapia paliatywna) | 1 |
| Porażenie, niedowład lub unieruchomienie w ostatnim czasie kończyn dolnych w opatrunku gipsowym | 1 |
| Unieruchomienie w łóżku przez ≥ 3 ostatnie dni lub duża operacja chirurgiczna przeprowadzona w ciągu ostatnich 12 tygodni | 1 |
| Miejscowa tkliwość wzdłuż przebiegu żył głębokich | 1 |
| Obrzęk całej kończyny | 1 |
| Obrzęk podudzia wynoszący ≥ 3 cm w stosunku do drugiej kończyny (mierzony 10 cm poniżej guzowatości piszczeli) | 1 |
| Obrzęk tworzący dołek przy ucisku ograniczony do kończyny podejrzanej o zakrzepicę | 1 |
| Krążenie oboczne żyłami powierzchownymi (ale nie żyłki) | 1 |
| Udokumentowane przebycie DVT | 1 |
| Inne rozpoznanie niż DVT równie prawdopodobne | -2 |

*Prawdopodobieństwo obecności DVT: 0 pkt. — małe, 1–2 pkt. — umiarkowane, ≥ 3 pkt. — duże

Tabela 3. Różnice w częstości występowania zakrzepicy żył głębokich (DVT) u pacjentów z nowotworem i bez niego zależnie od klinicznego prawdopodobieństwa DVT ustalonego według skali Wellsa oraz wyników oznaczeń D-dimeru (na podstawie [16], w modyfikacji)**Table 3.** Differences in the prevalence of deep vein thrombosis (DVT) between patients with and without neoplasm according to clinical probability of DVT (Wells score) and D-dimer result (based on [16] modified)

| Parametr | Częstość DVT | | |
|------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---------|
| | Pacjenci bez nowotworu (n = 2496) | Pacjenci z nowotworem (n = 200) | p |
| Ryzyko DVT w skali Wellsa*: | | | |
| • małe | 4,2% | 9,7% | NS |
| • umiarkowane | 13,2% | 27,1% | < 0,01 |
| • duże | 34,4% | 61,6% | < 0,001 |
| Zwiększone stężenie D-dimeru | 26,5% | 51,8% | < 0,001 |
| Prawidłowe stężenie D-dimeru | 3,5% | 7,8% | < 0,05 |

*Skalę Wellsa przedstawiono w tab. 2; NS — nieistotne statystycznie

i bez niego zależnie od klinicznego prawdopodobieństwa DVT ustalonego według skali Wellsa oraz wyników oznaczeń D-dimeru [16]. Należy podkreślić, że stężenie D-dimeru jest podwyższone u znacznej części pacjentów z nowotworem bez VTE, co znacznie obniża swoistość i czułość oznaczeń D-dimeru w wykluczeniu VTE u chorych na nowotwory. Jak widać w tabeli 3, DVT występowała u blisko 10% chorych na nowotwór zakwalifikowanych do grupy małego ryzyka. U 7,8% pacjentów z rakiem powikłanym DVT stężenie D-dimeru mieściło się w granicach normy. Oznacza to, że w przypadku podejrzenia DVT u chorego na nowotwór warto wykonać badania obrazowe w celu poszukiwania zakrzepicy, nawet jeśli stężenie D-dimeru pozostaje prawidłowe,

a kliniczne prawdopodobieństwo DVT ocenione w skali Wellsa jest małe.

Leczenie VTE u chorych na nowotwory

Nie ma dowodów naukowych usprawiedliwiających wszczęcie intensywnej diagnostyki przesiewowej choroby nowotworowej u każdego pacjenta z idiopatyczną VTE [17]. Zasadne jest wykonanie prostych testów diagnostycznych: rentgenogramu klatki piersiowej, oznaczenia obecności krwi w kale, badania urologicznego u mężczyzn i ginekologicznego u kobiet. Tylko w przypadku silnego podejrzenia choroby nowotworowej uzasadnione staje się sięgnięcie po bardziej kosztowne techniki badawcze, takie jak: tomografia komputerowa, endoskopia przewodu

pokarmowego, oznaczanie markerów nowotworowych we krwi.

