



Slovenská spoločnosť pre hemostázu a trombózu
Slovak Society of Hemostasis and Thrombosis

ODPORÚČANIA PRE PREVENCIU A LIEČBU VENÓZNEHO TROMBOEMBOLIZMU U PACIENTOV S MALIGNITOU 2011

Chudej J., Ornst P., Plameňová I., Chudý P., Staško J., Štvrtinová V., Kubisz P.

Úvod

Venózný tromboembolizmus (VTE) je významnou komplikáciou nádorových ochorení. Vyskytuje sa u 4%-20% onkologických pacientov a je jednou z hlavných príčin smrti u týchto pacientov. Pacienti s malignitou majú niekoľkonásobne vyššie riziko VTE vrátane hlbkej venózne trombózy (HVT) a pľúcnej embólie (PE). Zdá sa, že najväčšie riziko rozvoja VTE je u hospitalizovaných onkologických pacientov a u tých, čo dostávajú aktívnu liečbu. Z populačnej štúdie vyplýva, že pri malignitách je 4,1-násobne vyššie riziko tromboembolizmu a podávanie chemoterapie ho zvyšuje na 6,5-násobok. Onkologickí pacienti tvoria 20%, a tí čo dostávajú chemoterapiu 13% zo všetkých pacientov s VTE. Predpokladá sa, že udávaný výskyt VTE u pacientov s rakovinou je podhodnotený, pretože výskyt VTE v pitevných nálezoch je až 50% v porovnaní s klinickými štatistikami udávajúcimi 4%-20%. Vaskulárna toxicita je špecifická pre antiangiogénne liečivá. U novších režimov, ktoré obsahujú talidomid, lenalidomid, bevacizumab bolo hlásené veľmi vysoké riziko VTE.

Dôsledky VTE spojeného s malignitou

Výskyt VTE má závažné klinické dôsledky. Rakovina diagnostikovaná v čase prítomnosti VTE alebo rok po epizóde VTE je spojená s trojnásobne vyššou ročnou mortalitou. Hospitalizovaní onkologickí pacienti s VTE majú vyššiu úmrtnosť počas hospitalizácie, a to platí ako pre pacientov s metastázami, tak aj bez nich. Riziko smrteľnej PE u pacientov s rakovinou, ktorí podstupujú chirurgický zákrok je trojnásobne vyššie ako u pacientov bez rakoviny, ktorí podstupujú podobný zákrok. Okrem toho VTE recidivuje u onkologických pacientov trikrát častejšie ako u neonkologických pacientov a vyžaduje dlhodobú antikoagulačnú liečbu s dvojnásobne vyšším rizikom krvácajúcich komplikácií ako u neonkologických pacientov. Liečba VTE u onkologických pacientov má navyše aj nemalé finančné dopady. Zníženie výskytu VTE u onkologických pacientov by preto mohlo mať veľký vplyv na morbiditu, prognózu, finančné náklady a predovšetkým na mortalitu. Tento guideline dáva prehľad o rizikových faktoroch, prevencii a liečbe VTE u onkologických pacientov a poskytuje klinické odporúčania založené na dôkaze.

Rizikové faktory VTE spojeného s malignitou

Riziko tromboembolizmu závisí od typu nádoru a od celkovej anamnézy pacienta. Riziko VTE je najvyššie v úvodnej fáze ochorenia po diagnostikovaní malignity. Dokázala sa spojitosť VTE so špecifickou lokalizáciou nádorového ochorenia, ako napríklad pri rakovine pankreasu, žalúdka, mozgu, ovárií, obličiek a pľúc. Novšie štúdie udávajú významnú asociáciu s hematologickými malignitami, najmä lymfómami. Hormonálna liečba, obzvlášť tamoxifen, sa spája so zvýšeným rizikom VTE. Liečba liekmi stimulujúcimi erytropoézu sa tiež spája so zvýšeným rizikom trombózy. Riziko VTE signifikantne vzrastá počas hospitalizácie. Onkologickí pacienti podstupujúci chirurgický zákrok majú dvojnásobne zvýšené riziko HVT v pooperačnom období a trojnásobne vyššie riziko fatálnej PE v porovnaní s neonkologickými pacientami, ktorí podstupujú podobný zákrok. Medzi ďalšie rizikové faktory patrí počet doštičiek $> 350\ 000/\mu\text{l}$ pred zahájením chemoterapie a prítomnosť protrombotických mutácií.

