

# Nowe spojrzenie na leczenie przeciwkrzepliwe u pacjentów z chorobą nowotworową w dobie NOAC

A fresh perspective on anticoagulant therapy in patients with cancer in the era of NOAC

Agnieszka Bureta , Bartosz Kwiatkowski , Małgorzata Lelonek 

Zakład Kardiologii Nieinwazyjnej Katedry Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

## Streszczenie

Choroba nowotworowa jest stanem związanym z nadkrzepliwością wymagającą terapii przeciwzakrzepowej. Dotychczas u pacjentów z chorobami onkologicznymi stosowano heparyny i antagonistów witaminy K. Obecnie coraz szerzej stosuje się leki z grupy doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC). Na podstawie aktualnego stanu wiedzy należy stwierdzić, że leki z tej grupy mogą być wyborem w leczeniu przeciwkrzepliwym pacjentów z chorobami onkologicznymi przy zachowaniu pewnej ostrożności, tj. po ocenie ryzyka krwawienia oraz analizie stosunku ryzyka do korzyści leczenia przeciwzakrzepowego, a także interakcji leków onkologicznych z lekami z grupy NOAC.

Słowa kluczowe: choroba nowotworowa, leczenie przeciwkrzepliwe, doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K

Folia Cardiologica 2020; 15, 1: 19–26

## Wstęp

Fakt, że choroba nowotworowa jest ściśle związana ze stanem nadkrzepliwości i ryzykiem zakrzepicy, w 1865 roku dostrzegł Armand Trousseau [1, 2]. Związek między procesem nowotworowym a krzepnięciem krwi jest w rzeczywistości wzajemny – rak wywołuje stan nadkrzepliwości, który pozostaje głównym czynnikiem ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, *venous thromboembolism*). Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa może się objawiać klinicznie jako zakrzepica żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*) kończyn dolnych lub jako zatorowość płucna (PE, *pulmonary embolism*). Aktywowane płytki krwi i czynniki krzepnięcia oraz fibrynoliza ingerują w funkcjonowanie komórek nowotworowych, wzrost guza, angiogenezę czy procesy przerzutowe. Są zatem zaangażowane w progresję raka.

Według Shen i Pollak [3] u 1 na 7 hospitalizowanych pacjentów z rakiem występuje PE, a u 60% wszystkich hospitalizowanych pacjentów umierających z powodu masywnego PE – miejscowy rak lub ograniczone przerzuty [3]. Idiopatyczną nawracającą VTE uważa się za wczesny objaw kliniczny raka – może ujawnić guz w 10–25% przypadków. Ryzyko raka zwiększa się 10-krotnie po nawracającym epizodzie idiopatycznym VTE [4–7]. Przerzuty 3,2-krotnie zwiększają ryzyko VTE. Wzrost ryzyka VTE jest jeszcze większy w przypadku przerzutów agresywnych typów raka (np. rak trzustki). Rak podwaja ryzyko manifestacji pooperacyjnej DVT oraz potraja ryzyko wystąpienia pooperacyjnej śmiertelności z powodu PE [8].

Dotychczasowa standardowa terapia VTE obejmowała leczenie początkowe heparynami drobnocząsteczkowymi (LMWH, *low-molecule weight heparins*), heparyną niefrakcjonowaną (UFH, *unfractionated heparin*) lub

fondaparinuxem przez co najmniej 5 dni, po czym następowała prewencja wtórna z zastosowaniem antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*) (acenokumarol lub warfaryna). Od niedawna wiele uwagi poświęca się doustnym antykoagulantom niebędącym antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*). Są one jednorodnymi lekami ukierunkowanymi na wybrane czynniki krzepnięcia krwi. Riwaroksaban, apiksaban oraz edoksaban są skierowane przeciwko czynnikowi Xa, zaś dabigatran to bezpośredni inhibitor trombiny. Ich niewątpliwymi zaletami w stosowaniu pozostają brak potrzeby iniekcji oraz regularnego dostosowywania dawki do monitorowanego wyniku laboratoryjnego międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*).

## Leczenie przeciwkrzepliwe u pacjentów z chorobą nowotworową

### Epizody krwawień oraz nawrotowość VTE u pacjentów z chorobami onkologicznymi

W wielu badaniach klinicznych potwierdzono skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania NOAC, jednak niewiele

badani dotyczyło pacjentów z chorobą nowotworową. Głównym celem autorów niniejszej pracy było przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat leczenia przeciwkrzepliwego w związku z coraz szerszym stosowaniem NOAC.