Celem leczenia VTE jest ograniczenie narastania zakrzepu (rzadziej jego rozpuszczenie lekami trombolitycznymi) oraz prewencja wystąpienia potencjalnie śmiertelnego PE, nawrotów VTE, nadciśnienia płucnego zakrzepowo-zatorowego, zespołu pozakrzepowego. Leczenie VTE u pacjentów z nowotworem jest trudniejsze niż u pacjentów bez nowotworu. Wyniki prospektywnych badań wykazały, że u pacjentów z rakiem w trakcie leczenia przeciwkrzepliwego po epizodzie VTE częstość nawrotów VTE jest większa 2–5-krotnie, zaś częstość dużych krwawień jest większa 2–6 razy niż u pacjentów bez nowotworu [2].

W leczeniu wstępnym VTE (definiowanym jako pierwsze 5–10 dni antykoagulacji) u chorych z nowotworem zaleca się stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH, *low-molecular-weight heparin*), ewentualnie heparyny niefrakcjonowanej (UFH, *unfractionated heparin*), ewentualnie fondaparynuksu w dawkach terapeutycznych zgodnie z zaleceniami producentów [18]. Systemowe leczenie trombolityczne rekombinowanym tkankowym aktywatorem plazminogenu (rt-PA, *recombinant tissue plasminogen activator*) lub streptokinazy jest uzasadnione wyłącznie w przypadku najciężej przebiegających epizodów VTE, na przykład zatoru płucnego wysokiego ryzyka (rzadziej pośredniego ryzyka) albo masywnej DVT w odcinku biodrowo-udowym z upośledzeniem odpływu krwi z kończyny dolnej. Stosowanie systemowej trombolizy jest obciążone 12-procentowym ryzykiem wystąpienia ciężkich powikłań krwotocznych. Wskazaniem do rozważenia założenia filtra do żyły głównej jest nawrót PE mimo właściwej antykoagulacji bądź obecność bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania leków przeciwkrzepliwych. Po zakończeniu leczenia wstępnego rozpoczyna się okres leczenia podtrzymującego (*maintenance*), który trwa do 3 miesięcy od epizodu VTE. Stosowanie antykoagulantów po upływie 3 miesięcy od wystąpienia VTE określa się mianem leczenia przedłużonego (*extended*).

Niedawno Kearon [19] zaproponował nowy podział faz leczenia przeciwkrzepliwego po epizodzie VTE. Według tego autora pierwsze 3 miesiące stosowania antykoagulantów stanowią tak zwaną aktywną fazę leczenia VTE. Skrócenie aktywnej fazy leczenia pierwszego epizodu VTE do mniej niż 3 miesiące zwiększa ryzyko nawrotu choroby w czasie pierwszych 6 miesięcy od jej wystąpienia. Zatem wzrost zagrożenia nawrotem VTE ma w tym przypadku charakter przejściowy. Stosowanie an-

tykoagulantów przez więcej niż 3 miesiące Kearon nazywa wtórną profilaktyką (*secondary prophylaxis*) VTE. Głównym celem tej fazy leczenia zakrzepicy jest zmniejszenie ryzyka późnego nawrotu VTE. Wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa, będąca kontynuacją 3-miesięcznej aktywnej fazy leczenia DVT, powinna trwać tak długo, jak długo utrzymują się czynniki ryzyka nawrotu zakrzepicy. Ponieważ często nie można precyzyjnie określić czasu trwania wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej, używa się terminu „bezterminowa antykoagulacja”, która nierzadko oznacza dożywnie stosowanie leków przeciwkrzepliwych.

Najczęściej stosowanymi antykoagulantami w leczeniu podtrzymującym VTE są antagoniści witaminy K (VKA, *vitamin K antagonist*) podawani pod kontrolą międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*), którego wartość terapeutyczna powinna się zawierać w przedziale 2,0–3,0. Antagonistę witaminy K można włączyć już w pierwszej dobie leczenia wstępnego VTE. Wtedy przez co najmniej 5 dni podaje się równocześnie heparynę (lub fondaparynuks) i VKA. Pełnego efektu przeciwkrzepliwego VKA można się spodziewać po 3–5 dniach jego stosowania. Warunkiem bezpiecznego zakończenia leczenia wstępnego DVT i odstawienia heparyny (lub fondaparynuksu) po upływie co najmniej 5 dob jego podawania jest uzyskanie wartości INR ponad 2,0 w dwóch kolejnych oznaczeniach wykonanych w odstępie 24 godzin.