Klinická prax

Mnohé randomizované klinické štúdie dokázali, že primárna profylaxia znižuje riziko HVT, PE a smrteľnej PE. Identifikácia pacientov s najväčším rizikom VTE, spolu so zahájením účinnej prevencie by mohla mať významný vplyv na morbiditu, vývoj liečby onkologického ochorenia, výsledok liečby rakoviny, využívanie finančných prostriedkov v zdravotníctve a predovšetkým na mortalitu onkologických pacientov. Pri formulovaní odporúčaní pre primeranú prevenciu a liečbu VTE u onkologických pacientov, sa vychádza z princípov vyplývajúcich z prehľadu údajov klinických štúdií. Je dôležité zdôrazniť, že odporúčania neplatia rovnako u všetkých pacientov. Je potrebné brať do úvahy individualitu zdravotného stavu každého jednotlivého pacienta.

1. Mali by hospitalizovaní onkologickí pacienti dostávať preventívnu antikoagulačnú liečbu?

Odporúčania:

1. Hospitalizovaní onkologickí pacienti sa považujú za kandidátov na prevenciu VTE pomocou preventívnej antikoagulačnej liečby, ak nie je prítomné krvácanie alebo iná kontraindikácia takejto liečby.

Poznámka:

Hlásený výskyt VTE u hospitalizovaných onkologických pacientov široko varíruje, s hlásenou incidenciou 0,6% až 18%. Medzi pacientov s obzvlášť vysokým rizikom zaradujeme starších pacientov, pacientov s nádorom mozgu, pankreasu, GITu, ovárií, obličiek, močového mechúra, pľúc a s hematologickými malignitami, pacientov s metastázami, imobilizovaných, neutropenických a pacientov s infekciou.

2. ACCP odporúčania z r.2008 silno odporúčajú (1A) u ležiacich onkologických pacientov s aktívnym ochorením farmakologickú prevenciu buď nízкодávkovým heparínom alebo LMWH (heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou) (**Tab.1**).

Poznámka:

Je dôležité spomenúť, že tieto odporúčania sú založené na klinických štúdiách, na ktorých sa podieľalo len málo pacientov s malignitou. Avšak, aj napriek chýbaniu jasných terapeutických údajov u hospitalizovaných onkologických pacientov nízky výskyt komplikácií vo veľkých klinických štúdiách počas profylaxie oprávňuje podanie profylaktickej farmakoterapie aj u hospitalizovaných onkologických pacientov. Žiadna zo spomenutých randomizovaných štúdií však nezverejnila výskyt krvácajúcich prejavov špecificky v podskupine onkologických pacientov.

Tabuľka č.1 Použitie LMWH v prevencii VTE u hospitalizovaných pacientov s malignitou (abecedné poradie):

dalteparín	5000 IU (0,2 ml) s.c. 1 x denne	
enoxaparín	40 mg = 4000 IU (0,4 ml) s.c. 1 x denne	
nadroparín	telesná hmotnosť:	dávka nadroparínu:
	≤ 70 kg	0,4 ml = 3800 IU s.c. 1 x denne
	≥ 70 kg	0,6 ml = 5700 IU s.c. 1 x denne

2. Mali by ambulantní onkologickí pacienti dostávať počas systémovej chemoterapie preventívnu antikoagulačnú liečbu?

Odporúčania:

1. Rutinná profylaxia antikoagulanciom sa neodporúča (IIC).
2. U onkologických pacientov, u ktorých sa plánuje liečba ambulantnou chemoterapiou odporúčame zhodnotenie rizika VTE podľa Khoranovho modelu (**Tab.2**).
3. U ambulantných vysokorizikových onkologických pacientov odporúčame profylaktické podávanie LMWH počas systémovej chemoterapie podľa štúdie PROTECHT, ktorá dokázala významné zníženie incidencie tromboembolických príhod pri podávaní nadroparínu počas systémovej chemoterapie.
4. Pacienti liečení talidomidom alebo lenalidomidom v kombinácii s chemoterapiou alebo dexametazónom majú pridané riziko trombózy a vyžadujú prevenciu (IIB). V skupine pacientov s mnohopočetným myelómom užívajúcich talidomid alebo lenalidomid spolu s chemoterapiou alebo dexametazónom sa odporúča LMWH.
5. Existuje urgentná potreba výskumu nových lepších markerov rozvoja VTE u ambulantných onkologických pacientov.