Badania z zastosowaniem NOAC oraz terapii standardowej u pacjentów z chorobą nowotworową podsumowano w tabeli 1 [9–13]. Od 2013 roku obserwuje się wzrost liczby badań z udziałem osób z chorobami onkologicznymi. W badaniach wzięło udział łącznie 19 160 pacjentów, wśród których u 4% (n = 759; 405 i 354 odpowiednio w grupach leczonych NOAC i leczonych VKA) w momencie włączenia występował aktywny nowotwór. Wyniki, których podstawą były dane dotyczące 759 pacjentów z czynnym nowotworem i VTE, wykazały, że ryzyko VTE i krwawień były obniżone u pacjentów przyjmujących NOAC w porównaniu z VKA (w przypadku VTE: iloraz szans [OR, *odds ratio*] 0,56, 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 0,28–1,13; w przypadku krwawień: OR 0,88, 95% CI: 0,57–1,35).

Badania CAT (*cancer-associated thrombosis*) z zastosowaniem NOAC oraz LMWH podsumowano w tabeli 2 [10–12, 14–23]. Badania CLOT (2003 r.) i LITE (2006 r.) uplasowały LMWH na pierwszym miejscu w leczeniu VTE u pacjentów z chorobą nowotworową [16, 17, 24]. Natomiast w analizach

**Tabela 1.** Zdarzenia końcowe dotyczące skuteczności, obserwacja 12-miesięczna (źródło [9])

Badanie	Aktywny nowotwór	NOAC		Standardowa terapia	
		Zdarzenia (%), n	Łącznie, n	Zdarzenia (%), n	Łącznie, n
<b>Nawracająca żylna choroba zakrzepowo-zatorowa</b>					
Einstein DVT [10]	Tak	3,4 (4)	118	5,6 (5)	89
	Nie	2,0 (32)	1613	2,8 (46)	1629
Einstein PE [11]	Tak	1,8 (2)	114	2,8 (3)	109
	Nie	2,1 (48)	2305	1,8 (41)	2304
RE-COVER* [12]	Tak	3,1 (2)	64	5,3 (3)	57
	Nie	2,3 (28)	1209	2,0 (24)	1209
Hokusai-VTE [13]	Tak	3,7 (4)	109	7,1 (7)	99
	Nie	3,1 (126)	4009	3,5 (139)	4023
Podsumowanie			9541		9619
<b>Istotne klinicznie krwawienia</b>					
Einstein DVT [10]	Tak	14,4 (17)	118	15,9 (14)	88
	Nie	7,6 (122)	1600	7,6 (124)	1623
Einstein PE [11]	Tak	12,3 (14)	114	9,3 (10)	108
	Nie	10,2 (235)	2298	11,5 (264)	2297
RE-COVER* [12]	Tak	NA	NA	NA	NA
	Nie	NA	NA	NA	NA
Hokusai-VTE [13]	Tak	18,3 (20)	109	25, (25)	99
	Nie	8,2 (329)	4009	9,9 (398)	4023
Podsumowanie			8248		8338

\*Zdarzenia zgłoszone po 6 miesiącach obserwacji; NA – brak przypadków

**Tabela 2.** Wykaz badań nad żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (VTE, *venous thromboembolism*) u pacjentów z chorobą onkologiczną (zmodyfikowano wg [14])

Badanie	Rok publikacji	Nawrót VTE (%)			Krwawienia istotne klinicznie (%)		
		VKA	LMWH	NOAC	VKA	LMWH	NOAC
CATHENOX [15]	2002	6,7			16		
CLOT [16]	2003	15,8	2,8		3,6	7	
LITE [17]	2006		6,9			6,5	
EINSTEIN (PE + DVT) [10, 11]	2013	3,9		3,7	3,9		2,3
RE-COVER (I, II) [12, 18]	2013	5,3		2,3	5,3		2,1
CATCH [19]	2015	10,5	7,2		2,4	2,1	
Hokusai-VTE 2015 [20]	2015	7,1		3,1	3		7,8
Hokusai-VTE 2017 [21]	2017			7,9			6,9
CASTA-DIVA [22]	2018		11,3			4	
SELECT-D [23]	2018		11	4		4	13

VKA (*vitamin K antagonists*) – antagonisty witaminy K; LMWH (*low-molecule weight heparins*) – heparyny drobnocząsteczkowe; NOAC (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*) – doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K; PE (*pulmonary embolism*) – zatorowość płucna; DVT (*deep vein thrombosis*) – zakrzepica żył głębokich