W przeciwieństwie do innych populacji chorych u pacjentów z nowotworem w leczeniu podtrzymującym i przedłużonym VTE zaleca się stosowanie LMWH, które wykazują przewagę nad VKA wyrażającą się zarówno mniejszym odsetkiem nawrotów VTE, jak i mniejszym odsetkiem powikłań krwotocznych [20–22]. W tabeli 4 przedstawiono zalecane dawkowanie LMWH w leczeniu podtrzymującym i przedłużonym VTE u chorych z nowotworem.

Po epizodzie VTE u chorego z nowotworem LMWH stosuje się przez co najmniej 3 miesiące, często przez 6 miesięcy. Po tym okresie decyzja o stosowaniu antykoagulantów (LMWH lub VKA) zależy od aktywności procesu nowotworowego oraz preferencji chorego. Heparyny drobnocząsteczkowe są eliminowane z ustroju z moczem. U pacjentów z niewydolnością nerek długotrwałe stosowanie LMWH może prowadzić do kumulacji leku w organizmie, co zagraża wystąpieniem powikłań krwotocznych. U pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min otrzymujących długotrwałe LMWH należy oznaczać aktywność anty-

Tabela 4. Zalecane dawkowanie wybranych heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH) w leczeniu podtrzymującym i przedłużonym żylną chorobą zakrzepowo-zatorową u chorych z nowotworem**Table 4.** Recommended doses of low-molecular-weight heparin (LMWH) in the maintenance and long-term treatment of venous thromboembolism in cancer patients

| LMWH | Dawka i czas leczenia | Badanie kliniczne będące podstawą zalecenia |
|--------------|--|---|
| Enoksaparyna | 1,5 mg/kg mc./d. przez 3 miesiące | [22] |
| Dalteparyna | 200 IU/kg mc./d. przez miesiąc, następnie 150 IU/kg mc./d. przez 5 miesięcy | [20] |
| Tinzaparyna | 175 IU/kg mc./d. przez 3 miesiące | [21] |

IU (*international unit*) — jednostka międzynarodowa

-Xa. W przypadku podawania LMWH we wstrzyknięciach podskórnych co 12 godzin sugerowany przedział terapeutyczny dla aktywności anti-Xa wynosi 0,6–1,2 jm./ml. Alternatywą dla LMWH są UFH i VKA, które można bezpiecznie stosować u pacjentów z niewydolnością nerek.

W przypadku nawrotów VTE u chorych na nowotwory w trakcie antykoagulacji istnieją trzy sposoby postępowania: 1) zamiana VKA na LMWH, jeśli do nawrotu VTE doszło w trakcie stosowania VKA; 2) zwiększenie dawki LMWH u pacjentów stale otrzymujących LMWH, najlepiej pod kontrolą aktywności anti-Xa; 3) wszczęcie filtru do żyły głównej u pacjentów z nawrotem PE mimo antykoagulacji.

Postępowanie w szczególnych sytuacjach klinicznych

Guz mózgu u pacjenta z VTE nie stanowi przeciwwskazania do zastosowania terapeutycznych dawek antykoagulantów, przy czym preferowanym lekiem w takiej sytuacji są LMWH. U pacjenta z nowotworem, VTE i małopłytkowością terapeutyczne dawki antykoagulantów można stosować, jeśli nie występuje skłonność do nadmiernych krwawień, a liczba płytek wynosi ponad $50 \times 10^9/l$. Jeśli liczba płytek jest mniejsza niż $50 \times 10^9/l$, to decyzję o zastosowaniu lub niezastosowaniu terapeutycznych dawek antykoagulantów podejmuje się na podstawie wnikliwej oceny klinicznej konkretnego przypadku. U kobiety w ciąży z nowotworem i VTE stosuje się standardowe leczenie przeciwkrzepliwie za pomocą LMWH lub UFH. W leczeniu zakrzepicy związanej z cewnikiem w żyłę centralną u pacjenta z nowotworem preferuje się LMWH, ale można także stosować VKA. Leczenie przeciwkrzepliwie powinno trwać co najmniej 3 miesiące [24]. Wystąpienie zakrzepicy związanej z cewnikiem w żyłę centralną nie stanowi wskazania do jego usunięcia, jeśli cewnik jest drożny i nie rozwinęło się zakażenie.

