

Profylaxe a léčba tromboembolické nemoci v onkologii

P. Kessler

Oddělení hematologie a transfuziologie Nemocnice Pelhřimov, p.o., přednosta prim. MUDr. Petr Kessler

Souhrn: V článku jsou formulována doporučení pro klinickou praxi: 1. V pooperační profylaxi venózního tromboembolizmu (VTE) lze použít nízkomolekulární hepariny (LMWH), nefrakcionovaný heparin (UFH) 3krát denně 5 000 U nebo fondaparinux. V našich podmínkách jsou preferovány LMWH. Po velkých onkologických operacích je doporučena profylaxe po dobu 4 týdnů. Pro nemocné s vysokým rizikem krvácivých komplikací je rozumnou alternativou intermitentní pneumatická komprese. 2. U pacientů se zhoubným nádorem (ZN) upoutaných na lůžko nebo hospitalizovaných pro akutní onemocnění je doporučena profylaxe LMWH. U pacientů s mnohočetným myelomem je doporučena profylaxe LMWH během indukční terapie zahrnující nejméně 2 trombogenní léky (thalidomid, lenalidomid, dexametazon, prednison, antracykliny). U ostatních pacientů se ZN není indikována paušální farmakologická profylaxe VTE, tato by měla být zvažována zejména při pozitivní anamnéze VTE nebo při nakupení dalších rizikových faktorů VTE. 3. Pacienti se ZN a VTE by měli být léčeni LMWH po dobu 6 měsíců – 1. měsíc plnou antikoagulační dávkou, dalších 5 měsíců dávkou představující 2/3–3/4 původní dávky. Po 6 měsících by mělo být rozhodnuto o další léčbě (LMWH nebo warfarin) na základě komplexního zhodnocení stavu nemocného. V léčbě by mělo být pokračováno dlouhodobě, pokud není nádorové onemocnění vyléčeno nebo se neobjeví významné kontraindikace.

Klíčová slova: zhoubný nádor – venózní tromboembolizmus – nízkomolekulární hepariny – tromboprofylaxe – terapie

Prophylaxis and treatment of thromboembolism in oncology

Summary: In this article, following guidelines for clinical practice are formulated. 1. For patients undergoing cancer surgery, pharmacological thromboprophylaxis is recommended. Low molecular weight heparins (LMWH), unfractionated heparin (UFH) 5 000 U three times daily, or fondaparinux are recommended; in the Czech Republic, LMWH are most frequently used. For patients undergoing major cancer surgery extended prophylaxis for 4 weeks is recommended. For patients with a high risk of bleeding, intermittent pneumatic compression presents a reasonable alternative. 2. For cancer patients, who are bedridden, or hospitalized with an acute illness, thromboprophylaxis with LMWH is recommended. Patients with multiple myeloma, undergoing induction therapy, including at least 2 thrombogenic drugs (thalidomide, lenalidomide, dexamethasone, prednison, and anthracyclines) should be treated with LMWH. In other cancer patients, pharmacological thromboprophylaxis is not generally recommended, however, its application should be considered namely in patients with a history of venous thromboembolism (VTE), or in the presence of multiple risk factors. The cancer patients with VTE should be treated with LMWH for the first 6 months; the initial dose being 200 IU/kg daily, this can be reduced to 2/3–3/4 after one month. The therapy should be reevaluated after 6 month and subsequent therapy using LMWH or warfarin is recommended indefinitely, unless the cancer is resolved or any major contraindications arise.

Key words: cancer – venous thromboembolism – LMWH – thromboprophylaxis – therapy

Úvod

Pacienti se zhoubnými nádory (ZN) mají oproti osobám bez malignity asi 7krát vyšší riziko venózního tromboembolizmu (VTE) [1]. Některé mechanismy vzniku trombózy souvisejí bezprostředně s nádorovým onemocněním jako takovým [2–4], jiné s odpovědí imunitního systému nebo s protinádorovou léčbou [5,6]. Kromě toho se uplatňují i mechanismy s nádorovým onemocněním nesouvisející [7]. VTE může být prvním projevem ZN nebo komplikací již pokročilého nádorového onemocnění, riziko VTE je vyšší při výskytu vzdálených