podgrup randomizowanych badań udowodniono wyższość NOAC nad warfaryną. Mimo że brakuje dowodów dotyczących porównania NOAC z LMWH, to wyniki badań Hokusai-VTE (2017 r.) oraz SELECT-D (2018 r.) sugerują, że NOAC są nie mniej skuteczne niż LMWH [21, 23]. W randomizowanym badaniu klinicznym Hokusai-VTE porównano stosowanie NOAC (edoksabanu) z LMWH (dalteparyną) u pacjentów z VTE. Analogicznie jak we wcześniejszych badaniach odnotowano podobną lub większą skuteczność NOAC w porównaniu z LMWH w zapobieganiu VTE (7,9% vs. 11,3%, współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,71; 95% CI: 0,48–1,06;  $p = 0,09$ ). Natomiast odsetek istotnych klinicznie krwawień<sup>1</sup> był większy w grupie leczonej NOAC (14,6% vs. 11,1%, HR 1,38; 95% CI: 0,98–1,94). W badaniu SELECT-D porównano stosowanie rivaroksabanu oraz dalteparyny i wykazano większą skuteczność NOAC w VTE (4% vs. 11%, HR 0,43; 95% CI: 0,19–0,99). Z kolei odsetek istotnych klinicznie krwawień był również większy w grupie NOAC (13% vs. 4%, HR 3,76; 95% CI: 1,63–8,69).

W lutym 2019 roku Carrier i wsp. [25] opublikowali badanie obejmujące 563 pacjentów, w którym porównano apiksaban (2,5 mg 2 ×/d.) z placebo. Ryzyko VTE w przypadku stosowania apiksabanu określono na 4,2%, natomiast w grupie przyjmującej placebo na 10,2% (HR 0,41;

95% CI: 0,26–0,65;  $p < 0,001$ ) [25]. Odsetek istotnych klinicznie krwawień wystąpił na poziomie 2,1% w grupie leczonej apiksabanem oraz 1,1% w grupie przyjmującej placebo (HR 1,89; 95% CI: 0,39–9,24). W kolejnym badaniu klinicznym CASSINI (*A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Venous Thromboembolism (VTE) Prophylaxis in Ambulatory Cancer Participants*) Khorana i wsp. [26] zestawiono analizę leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z chorobami onkologicznymi przyjmujących NOAC oraz placebo i porównano grupę pacjentów otrzymujących rivaroksaban w dawce 10 mg z grupą przyjmującą placebo. Ryzyko nawrotu VTE było niższe w grupie pacjentów otrzymujących NOAC i wynosiło 5,95% w porównaniu z 8,79% (HR 0,66; 95% CI: 0,40–1,09;  $p = 0,101$ ) odpowiednio w grupie leczonej rivaroksabanem i grupie przyjmującej placebo. Z kolei ryzyko krwawień odnotowano niższe w grupie przyjmującej placebo; wynosiło odpowiednio 1,98% w porównaniu z 0,99% (HR 1,96; 95% CI: 0,59–6,49;  $p = 0,265$ ).

Z kolei w subanalizie badań RECOVER i RECOVER II, dotyczącej pacjentów z chorobą nowotworową i DVT, w podgrupie pacjentów z DVT i PE z aktywną chorobą nowotworową leczonych dabigatranem w dawce 150 mg 2 razy/dobę po okresie wstępnym podawania heparyny udokumentowano, że skuteczność i bezpieczeństwo w grupie pacjentów otrzymujących dabigatran w dawce 150 mg 2 razy/dobę w porównaniu z warfaryną były porównywalne w grupach pacjentów z aktywną chorobą nowotworową i bez tej choroby [12, 18].

Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań należy stwierdzić, że leki z grupy NOAC można stosować w leczeniu przeciwkrzepliwym pacjentów z chorobą onkologiczną, zachowując pewną ostrożność, tj. po analizie ryzyka krwawienia oraz analizie stosunku ryzyka do korzyści

<sup>1</sup>Definiowane jako: krwawienia do ważnych dla życia narządów: ośrodkowego układu nerwowego (wewnątrzczaszkowe i podtwardówkowe), wewnątrzgałkowe, do worka osierdziowego, do przestrzeni pozaotrzewnowej, dostawowe i wewnątrzmięśniowe z wywołaniem zespołu ciasnoty przedziałów powięziowych; klinicznie jawne krwawienia ze obniżeniem stężenia hemoglobiny przynajmniej o 2 g/dl; wymagające interwencji chirurgicznej; wymagające dożylnego podania substancji presyjnych, hospitalizacji albo wzmożonego nadzoru medycznego; natychmiastowej interwencji lekarskiej

**Tabela 3.** Czynniki ryzyka krwawienia w przypadku leczenia przeciwkrzepliwego (na podstawie [27])

Czynniki ryzyka*	
Wiek > 75 lat, przebyte krwawienie, nowotwór złośliwy, nowotwór złośliwy z przerzutami odległymi, niewydolność nerek, niewydolność wątroby, małopłytkowość, przebyty udar mózgu, cukrzyca, niedokrwistość, leczenie przeciwplatekcyjne, zła kontrola leczenia przeciwkrzepliwego, choroba współistniejąca i zmniejszona sprawność fizyczna, niedawno przebyty zabieg operacyjny**, częste upadki, nadużywanie alkoholu	
Liczba czynników ryzyka	Klasa ryzyka
0	Małe
1	Umiarkowane
≥ 2	Duże