Tabuľka č.2 Prediktívny model pre určenie rizika VTE asociovaného s chemoterapiou (podľa Khoranu, 2008)

<i>Charakteristika pacienta</i>	<i>Skóre rizika</i>
veľmi vysoko rizikové nádory (žalúdok, pankreas)	2
vysoko rizikové nádory (pľúca, lymfómy, gynekologické, močový mechúr, testikulárne)	1
počet trombocytov pred chemoterapiou $350 \times 10^9/l$ a viac	1
hladina hemoglobínu $<100g/l$ alebo použitie ESA	1
počet leukocytov pred chemoterapiou $11 \times 10^9/l$ a viac	1
BMI 35 kg/m^2 a viac	1

Legenda: *Vysoké riziko: ≥ 3 body, Stredné riziko: 1-2 body, Nízke riziko: 0 bodov*

3. Aká je najvhodnejšia liečba u onkologických pacientov s dokázanou trombózou, aby sa predišlo recidíve VTE?

Odporúčania:

1. LMWH je preferovaným postupom počas úvodných 5 – 10 dní antikoagulačnej liečby u onkologických pacientov s dokázanou VTE.
2. LMWH podávaný počas najmenej 6 mesiacov je preferovaným liečivom pri dlhodobej antikoagulačnej liečbe. Antagonisty vitamínu K s cieľovou hodnotou INR medzi 2-3 sú v dlhodobej antikoagulačnej liečbe akceptovateľné len vtedy, ak LMWH nie je dostupný.
3. Po 6 mesiacoch by sa mala zvážiť akákoľvek ďalšia antikoagulačná liečba u vybranej skupiny onkologických pacientov (pacienti s metastázami a pacienti dostávajúci chemoterapiu). Toto odporúčanie nie je podložené dôkazmi z klinických štúdií.
4. Zavedenie kaválneho filtra je indikované len u pacientov s kontraindikáciou antikoagulačnej liečby a u pacientov s recidívou VTE aj napriek adekvátnej dlhodobej liečbe LMWH.
5. U pacientov s nádormi CNS sa antikoagulačná liečba odporúča u dokázaného VTE tak, ako sa opisuje u ostatných onkologických pacientov. Nevyhnutné je starostlivé monitorovanie na obmedzenie rizika hemoragických komplikácií. Antikoagulačnej liečbe by sa malo vyhnúť, ak je prítomné aktívne intrakraniálne krvácanie, tesne po zákroku a pri preexistujúcej hemoragickej diatéze, napr. trombocytopenia (trombocyty $< 50\,000/\mu l$) alebo koagulopatia.
6. U starších pacientov sa antikoagulačná liečba odporúča pri dokázanom VTE ako je opísané u iných onkologických pacientov. Starostlivé monitorovanie a úpravy dávok sú nevyhnutné k predchádzaniu nadmernej antikoagulácie a ďalšieho zvyšovania rizika krvácania.

Poznámka:

Antikoagulačná liečba dostupnými prípravkami na prevenciu a liečbu VTE je u väčšiny pacientov preferovaným postupom. Avšak v individuálnych prípadoch môžu byť potrebné iné

terapeutické modality vrátane trombolýzy, trombembolektómie alebo zavedenia kaválneho filtra. Indikácie týchto postupov sú v zásade rovnaké ako u onkologických pacientov.

Monoterapia LMWH: LMWH podávaný počas 3-6 mesiacov je v prevencii recidívy VTE účinnejší ako antagonista vitamínu K. Riziká liečby LMWH zahŕňajú krvácajúce komplikácie a osteoporózu. Heparinom indukovaná trombocytopenia a klinicky relevantná osteoporóza sa vyskytujú vzácné. Optimálne by sa mala liečba subkutánnymi LMWH podávať po dobu minimálne 6 mesiacov. Akákoľvek ďalšia antikoagulačná liečba po 6 mesiacoch by sa mala zvážiť u vybraných onkologických pacientov akými sú pacienti s metastázami a pacienti dostávajúci chemoterapiu, pretože malignita je závažný pretrvávajúci rizikový faktor recidívy VTE. Relatívne benefity a riziká pokračujúcej antikoagulačnej liečby LMWH dlhšej ako 6 mesiacov oproti prechodu na orálne antikoagulačnú liečbu zostávajú pri chýbaní údajov z klinických štúdií na klinickom posúdení.