Względny przeciwwskazaniem do stosowania antykoagulantów są: aktywne, niepoddające się kontroli krwawienie; krwawienie śródmózgowe; zmiany w mózgu lub rdzeniu kręgowym obciążone dużym ryzykiem krwawienia; zapalenie osierdzia; aktywny wrzód w przewodzie pokarmowym; ciężkie, niepoddające się kontroli nadciśnienie tętnicze; krwawienie wymagające transfuzji ponad 2 jednostek krwi w ciągu 24 godzin; przewlekłe, istotne klinicznie krwawienie; ciężka trombocytopenia; niedawno przebyta operacja chirurgiczna obciążona dużym ryzykiem krwawienia; małopłytkowość poniżej $50 \times 10^9/l$ [18, 23].

Nowe doustne bezpośrednie inhibitory trombin i aktywnego czynnika X nie były poddawane odrębnym badaniom klinicznym w populacji chorych z nowotworami. Jest zatem zbyt wcześnie, by je zalecać do stosowania u pacjentów z VTE w przebiegu choroby nowotworowej.

Profilaktyka VTE u chorych na nowotwory

Pacjenci z nowotworem poddawani operacjom chirurgicznym

Zaleca się stosowanie LMWH we wstrzyknięciach podskórnych co 24 godziny lub UFH podskórnie co 8 godzin. Zaleca się podawanie największych bezpiecznych dawek profilaktycznych (tab. 5) [25–29]. Pierwszą dawkę podaje się 2–12 godzin przed operacją. Czas trwania profilaktyki to co najmniej 7–10 dni. W przypadku rozległych operacji w obrębie jamy brzusznej (laparotomia i laparoscopia) zaleca się wydłużenie czasu stosowania profilaktyki VTE do 4 tygodni, pod warunkiem że nie występuje duże ryzyko powikłań krwotocznych. Mechaniczne metody profilaktyki DVT (pończochy o stopniowanym ucisku lub przerywany pneumatyczny ucisk kończyn dolnych) nie są zalecane w przypadku stosowania monoterapii, chyba że metody farmakologiczne są przeciwwskazane, na przykład z powodu dużego ryzyka krwawienia.

Tabela 5. Dawkowanie heparyn drobnocząsteczkowych i fondaparynuksu w ramach pierwotnej profilaktyki żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwory poddawanych operacjom chirurgicznym (na podstawie [25–29])**Table 5.** Dosage regimens of low-molecular-weight heparins and fondaparinux for the thromboembolic disease primary prophylactic in surgical cancer patients (based on [29–29])

| Antykoagulant | Schematy dawkowania sprawdzone w próbach klinicznych |
|---------------|---|
| Dalteparyna | 5000 IU/d. przez 8–9 dni 2500 IU/d. przez 7 dni Profilaktyka wydłużona: 5000 IU/d. przez 28 dni |
| Nadroparyna | 2850 IU/d. przez 7–11 dni |
| Enoksaparyna | 40 mg/d. przez 8–12 dni Profilaktyka wydłużona: 40 mg/d. przez 25–31 dni |
| Tinzaparyna | 3500 IU/d. przez 4 tygodnie |
| Bemiparyna | Profilaktyka wydłużona: 3500 IU/d. przez 28 dni |
| Fondaparynuks | 2,5 mg/d. przez 5–9 dni |

IU (*international unit*) — jednostka międzynarodowa

U pacjentów z rakiem poddawanych operacjom neurochirurgicznym zaleca się profilaktykę VTE z użyciem LMWH lub UFH.

Hospitalizowani pacjenci z nowotworem niepoddawani operacjom chirurgicznym

W tej grupie chorych zaleca się profilaktyczne stosowanie podskórnych wstrzyknięć LMWH (dalteparyna 5000 IU/d. lub enoksaparyna 40 mg/d., lub tinzaparyna 4500 IU bądź 75 IU/kg mc./d.), UFH (5000 IU co 8 h) lub fondaparynuksu (2,5 mg/d.) [30–32]. Należy jednak podkreślić, że chodzi o pacjentów hospitalizowanych w celach leczniczych, a nie diagnostycznych, u których występują dodatkowe czynniki ryzyka VTE, na przykład unieruchomienie. Warto także podkreślić, że pacjenci poddani chemioterapii przeciwnowotworowej nie powinni być automatycznie objęci rutynową pierwotną profilaktyką VTE (*patrz niżej*).