\*Zwiększenie ryzyka krwawienia związanego z czynnikami ryzyka będzie zależało od: 1) stopnia nasilenia czynnika ryzyka (np. umiejscowienie i liczba przerzutów, liczba płytek krwi), 2) związku czasowego (np. czas od zabiegu operacyjnego lub przebytego krwawienia) i 3) skuteczności leczenia poprzedniej przyczyny krwawienia (np. z górnego odcinka przewodu pokarmowego); \*\*ważne dla leczenia przeciwkrzepliwego pozajelitowo (np. pierwsze 10 dni), ale mniej istotne w przypadku długotrwałego lub przedłużonego leczenia przeciwkrzepliwego

**Tabela 4.** Współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) i 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwawień w pierwszym roku stosowania antagonistów witaminy K lub doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K wśród pacjentów z migotaniem przedsionków i chorobą nowotworową (zmodyfikowano wg [28])

	Powikłania zakrzepowo-zatorowe HR* (95% CI)	Powikłania krwotoczne HR* (95% CI)
<b>Czas od diagnozy choroby nowotworowej (lata)</b>		
< 2	1,1 (0,99–1,3)	1,2 (1,0–1,4)
2–5	0,92 (0,78–1,1)	1,1 (0,93–1,3)
> 5	0,95 (0,85–1,1)	1,1 (0,95–1,2)
<b>Rodzaj nowotworu</b>		
Nowotwór przewodu pokarmowego	1,2 (0,94–1,4)	1,1 (0,85–1,4)
Rak płuc lub opłucnej	1,5 (1,1–2,2)	2,0 (1,4–2,8)
Rak piersi	0,78 (0,61–0,99)	0,85 (0,63–1,2)
Rak urologiczny	1,0 (0,83–1,3)	1,7 (1,4–2,0)
Nowotwór wewnątrzczaszkowy	2,2 (0,31–16)	NA
Nowotwór układu krwiotwórczego	0,65 (0,38–1,1)	0,61 (0,33–1,1)
Inne rodzaje	0,99 (0,89–1,1)	1,0 (0,89–1,2)

\*Porównanie pacjentów z chorobą nowotworową i bez takiej choroby dostosowane do płci, grupy wiekowej i wyniku w CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc; HR (*hazard ratio*) – współczynnik ryzyka; CI (*confidence interval*) – przedział ufności; NA – brak przypadków

leczenia onkologicznego i interakcji z lekami przeciwzakrzepowymi. W wyborze NOAC należy również wziąć pod uwagę inne czynniki ryzyka krwawienia u pacjenta (tab. 3) [27].

### Powikłania krwotoczne oraz nawrotowość VTE zależnie od czasu wykrycia nowotworu oraz jego rodzaju

W 2017 roku opublikowano duże badanie służące ocenie w obserwacji rocznej powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych w trakcie doustnego leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z nowotworem oraz migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) [28]. W badaniu tym scharakteryzowano pacjentów według obecności (n = 11 855) lub nieobecności (n = 56 264) choroby nowotworowej. Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów

z AF, którzy stosowali VKA, było podobne bez względu na obecność choroby nowotworowej (6,5% z nowotworem vs. 5,8% bez nowotworu; HR 1,0; 95% CI: 0,93–1,1), podobnie ryzyko powikłań krwotocznych (odpowiednio 5,4% vs. 4,2%, HR 1,1; 95% CI: 1,0–1,2). U pacjentów, którzy stosowali NOAC, ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych (4,9% z nowotworem vs. 5,1% bez nowotworu, HR 0,80; 95% CI: 0,61–1,1) oraz powikłań krwotocznych (odpowiednio 4,4% vs. 3,1%, HR 1,2; 95% CI: 0,92–1,7) również było zbliżone bez względu na obecność procesu nowotworowego.

Pacjentów z rakiem płuc albo opłucnej (HR 2,0; 95% CI: 1,4–2,8) lub z nowotworem urologicznym (HR 1,7; 95% CI: 1,4–2,0) cechowało zwiększone ryzyko krwawień. Wyniki badań klinicznych zestawiono w tabeli 4.

Podsumowując, w przedstawionej pracy bezwzględnie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych lub krwawień było prawie takie samo u pacjentów z chorobą nowotworową lub bez, niezależnie od terapii przeciwzakrzepowej.