Recidíva VTE: U pacientov s recidívou VTE aj napriek adekvátnej antikoagulačnej liečbe prichádza do úvahy zmena antikoagulačného režimu (LMWH, ak pacient dostával orálne antikoagulačnú liečbu) alebo zavedenie kaválneho filtra. U pacientov s pokročilým malígnym ochorením a zlou prognózou prežívania by sa malo zvážiť pokračovanie v účinnej antikoagulačnej liečbe za účelom prevencie recidívy VTE za predpokladu, že je to bezpečné.

Intrakraniálne nádory: Onkologickí pacienti s intrakraniálnymi nádormi majú zvýšené riziko trombotických komplikácií. Antikoagulačná liečba je absolútne kontraindikovaná u pacientov s aktívnym intrakraniálnym krvácaním. Navyše, opatrnosť je potrebná u pacientov krátko po intrakraniálnom chirurgickom zákroku a u pacientov so zvýšeným rizikom pádov, preexistujúcou hemoragickou diatézou alebo zlou odpoveďou na medikamentóznou liečbu. Avšak prítomnosť intrakraniálneho nádoru alebo metastáz bez prítomnosti aktívneho krvácania nie je absolútnou kontraindikáciou pre antikoagulačnú liečbu. Je len málo údajov o bezpečnosti a účinnosti antitrombotickej liečby u pacientov s primárnymi alebo metastatickými nádormi mozgu, u ktorých sa súčasne vyvinie venózna trombóza. U pacientov s intrakraniálnymi nádormi UFH (nefrakcionovaný heparín) podávaný v upravenej dávke a warfarín efektívne znižovali riziko VTE bez zvýšenia výskytu intrakraniálneho krvácania alebo smrti s minimom hlásených recidív trombózy.

Starší pacienti: Starší pacienti majú často malignitu a trombózu súčasne, z čoho vyplýva že výskyt oboch ochorení vzrastá s vekom. Riziko smrti v dôsledku PE prevyšuje u starších pacientov incidenciu fatálneho krvácania v súvislosti s antikoagulačnou liečbou.

POUŽITIE LMWH V PREDĹŽENEJ LIEČBE VENÓZNEHO TROMBOEMBOLIZMU U PACIENTOV S MALIGNITOU:

a) **dalteparín:** liečba akútnej hlbkej venózne trombózy a embólie do pľúc a predĺžená trombotická profylaxia u pacientov s nádorovým ochorením.

1. mesiac: dalteparín 1x denne 200 IU/kg telesnej hmotnosti s.c., celková denná dávka nesmie presiahnuť 18 000 IU.
- 2.-6. mesiac: dalteparín 1x denne v dávke približne 150 IU/kg telesnej hmotnosti s.c. (**Tab.3**).

Tabuľka č.3 Dalteparín v predĺženej liečbe VTE u pacientov s malignitou

Telesná hmotnosť (kg)	Jednorázové naplnené injekčné striekačky (25 000 IU/ml)	Dávka dalteparínu (IU)	Redukovaná dávka dalteparínu (IU)*	Priemerné zníženie dávky (v %)
≤56	0,3 ml	7 500	5000	33
57 – 68	0,4 ml	10 000	7 500	25
69 – 82	0,5 ml	12 500	10 000	20
83 – 98	0,6 ml	15 000	12 500	17
≥99	0,72 ml	18 000	15 000	17

* Zníženie dávky dalteparínu pri trombocytopénii 50-100 x 10⁹/l.

4. Mali by onkologickí pacienti na zlepšenie prežívania dostávať antikoagulačnú liečbu aj v prípade ak sú bez dokázateľného VTE?

Odporúčania:

1. Doteraz sa jednoznačne nedokázal vplyv LMWH na zlepšenie prežívania onkologických pacientov bez dokázateľného VTE.
2. Onkologickí pacienti by mali byť povzbudzovaní k účasti na štúdiách, ktoré zhodnocujú význam antikoagulačnej liečby ako doplnku štandardnej protinádorovej liečby.