Postępowanie w szczególnych sytuacjach klinicznych

U dzieci i dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych L-asparaginazą należy rozważyć zastosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej; ostateczna decyzja wynika z analizy konkretnego przypadku, na którą składają się między innymi ocena kliniczna (w tym ryzyka wystąpienia krwawień) oraz wyniki oznaczeń liczby płytek krwi, parametrów funkcji nerek, stężenia fibrynogenu i zawartości antytrombiny.

Pierwotną profilaktykę przeciwzakrzepową należy rozważyć u: 1) pacjentów z zaawansowanym miejscowo lub uogólnionym rakiem trzustki leczonych chemioterapią i 2) pacjentów z zaawansowanym miejscowo lub uogólnionym rakiem płuca leczonych

chemioterapią, pod warunkiem że w obu przypadkach nie występuje duże zagrożenie krwawieniami.

Profilaktyka VTE (VKA w stałych małych dawkach, np. 1 mg/d. lub w dawkach terapeutycznych pod kontrolą INR; LMWH w dawkach profilaktycznych; kwas acetylisalicylowy w małych dawkach, np. 100 mg/d.) jest zalecana u chorych na PCM leczonych talidomidem lub lenalidomidem w skojarzeniu z kortykosteroidami i/lub chemioterapią (doksorubicyna).

Stosowanie pierwotnej profilaktyki VTE u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym nowotworem poddanych paliatywnej chemioterapii w warunkach ambulatoryjnych nie powinno być rutynowe. Jednak u wybranych chorych obciążonych szczególnie dużym ryzykiem wystąpienia VTE (przede wszystkim rak płuca, rak trzustki) należy rozważyć włączenie antykoagulantu, najczęściej LMWH lub UFH [18]. Wyniki czterech prób klinicznych przeprowadzonych w ostatnich latach wykazały, że zapadalność na objawową zakrzepicę związaną z obecnością cewników w żyłach centralnych jest stosunkowo mała i wynosi 3–4% oraz że profilaktyka przeciwzakrzepowa nie jest w stanie wyeliminować lub wyraźnie zmniejszyć częstości tego powikłania. Dlatego nie zaleca się rutynowego stosowania pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów z cewnikiem w żyłach centralnych. Umieszczenie cewnika wpływa na wielkość ryzyka wystąpienia zakrzepicy. Najmniejsze ryzyko DVT dotyczy chorych z cewnikiem założonym do prawej żyły szyjnej, którego dystalny koniec znajduje się w okolicy połączenia żyły głównej górnej i prawego przedsionka.

W ostatnim czasie opublikowano wyniki analiz zbiorczych prób klinicznych, w których oceniano

wpływ stosowania antykoagulantów na rokowanie u chorych z nowotworem [33–36]. Wyniki te wskazują, że antykoagulanty, a zwłaszcza LMWH, mogą wywierać korzystny wpływ na przeżycie chorych na nowotwór. Jednak należy stwierdzić, że obecnie nie ma dostatecznie silnych dowodów naukowych, by zalecać stosowanie antykoagulantów w celu poprawy rokowania u pacjentów z nowotworem bez VTE [23].

Podsumowanie

Antykoagulanty wykazują dużą skuteczność i bezpieczeństwo w prewencji i leczeniu VTE u pacjentów z nowotworem. Nie można wykluczyć, że mogą także korzystnie wpływać na rokowanie u tych chorych. Szczególnie szerokie zastosowanie w prewencji i leczeniu VTE u chorych na nowotwory mają LMWH. Biorąc pod uwagę fakt, że VTE jest drugą najczęstszą przyczyną zgonu chorych z nowotworami, każdy onkolog i hematolog powinien posiadać wiedzę o zasadach rozpoznawania oraz leczenia i prewencji DVT i PE.