metastáz [8]. Trombotické komplikace pak mohou zásadním způsobem ovlivnit kvalitu života pacientů a mohou vést i k jejich úmrtí. Z toho vyplývá snaha adekvátními profylaktickými opatřeními riziko VTE u pacientů s ZN snížit. K tomuto účelu je možno využít fyzikálních metod (kompresní punčochy, intermitentní pneumatická komprese) a metod farmakologických, spočívajících v ovlivnění různých mechanismů hemostázy. Nejčastěji používanými léky jsou nízkomolekulární hepariny (LMWH), nefrakcionovaný heparin (UFH) a fondaparinux. Farmakologická profylaxe VTE

je ve většině případů účinnější než fyzikální prostředky, je však provázena zvýšeným rizikem krvácivých komplikací. Očekávaný přínos farmakologické profylaxe je tedy třeba vždy hodnotit v kontextu rizika krvácení.

Pro klinickou praxi jsou důležité odpovědi na následující otázky:

1. Jaká tromboprofylaxe by měla být použita v pooperačním období po operaci pro ZN?
2. U kterých pacientů se ZN je indikována tromboprofylaxe i mimo pooperační období?
3. Jak léčit VTE u pacientů se ZN?

Jaká tromboprofylaxe by měla být použita v pooperačním období po operaci pro ZN?

Pacienti se ZN mají v pooperačním období asi 2násobné riziko VTE oproti pacientům bez nádoru, podstupujícím stejný chirurgický výkon [9]. V řadě studií byla porovnávána účinnost a bezpečnost UFH a LMWH v pooperačním období s nejednoznačnými výsledky [10,11]. V metaanalýze těchto studií [12] byl zachycen statisticky nevýznamný trend ve prospěch LMWH v ovlivnění mortality [RR 0,89; 95% confidence interval (CI) 0,61–1,28], symptomatického VTE (RR 0,73; 95% CI 0,23–2,28), výskytu plicní embolie (RR 0,60; 95% CI 0,22–1,64), malého krvácení (RR 0,88; 95% CI 0,47–1,66) a velkého krvácení (RR 0,95; 95% CI 0,51–1,77). LMWH byly statisticky významně účinnější v profylaxi všech žilních trombóz (RR 0,72; 95% CI 0,55–0,94). Při porovnání 2 různých LMWH (nadroparin 2 850 IU vs enoxaparin 4 000 IU) [13] byla u pacientů po operaci pro kolorektální karcinom zjištěna vyšší efektivita – méně symptomatických VTE (0,2% vs 1,4%) – i bezpečnost – méně velkých krvácení (7,3% vs 11,5%) ve prospěch nadroparinu.

Kromě prokazaného vlivu na snížení rizika VTE se zdá, že přinejmenším u některých ZN může i krátkodobé profylaktické podání LMWH snížit mortalitu ve vzdálenějším horizontu. Při porovnání certoparinu s UFH u pacientek po operaci pro gynekologický nádor byla po 650 dnech zjištěna redukce mortality [14]. V dalších ojedinělých studiích byly zkoumány i jiné profylaktické postupy. U pacientek po operaci pro gynekologický nádor byla porovnávána účinnost LMWH s intermitentní pneumatickou kompresí [15], byla zjištěna stejná antitrombotická účinnost v krátkodobém sledování. Při porovnání dalteparinu a fondaparinuxu ve skupině pacientů s rizikovou abdominální operací byla zjištěna nevýznamně vyšší účinnost fondaparinuxu a zároveň nevýznamně lepší bezpečnost dalteparinu [16].

Vzhledem k přetrvávání rizika trombózy v pooperačním období i po propuštění z hospitalizace byl zkoumán přínos extendované profylaxe, obdobně jako u velkých ortopedických operací. Pacienti po břišní operaci pro maligní nádor byli randomizováni ke standardní léčbě 40 mg enoxaparinu po dobu 6–10 dní nebo k extendované profylaxi stejnou dávkou po dobu dalších 21 dní [17]. Mezi 25. a 31. dnem byla provedena bilaterální venografie. Byla prokázána významná redukce incidence VTE (12% vs 4,8%) ve skupině s extendovanou profylaxí, tento efekt přetrvával i při kontrole 3 měsíce po operaci (13,8% vs 5,5%).