### Monitorowanie parametrów krzepnięcia

Doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K nie wymagają ani oznaczania stężenia w osoczu, ani monitorowania parametrów krzepnięcia. Podczas stosowania dabigatranu po 2–4 h od podania leku u większości chorych stwierdza się wydłużenie częściowego czasu trombotoplastyny po aktywacji (APPT, *activated partial thromboplastin time*) (do 50–65 s) oraz czasu protrombinowego (TP, *prothrombin time*) (co przy automatycznym wyliczaniu INR daje wartości 1,2–1,5). Czas trombinowy także jest bardzo wydłużony (często do wartości nieoznaczalnych) oraz zmienia się pod wpływem nawet bardzo małych dawek leku. W razie konieczności pilnego zabiegu inwazyjnego należy oznaczyć APTT. Wartości ponad 40 s wskazuje na utrzymanie się efektu przeciwkrzepliwego, ale prawidłowy wynik nie wyklucza obecności dabigatranu w niewielkim stężeniu.

Swoiste, lecz mało dostępne metody laboratoryjnego monitorowania działania dabigatranu to zmodyfikowany czas trombinowy w rozcieńczonym osoczu (test Hemo-clot®) oraz czas krzepnięcia ekarynowy (ETC, *ecarin clotting time*), w którym aktywatorem protrombiny jest jad żmii. Czas krzepnięcia ekarynowy ulega 2–4-krotnemu wydłużeniu u pacjentów stosujących przewlekle dabigatran w dawce 150 mg co 12 h. Oba testy umożliwiają ilościowy pomiar leku i są zalecane do monitorowania siły działania dabigatranu.

W przypadku riwaroksabanu po 2–4 h od podania (słabszy efekt po podaniu apiksabanu) u większości chorych stwierdza się wydłużenie APTT (zwykle do 50 s) oraz PT (co przy automatycznym wyliczaniu INR może dać wartości > 2). Brakuje jednak korelacji między dawką przyjmowanego leku a stopniem wydłużenia APTT czy PT, a ponadto efekt jest na tyle zmienny, że oznaczania tych parametrów nie zaleca się do monitorowania siły działania wspomnianych leków. Czas trombinowy w grupie inhibitorów czynnika Xa jest prawidłowy. Działanie riwaroksabanu i apiksabanu można ocenić na podstawie aktywności anty-Xa.

### Interakcje NOAC z chemioterapeutykami oraz lekami immunosupresyjnymi

Jeśli jednak NOAC będą stosowane u pacjentów z chorobą nowotworową, to prawdopodobnie nie rozwiążą wszystkich problemów związanych z leczeniem przeciwkrzepliwym. Interakcje między środkami chemioterapeutycznymi i lekami immunosupresyjnymi z NOAC pozostają możliwe, z udziałem znanych szlaków metabolicznych. Zarówno riwaroksaban, apiksaban, jak i edoksaban są inhibitorami czynnika Xa, z kolei dabigatran jest bezpośrednim

inhibitorem trombiny. Ze względu na biotransformację zależną od esterazy i mikrosomalnej karboksyloesterazy oraz brak zaangażowania enzymów CYP450 wydaje się, że dabigatran wykazuje ograniczony potencjał interakcji z lekami. Leki, które hamują transport glikoproteiny P (P-gp) lub szlak CYP3A4 (np. cyklosporyna i tamoksyfen) mogą zwiększać stężenie NOAC w organizmie. Z kolei leki indukujące transport P-gp lub szlak CYP3A4 mogą obniżyć stężenie leczonej NOAC (np. deksametazon, doksorubicyna). Kolejnym wyzwaniem są pacjenci z chorobą nowotworową leczeni z powodu infekcji grzybiczej. Azolowe leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, imidazol, flukonazol, itraconazol) mogą zwiększyć efekt działania NOAC (azole są silnymi inhibitorami transportu P-gp).

### Konwersja leczenia przeciwkrzepliwego

W przypadku modyfikacji leczenia przeciwkrzepliwego, u pacjentów leczonych dotychczas za pomocą VKA, leki z grupy leczonej NOAC należy wprowadzić dopiero po osiągnięciu konkretnej wartości INR. W przypadku riwaroksabanu można go włączyć, gdy INR wynosi nie więcej niż 3,0, edoksabanu przy INR nieprzekraczającym 2,5, zaś apiksabanu i dabigatranu w przypadku INR nie większego niż 2,0. Gdy konieczna będzie zmiana NOAC na VKA, należy początkowo stosować leki z obu grup (VKA i NOAC) przez 3–5 dni do czasu uzyskania INR ponad 2,0 (pomiar przed podaniem kolejnej dawki VKA). Każdego z przedstawicieli NOAC można podać bezpośrednio po zakończeniu stałego wlewu UFH lub do 2 h po zaprzestaniu wlewu. Postępowanie to jest oparte na krótkim (ok. 2 h) okresie półtrwania. Jeśli pacjent dotychczas stosował LMWH, to pierwszą dawkę NOAC należy podać w miejsce kolejnej przewidywanej dawki heparyny. Zasada ta obowiązuje także w odwrotnej sytuacji: w przypadku zamiany między lekami z grupy NOAC pierwszą dawkę nowego leku podaje się w terminie przewidzianym dla kolejnej dawki poprzednio stosowanego leku.