Piśmiennictwo

1. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. i wsp. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5: 632–634.
2. Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A. i wsp. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484–3488.
3. Bura A., Cailleux N., Bienvenue B. i wsp. Incidence and prognosis of cancer associated with bilateral venous thrombosis: a prospective study of 103 patients. *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2: 441–444.
4. Bloom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715–722.
5. Khorana A.A. Cancer and thrombosis: implications of published guidelines for clinical practice. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 1619–1630.
6. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. i wsp. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 809–815.
7. Bennett C.L., Angelotta C., Yarnold P.R. i wsp. Thalidomide- and lenalidomide-associated thromboembolism among patients with cancer. *JAMA* 2006; 296: 2558–2560.
8. Desai A.A., Vogelzang N.J., Rini B. I. i wsp. A high rate of venous thromboembolism in a multi-institutional phase II trial of weekly intravenous gemcitabine with continuous infusion fluorouracil and daily thalidomide in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1629–1636.
9. Nalluri S.R., Chu D., Keresztes R. i wsp. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2277–2285.
10. McCaskill-Stevens W., Wilson J., Bryant J. i wsp. Contralateral breast cancer and thromboembolic events in African American women treated with tamoxifen. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004; 96: 1762–1769.
11. Khorana A.A. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. *Hematology* 2012; 626–630.
12. Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E. i wsp. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902–4907.
13. Ay C., Dunkler D., Simanek R. i wsp. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010; 116: 5377–5382.
14. Windyga J. Zasady rozpoznawania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. *Hematologia* 2010; 2: 93–101.
15. Wells P.S., Anderson D.R., Bormanis J. i wsp. Value assessment of pretest probability of deep vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350: 1795–1798.
16. Lee A. VTE in patients with cancer—diagnosis, prevention, and treatment. *Thromb. Res.* 2008; 123: S50–S54.
17. Piccioli A., Lensing A.W.A., Prins M.H. i wsp. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thrombosis: a prospective randomized clinical trial. *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2: 884–889.
18. Farge D., Debourdeau P., Beckers M. i wsp. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J. Thromb. Haemost.* 2013; 11: 56–70.
19. Kearon C. A conceptual framework for two phases of anticoagulant treatment of venous thromboembolism. *J. Thromb. Haemost.* 2012; 10: 507–511.
20. Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I. i wsp. Randomized comparison of low-molecular-weight heparin versus oral anticoagulant therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer (CLOT) investigators. Low-molecular-weight heparin versus coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 146–153.
21. Hull R.D., Pineo G.F., Brant R.F. i wsp.; LITE Trial Investigators. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am. J. Med.* 2006; 119: 1062–1072.
22. Meyer G., Marjanovic Z., Valcke J. i wsp. 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: 1729–1735.
23. Mandala M., Falanga A., Roila F. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann. Oncol.* 2011; 22 (supl. 6): vi85–vi92.
24. Debourdeau P., Farge D., Beckers M. i wsp. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J. Thromb. Haemost.* 2013; 11: 71–80.
25. Bergqvist D., Burmark U.S., Flordal P.A. i wsp. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 Xa units in 2070 patients. *Br. J. Surg.* 1995; 82: 496–501.
26. ENOXACAN Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br. J. Surg.* 1997; 84: 1099–1103.
27. McLeod R.S., Geerts W.H., Sniderman K.W. i wsp. Subcutaneous heparin versus low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery: results of the

- Canadian colorectal DVT prophylaxis trial: a randomized, double-blind trial. *Ann. Surg.* 2001; 233: 438–444.
28. Bergqvist D., Agnelli G., Cohen A.T. i wsp.; for the ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 975–980.
 29. Rasmussen M.S., Jørgensen L.N., Wille-Jørgensen P.W. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (dalteparin) after major abdominal surgery: the FAME study. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1 (supl. 1): abstrakt OC399.
 30. Cohen A.T., Davidson B.L., Gallus A.S. i wsp.; ARTEMIS Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *Br. Med. J.* 2006; 332: 325–329.
 31. Alikhan R., Cohen A.T., Combe S. i wsp. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2003; 14: 341–346.
 32. Leizorovicz A., Cohen A.T., Turpie A.G. i wsp.; for the PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110: 874–879.
 33. Kuderer N.M., Khorana A.A., Lyman G.H., Francis C.W. A meta-analysis and systematic review of the efficacy and safety of anti-coagulants as cancer treatment: impact on survival and bleeding complications. *Cancer* 2007; 110: 1149–1161.
 34. Kakkar A.K., Levine M.N., Kadziola Z. i wsp. Low molecular weight heparin therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer. The fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 1944–1948.
 35. Klerk C.P.W., Smorenburg S.M., Otten H.M. i wsp. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2130–2135.
 36. Buller H.R., Prins M.H. Late breaking clinical trial: the effect of the low-molecular-weight heparin nadroparin on the survival in patients with cancer: a randomized trial (for the impact Investigators). *J. Thromb. Hemost.* 2009; 7 (supl. 2): LB-MO-004.