V souladu s doporučením 8. ACCP konference [18] lze tedy konstatovat, že **v pooperační profylaxi VTE u pacientů se ZN je možno podat LMWH nebo UFH v dávce 3krát denně 5 000 U nebo fondaparinux (gr. 1A). V našich podmínkách je při zvážení kvality života pacienta i ekonomických aspektů optimální použití LMWH. Po rozsáhlých operacích pro ZN je doporučena prodloužená profylaxe po dobu 4 týdnů (gr. 2A). Pro nemocné s vysokým rizikem krvácivých komplikací představuje možnou alternativu použití intermitentní pneumatické komprese (gr. 1A), po odeznění rizika krvácení by mělo být pokračováno ve farmakologické profylaxi.**

U kterých pacientů se ZN je indikována tromboprofylaxe i mimo pooperační období?

Na podávání farmakologické tromboprofylaxe je možno nahlížet ze dvou hledisek. Jedním hlediskem je ovlivnění výskytu trombózy, druhým hlediskem je případný protinádorový efekt heparinů, který se projevuje snížením celkové mortality.

V několika studiích byla zkoumána účinnost tromboprofylaxe u hospitalizovaných pacientů.

Ve studii MEDENOX [19] bylo zjištěno, že u pacientů hospitalizovaných pro akutní interní onemocnění (srdeční nebo respirační selhání, infekce,

revmatické onemocnění a zánětlivé střevní onemocnění) s již bazálně zvýšeným rizikem VTE (chronická srdeční nebo respirační insuficience, vysoký věk, imobilita, ZN, anamnéza VTE) dochází při léčbě enoxaparinem ke snížení incidence VTE, konkrétně v podskupině pacientů se zhoubným nádorem o 50%.

Důležité je vytvoření dobře fungujícího lokálního nemocničního systému profylaxe VTE. U neoperovaných hospitalizovaných pacientů se zhoubnými nádory vedlo použití standardizovaného protokolu profylaxe VTE ke snížení výskytu symptomatického VTE z 9,6% na 0 [20]. Přitom adekvátně vedená tromboprofylaxe vedla ke snížení nákladů na hospitalizaci [21].

Probíhající chemoterapie je rovněž rizikovou situací pro vznik VTE. Např. neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie zvyšuje riziko pooperační trombózy [22]. Chemoterapie zvyšuje též riziko trombotických komplikací, je-li přidána k terapii tamoxifenem [5], tamoxifen sám o sobě zvyšuje riziko VTE 2,26krát [23]. Významnými faktory, zvyšujícími riziko VTE během chemoterapie jsou: počet trombocytů nad $350 \times 10^9/l$, anémie nebo podávání erythropoetinu, podávání G-CSF a lokalizace nádoru (plíce, žaludek, lymfomy) [24].

Specifickou skupinu tvoří pacienti s mnohočetným myelomem, kteří jsou ohroženi především během indukční chemoterapie, pokud tato obsahuje nejméně 2 z následujících látek: thalidomid, lenalidomid, dexametazon, prednison, antracykliny. Podání LMWH u těchto pacientů významně snižuje riziko VTE [25,26].

Z uvedeného vyplývají následující doporučení pro klinickou praxi:

U pacientů se ZN, kteří jsou upoutáni na lůžko nebo hospitalizováni pro akutní interní onemocnění, je indikována tromboprofylaxe LMWH (gr. 1A). U pacientů s mnohočetným myelomem je indikována profylaxe LMWH během indukční terapie zahrnující nejméně 2 tromboเจนní léky (thalidomid, lena-

lidomid, dexametazon, prednison, antracykliny) (gr. 1C).

U ambulantních pacientů se ZN není indikována paušální farmakologická profylaxe VTE, tato by měla být zvažována individuálně, zejména při výskytu VTE v anamnéze nebo při nakupení dalších rizikových faktorů VTE.

Jak léčit VTE u pacientů se ZN?