### Postępowanie w przypadku krwawień u pacjenta leczonego NOAC

Jednym z działań niepożądanych NOAC są krwawienia. Należy jednak pamiętać, że krwawienia (z nosa, przewodu pokarmowego czy do ośrodkowego układu nerwowego) nie muszą być związane ze stosowaniem leków z tej grupy.

Sposób postępowania w przypadku krwawienia w czasie stosowania NOAC w dużej mierze zależy od nasilenia i umiejscowienia źródła krwawienia. Należy zaprzestać stosowania leków z tej grupy oraz podjąć działanie miejscowe – zastosować ucisk bezpośredni lub chirurgicznie zabezpieczyć miejsce krwawienia w połączeniu z leczeniem objawowym. Wskazane jest także dążenie do eliminacji leku. W tym celu należy intensywnie nawodnić chorego i utrzymywać należytą diurezę lub wdrożyć leczenie nerkozastępcze w stanach zagrożenia życia. Jednakże



**Tabela 5.** Wpływ leków na stężenie doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*) w surowicy (zmodyfikowano wg [35])

	Dabigatran	Riwaroksaban	Apiksaban
Interakcja	P-gp	P-gp CYP3A4	P-gp CYP3A4
Wzrost stężenia NOAC w surowicy	Cyklosporyna	Cyklosporyna	Cyklosporyna
	Takrolimus	Takrolimus	Takrolimus
	Tamoksyfen	Tamoksyfen	Tamoksyfen
	Lapatinib	Lapatinib	Lapatinib
	Nilotinib	Nilotinib	Nilotinib
	Sunitinib	Sunitinib	Sunitinib
Obniżenie stężenia NOAC w surowicy	Deksametazon	Deksametazon	Deksametazon
	Doksorubicyna	Doksorubicyna	Doksorubicyna
	Winblastyna	Winblastyna	Winblastyna

P-gp – glikoproteina P

spośród NOAC drogą hemodializy można usunąć jedynie dabigatran. Jeżeli pacjent przyjął ostatnią dawkę leku do 2 h od incydentu krwawienia, to – aby spróbować zapobiec wchłonięciu NOAC z przewodu pokarmowego, ograniczając ekspozycję na NOAC – należy rozważyć podanie węgla aktywowanego.

W przypadku zagrożenia życia należy rozważyć podanie koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC, *activated prothrombin complex concentrate*) albo rekombinowanego aktywnego czynnika VII (rVIIa, *recombinant activated factor VII*) [29, 30]. Zalecane dawki w przypadku dabigatranu to: 50–100 j./kg mc. aPCC, 90 µg/kg mc. rVIIa. Jeśli doszło do przedawkowania dabigatranu, to można dożylnie podać idarucizumab w dwóch dawkach po 2,5 g w odstępie krótszym niż 15 minut [31]. Idarucizumab, będący fragmentem przeciwciała monoklonalnego, silnie wiąże dabigatran, neutralizując jego właściwości przeciwkrzepliwie. W przypadku masywnego krwawienia i krwawień zagrażających życiu u pacjentów stosujących riwaroksaban [32], apiksaban lub edoksaban [33] należy rozważyć zastosowanie rVIIa lub koncentratu czynników protrombiny (PCC, *prothrombin complex concentrate*). Zalecane dawki to 90 µg/kg mc. rVIIa i 50 j./kg mc. PCC. Andexanet alfa został zatwierdzony przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w maju 2018 roku. Jest stosowany w stanach zagrożenia życia lub niekontrolowanym krwawieniu w celu odwrócenia działania inhibitorów czynnika Xa (FXa, *factor Xa*) – apiksabanu i riwaroksabanu [34]. Należy pamiętać, że podawanie siarczanu protaminy, witaminy K czy świeżo mrożonego osocza przy krwawieniu związanym ze stosowaniem NOAC jest nieskuteczne.

Wybrane leki i ich interakcje z NOAC przedstawiono w tabeli 5 [35].