Tabuľka č.4 Zhodnotenie rizikových faktorov

- Vek
- VTE v anamnéze
- Vrodený alebo získaný trombofilný stav
- Aktívne nádorové ochorenie
- Trauma
- Rozsiahly chirurgický zákrok
- Akútne alebo chronické ochorenie ktoré, si vyžaduje hospitalizáciu alebo pokoj na lôžku
- Centrálny venózný katéter/ i.v. katéter
- Kongestívne zlyhanie srdca
- Tehotenstvo
- Regionálna bulky disease s útlakom ciev

- Ovplyvniteľné rizikové faktory
 - Fajčenie
 - Obezita
 - Nedostatok pohybu/cvičenia

- Farmakologické prípravky spojené so zvýšeným rizikom
 - Chemoterapia
 - Exogénna aplikácia estrogénov (substitučná hormonálna liečba, orálna antikoncepcia, Tamoxifen/Raloxifen, Dietilstilbestrol)
 - Talidomid/Lenalidomid

Tabuľka č.5 Kontraindikácie profylaktickej alebo terapeutickkej antikoagulačnej liečby

- Čerstvá anamnéza krvácania do CNS, intrakraniálna alebo spinálna lézia s vysokým rizikom krvácania
- Závažné aktívne krvácanie: viac ako 2 transfúzne jednotky za 24 hod
- Chronické, klinicky signifikantné, merateľné krvácanie >48 hod
- Trombocytopenia ťažkého stupňa (<50 000/ μ l)
- Závažná trombocytopenia (urémia, medikácia, dysplastická hematopoéza)
- Čerstvá anamnéza rozsiahlej operácie s vysokým rizikom krvácania
- Koagulopatia
 - Abnormality koagulačných faktorov
 - Predĺžené hodnoty PT alebo aPTT (s výnimkou lupusových inhibítorov)
- Spinálna anestézia/lumbálna punkcia
- Zvýšené riziko úrazu

Použitá literatúra:

1. Agnelli G et al. on behalf on PROTECHT 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 Oncol* 2009; 10: 1-7.
2. Dogan OT et al. Antiangiogenic activities of bemiparin sodium, enoxaparin sodium, nadroparin calcium and tinzaparin sodium. *Thromb Res* 2011; 128: e29-e32.
3. Fernandez PM et al. Unfractionated heparin (UFH) and a low molecular heparin (dalteparin) exhibit antiangiogenic effects using in vitro, ex vivo and in vivo angiogenesis models. *Proc Amer Assoc Cancer Res* 2003; 44: 698-699.
4. Geerts WH et al. Prevention of Venous Thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 338S-400S.
5. 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.
6. Hájek R, a spol. Diagnostika a liečba mnohočetného myelomu. *Transfúze Hematol dnes* 2009; 15 (Suppl.): 76-79.
7. Hettiarachchi RJ et al. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. *Thromb Haemost* 1999; 82: 947-952.
8. Hull RD et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 119: 1062-1072.

9. Hutten BA et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000; 8: 3078-3083.
10. Khorana AA et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902-4907.
11. Klerk CPW et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2130-2135.
12. 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 and Haemost* 2007; 5: 729-737.
13. Lee AYY 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.
14. Lee AYY et al. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patient with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Eng J Med* 2003; 349: 146-153.
15. Lee AYY et al. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003; 107: I-17-I-21.
16. Lyman GH et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5490-5505.
17. Mandala M et al. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22 (Suppl.6): vi85-vi92.
18. Maraveyas A, et al. Gemcitabine with or without prophylactic weight-adjusted dalteparin in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer (APC): a multicentre, randomised phase IIB trial (the UK FRAGEM study). *Proceedings ECCO abstract 6503. Eur J Cancer* 2009; 7: 362.
19. Mark NL et al. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Treatment The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *CHEST* 2004; 126: 287S-310S.
20. Norrby K et al. Dalteparin, a low-molecular-weight heparin, promotes angiogenesis mediated by heparin binding VEGF-A in vivo. *APMIS* 2010; 118 (12): 949-957.
21. Palumbo A et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a Phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 986-993.
22. Prandoni P et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484-3488.
23. Riess H, et al. A prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy: final results of the CONKO 004. *Proceedings ASCO abstract 4033. J Clin Oncol* 2010; 28: 15S.
24. Sallah S et al. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002; 87: 575-579.
25. Thodiyil PA et al. Variation in relative risk of venous thromboembolism in different cancer. *Thromb Haemost* 2002; 87: 1076-1077.

Odporúčania boli schválené SSHT dňa 2.12.2011.