VTE je obvykle léčen zpočátku UFH nebo LMWH, současně je zahájeno podávání warfarinu a po dosažení terapeutické hodnoty INR po dobu nejméně 2 dnů je heparin vysazen. Výjimku tvoří pacienti s rozsáhlou plicní embolií, která kompromituje hemodynamiku, u nichž je doporučováno zahájení léčby podáním trombolytika [27]. Mnoho studií se zabývalo porovnáním efektivity a bezpečnosti LMWH a UFH v úvodu léčby VTE. V metaanalýze těchto studií [28] byl zjištěn pokles mortality po 3 a 6 měsících při léčbě LMWH, který byl podmíněn především nižší mortalitou pacientů se ZN (16,7% vs 25,9%). Snížení mortality u pacientů se ZN, léčených vstupně LMWH oproti UFH (RR = 0,71, 95% CI 0,52–0,98) bylo prokázáno i v další metaanalýze [29]. Během následné léčby warfarinem jsou pacienti se ZN ohroženi významně vyšším rizikem krvácivých komplikací (21,6% vs 4,5%) včetně velkého krvácení (5,40% vs 0,9%) [30]. Protože LMWH představují přinejmenším stejně bezpečnou alternativu warfarinu v sekundární prevenci VTE [31], byly provedeny 3 randomizované studie, porovnávající oba přístupy u pacientů se ZN. V první z nich [32] byli pacienti randomizováni k 3měsíční léčbě warfarinem nebo enoxaparinem v dávce 1,5 mg/kg 1krát denně. Při léčbě enoxaparinem byl zaznamenán trend k nižšímu výskytu rekurence trombózy + velkého krvácení a k nižší mortalitě, rozdíl však nebyl statisticky významný. Ve druhé studii [33] byli pacienti randomizováni k 6měsíční léčbě warfarinem nebo k léčbě dalteparinem v dávce 200 IU/kg 1krát denně 1. měsíc, následně pak 150 IU/kg 1krát denně po

dobu dalších 5 měsíců. Léčba dalteparinem vedla ke snížení rekurence trombózy (9% vs 17%, $P = 0,002$), současně byl pozorován statisticky nevýznamný trend ke snížení rizika krvácení (14% vs 19%) a ke zvýšení rizika velkého krvácení (6% vs 4%). Při následné analýze [34] bylo zjištěno, že pacienti, kteří neměli v době randomizace metastázy, měli nižší roční mortalitu při léčbě dalteparinem oproti pacientům léčeným warfarinem (20% vs 36%, $P = 0,03$). Ve třetí studii [35] byli pacienti randomizováni k léčbě tinzaparinem nebo warfarinem, léčba tinzaparinem vedla ke snížení rekurence VTE z 16% na 7% ($P = 0,44$). V metaanalýze [36] byla potvrzena redukce rekurence VTE při léčbě LMWH oproti léčbě warfarinem (RR = 0,47, 95% CI 0,32–0,71), nebyl potvrzen vliv na mortalitu.

Na základě výše uvedených výsledků je možno formulovat následující doporučení:

Pacienti se ZN a VTE by měli být léčení LMWH po dobu 6 měsíců – 1. měsíc plnou antikoagulační dávkou, dalších 5 měsíců dávkou představující 2/3–3/4 původní dávky (gr. 1A). Po 6 měsících by mělo být rozhodnuto o další léčbě (LMWH nebo warfarin) na základě komplexního zhodnocení stavu nemocného. V léčbě by mělo být pokračováno dlouhodobě, pokud není nádorové onemocnění vyléčeno [27] (gr. 1C) nebo se neobjeví významné kontraindikace.

Literatura

- Blom JW, Doggen CJ, Osanto S et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715–722.
- Minnema MC, Fijnheer R, De Groot PG et al. Extremely high levels of von Willebrand factor antigen and of procoagulant factor VIII found in multiple myeloma patients are associated with activity status but not with thalidomide treatment. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 445–449.
- Ottinger H, Belka C, Kozole G et al. Deep venous thrombosis and pulmonary artery embolism in high-grade non Hodgkin's lymphoma: incidence, causes and prognostic relevance. *Eur J Haematol* 1995; 54: 186–194.