## Wnioski

Podsumowując, ryzyko VTE u pacjentów z chorobą nowotworową zależy od typu histologicznego guza, jego stadium, czasu od diagnozy, interwencji terapeutycznych oraz współistnienia dodatkowych czynników ryzyka zależnych od pacjenta (otyłość, choroby współistniejące, inne leki zwiększające ryzyko VTE i dodatni wywiad lub rodzinna historia VTE). Pacjenci z chorobą nowotworową są w grupie wysokiego ryzyka nawracającej VTE (ok. 10%/rok) i poważnych powikłań w postaci krwawień (ok. 6%/rok). Choć standardowe leczenie dotychczas zalecaną LMWH jest lepsze od VKA, to nie jest tolerowane przez wielu pacjentów z chorobą onkologiczną w dłuższej perspektywie i prowadzi do przerwania leczenia u około 20% w ciągu 6 miesięcy. Według najnowszych danych z randomizowanych badań kontrolowanych NOAC wydają się bezpieczną i skuteczną alternatywą leczenia dla wielu pacjentów z chorobą nowotworową. Metaanalizy wykazują, że w grupie pacjentów onkologicznych NOAC są skuteczniejsze od LMWH [21, 23], jednak mogą powodować więcej istotnych klinicznie krwawień (13% vs. 4%), szczególnie z przewodu pokarmowego. W wyborze NOAC niewątpliwie należy wziąć pod uwagę również inne czynniki ryzyka krwawienia u pacjenta.

## Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## Abstract

Cancer is a condition associated with hypercoagulability requiring anticoagulant therapy. Until now, oncological patients have been using heparin and vitamin K antagonists. Nowadays, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) are becoming more and more widely used. Based on the current state of knowledge, it should be noted that NOAC drugs may be a choice in anticoagulant treatment of cancer patients with some caution, *i.e.* after assessing bleeding risk and risk-benefit analysis of anticoagulant therapy, as well as drug interactions with oncological drugs with NOAC group.

Key words: cancer, anticoagulant treatment, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants

Folia Cardiologica 2020; 15, 1: 19–26

## Piśmiennictwo

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. In: Trousseau A. ed. Clinique Medicale de l'Hotel Dieu de Paris. Ballier, Paris 1865: 654–712.
2. Zwicker JI, Furie BC, Furie B. Cancer-associated thrombosis. Crit Rev Oncol Hematol. 2007; 62(2): 126–136, doi: [10.1016/j.critrevonc.2007.01.001](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2007.01.001), indexed in Pubmed: [17293122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17293122/).
3. Shen VS, Pollak EW. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified? South Med J. 1980; 73(7): 841–843, doi: [10.1097/00007611-198007000-00005](https://doi.org/10.1097/00007611-198007000-00005), indexed in Pubmed: [7384840](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7384840/).
4. White RH, Chew HK, Zhou H, et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. Arch Intern Med. 2005; 165(15): 1782–1787, doi: [10.1001/archinte.165.15.1782](https://doi.org/10.1001/archinte.165.15.1782), indexed in Pubmed: [16087828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16087828/).
5. Polite BN, Lamont EB. Are venous thromboembolic events associated with subsequent breast and colorectal carcinoma diagnoses in the elderly? A case-control study of Medicare beneficiaries. Cancer. 2006; 106(4): 923–930, doi: [10.1002/cncr.21672](https://doi.org/10.1002/cncr.21672), indexed in Pubmed: [16411227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16411227/).
6. Rance A, Emmerich J, Guedj C, et al. Occult cancer in patients with bilateral deep-vein thrombosis. Lancet. 1997; 350(9089): 1448–1449, doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)64210-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)64210-9), indexed in Pubmed: [9371175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9371175/).
7. Sutherland DE, Weitz IC, Liebman HA, et al. Thromboembolic complications of cancer: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. Am J Hematol. 2003; 72(1): 43–52, doi: [10.1002/ajh.10263](https://doi.org/10.1002/ajh.10263), indexed in Pubmed: [12508268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12508268/).
8. Lee AYY, Lee A. Epidemiology and management of venous thromboembolism in patients with cancer. Thrombosis Research. 2003; 110(4): 167–172, doi: [10.1016/s0049-3848\(03\)00347-5](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(03)00347-5).
9. Larsen TB, Nielsen PB, Skjøth F, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a semi systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes. PLoS One. 2014; 9(12): e114445, doi: [10.1371/journal.pone.0114445](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114445), indexed in Pubmed: [25479007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25479007/).
10. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. EINSTEIN Investigators, EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010; 363(26): 2499–2510, doi: [10.1056/NEJMoa1007903](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007903), indexed in Pubmed: [21128814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21128814/).
11. Büller HR, Prins MH, Lensin AWA, et al. EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med. 2012; 366(14): 1287–1297, doi: [10.1056/NEJMoa1113572](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113572), indexed in Pubmed: [22449293](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22449293/).
12. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. RE-COVER Study Group, RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2009; 361(24): 2342–2352, doi: [10.1056/NEJMoa0906598](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906598), indexed in Pubmed: [19966341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19966341/).
13. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al. Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013; 369(15): 1406–1415, doi: [10.1056/NEJMoa1306638](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306638), indexed in Pubmed: [23991658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23991658/).
14. Zhang J, Xu J, Zhang W, et al. Quality appraisal of guidelines on cancer-associated thrombosis using AGREE II instrument and analysis of current status of new oral anticoagulants. Clin Appl Thromb Hemost. 2019; 25: 1076029619846562, doi: [10.1177/1076029619846562](https://doi.org/10.1177/1076029619846562), indexed in Pubmed: [31025571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31025571/).
15. Prandoni P, Lensing A, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002; 100(10): 3484–3488, doi: [10.1182/blood-2002-01-0108](https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0108).
16. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. 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 a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003; 349(2): 146–153, doi: [10.1056/NEJMoa025313](https://doi.org/10.1056/NEJMoa025313), indexed in Pubmed: [12853587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12853587/).
17. 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(12): 1062–1072, doi: [10.1016/j.amjmed.2006.02.022](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.02.022), indexed in Pubmed: [17145251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17145251/).
18. Schulman S, Kakkar AK, Schellong SM, et al. A randomized trial of dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism (RE-COVER II); 53rd ASH Annual Meeting and Exposition. San Diego, December 10–13, 2011.
19. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. CATCH Investigators. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. JAMA. 2015; 314(7): 677–686, doi: [10.1001/jama.2015.9243](https://doi.org/10.1001/jama.2015.9243), indexed in Pubmed: [26284719](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26284719/).
20. Raskob GE, van Es N, Segers A, et al. Hokusai-VTE investigators. Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE

- randomised, double-blind, double-dummy trial. *Lancet Haematol.* 2016; 3(8): e379–e387, doi: [10.1016/S2352-3026\(16\)30057-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30057-6), indexed in Pubmed: [27476789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27476789/).
21. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018; 378(7): 615–624, doi: [10.1056/NEJMoa1711948](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711948), indexed in Pubmed: [29231094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29231094/).
  22. CASTA-DIVA. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02746185. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02746185> (January 31, 2018).
  23. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018; 36(20): 2017–2023, doi: [10.1200/JCO.2018.78.8034](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.8034), indexed in Pubmed: [29746227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29746227/).
  24. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, et al. ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006; 12(4): 389–396, doi: [10.1177/1076029606293692](https://doi.org/10.1177/1076029606293692), indexed in Pubmed: [17000884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17000884/).
  25. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. AVERT Investigators. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(8): 711–719, doi: [10.1056/NEJMoa1814468](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814468), indexed in Pubmed: [30511879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30511879/).
  26. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. CASSINI Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(8): 720–728, doi: [10.1056/NEJMoa1814630](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814630), indexed in Pubmed: [30786186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30786186/).
  27. Gajewski P, Szczeklik A. ed. *Interna Szczeklika*. Ed. 9. Medycyna Praktyczna, Kraków 2018.
  28. Ording AG, Horváth-Puhó E, Adelborg K, et al. Thromboembolic and bleeding complications during oral anticoagulation therapy in cancer patients with atrial fibrillation: a Danish nationwide population-based cohort study. *Cancer Med.* 2017; 6(6): 1165–1172, doi: [10.1002/cam4.1054](https://doi.org/10.1002/cam4.1054), indexed in Pubmed: [28544489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28544489/).
  29. Fuji T, Wang CJ, Fujita S, et al. Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: the STARS E-3 trial. *Thromb Res.* 2014; 134(6): 1198–1204, doi: [10.1016/j.thromres.2014.09.011](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.09.011), indexed in Pubmed: [25294589](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25294589/).
  30. Lindahl TL, Wallstedt M, Gustafsson KM, et al. More efficient reversal of dabigatran inhibition of coagulation by activated prothrombin complex concentrate or recombinant factor VIIa than by four-factor prothrombin complex concentrate. *Thromb Res.* 2015; 135(3): 544–547, doi: [10.1016/j.thromres.2014.12.019](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.12.019), indexed in Pubmed: [25596769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25596769/).
  31. Eikelboom JW, van Ryn J, Reilly P, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med.* 2015; 373(6): 511–520, doi: [10.1056/NEJMoa1502000](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502000), indexed in Pubmed: [26095746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26095746/).
  32. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation.* 2011; 124(14): 1573–1579, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029017](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029017), indexed in Pubmed: [21900088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21900088/).
  33. Zahir H, Brown KS, Vandell AG, et al. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation.* 2015; 131(1): 82–90, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013445](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013445), indexed in Pubmed: [25403645](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25403645/).
  34. Portola Pharmaceuticals. US FDA approves Portola Pharmaceuticals' Andexxa, first and only antidote for the reversal of factor Xa inhibitors. Published on: May 3, 2018. Accessed on: May 4, 2018.
  35. Peterson EA, Lee AYY, Lee AYY, et al. Treatment of cancer-associated thrombosis. *Blood.* 2013; 122(14): 2310–2317, doi: [10.1182/blood-2013-04-460162](https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-460162), indexed in Pubmed: [23843493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23843493/).