- Auwerda JJ, Sonneveld P, de Maat MP et al. Prothrombotic coagulation abnormalities in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica* 2007; 92: 279–280.
- Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA et al. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2731–2737.
- Wun T, Law L, Harvey D et al. Increased incidence of symptomatic venous thrombosis in patients with cervical carcinoma treated with concurrent chemotherapy, radiation, and erythropoietin. *Cancer* 2003; 98: 1514–1520.
- Duggan C, Marriott K, Edwards R et al. Inherited and acquired risk factors for venous thromboembolic disease among women taking tamoxifen to prevent breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3588–3593.
- Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: Results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 529–535.
- Rickles FR, Levine MN. Epidemiology of thrombosis in cancer. *Acta Haematol* 2001; 106: 6–12.
- 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.
- Mismetti P, Laporte S, Darmon JY et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001; 88: 913–930.
- Akl EA, Terrenato I, Barba M et al. Low-molecular-weight heparin vs unfractionated heparin for perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1261–1269.
- Simonneau G, Laporte S, Mismetti P et al. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0.3 mL) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1693–1700.
- von Tempelhoff GF, Harenberg J, Niemann F et al. Effect of low molecular weight heparin (Certoparin) versus unfractionated heparin on cancer survival following breast and pelvic cancer surgery: A prospective randomized double-blind trial. *Int J Oncol* 2000; 16: 815–824.

15. Maxwell GL, Synan I, Dodge R et al. Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 989–995.
16. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT et al. (PEGASUS investigators): Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2005; 92: 1212–1220.
17. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 975–980.
18. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). *Chest* 2008; 133: 381–453.
19. Alikhan R, Cohen AT, Combe S et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 341–346.
20. Elreda L, Vora RK, Cohen AJ. Standardized Thromboprophylaxis Increases Compliance and Reduces Venous Thrombotic Events (VTE) in Hospitalized Cancer Patients, abstract #3020, 50th ASH annual meeting, San Francisco, 6. 12.–9. 12. 2008.
21. Amin A, Hussein M, Battleman D et al. Appropriate VTE Prophylaxis Is Associated with Lower Direct Medical Costs among Medical and Surgical Patients in the United States. Abstract#1287, 50th ASH annual meeting, San Francisco, 6. 12.–9. 12. 2008.
22. Clahsen PC, van de Velde CJ, Julien JP et al. Thromboembolic complications after perioperative chemotherapy in women with early breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1266–1271.
23. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I et al. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer – 96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 272–282.
24. Khorana AA, Francis CW, Culakova E et al. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005; 104: 2822–2829.
25. Kessler P, Pour L, Gregora E et al. (Czech myeloma group): Low molecular weight heparins are effective and safe in thromboprophylaxis in newly diagnosed myeloma patients during the induction therapy (Abstract P-M-519). *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl 2): P-M-519.
26. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T et al. Italian Multiple Myeloma Network, GIMEMA: Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 825–831.
27. 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 ed). *Chest* 2008; 133: 454–545.
28. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL et al. Low-Molecular-Weight Heparins Compared with Unfractionated Heparin for Treatment of Acute Deep Venous Thrombosis. A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Ann Intern Med* 1999; 130: 800–809.
29. Akl EA, Rohilla S, Barba M et al. Anti-coagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD006649.
30. Palareti G, Legnani C, Lee AYY et al. A Comparison of the Safety and Efficacy of Oral Anti-coagulation for the Treatment of Venous Thromboembolic Disease in Patients with or without Malignancy. *Thromb Haemost* 2000; 84: 805–810.
31. Monreal M, Roncales FJ, Ruiz J et al. Secondary prevention of venous thromboembolism: A role for low-molecular-weight heparin. *Haemostasis* 1998; 28: 236–243.
32. 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: 1729–1735.
33. Lee AYY, Levine MN, Baker RI et al. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anti-coagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators: Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146–153.
34. Lee AYY, 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: 2123–2129.
35. Hull RD, Pineo GF, Brant RF et al. 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.
36. Akl EA, Barba M, Rohilla S et al. Anti-coagulation for the long term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2: CD006650.

prim. MUDr. Petr Kessler

www.hospital-pe.cz

e-mail: pkessler@hospital-pe.cz

Doručeno do redakce: 1. 2. 2009

www.kardiologickarevue.cz