Profilaktyka i leczenie żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z chorobą nowotworową

Prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism

Krystyna Zawilska

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego; Centrum Diagnostyczno-Lecznicze INTERLAB w Poznaniu.

tel. 61 8333949, fax 618331785 i 618527611

adres do korespondencji: ul. 28 Czerwca 1956 nr 161; 61-505 Poznań

e.mail: [k.zawilska@interia.pl](mailto:k.zawilska@interia.pl)

Streszczenie

Zachorowalność na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (VTE – *venous thromboembolism*) jest wśród pacjentów z aktywną chorobą nowotworową 4-8.krotnie większa, niż w ogólnej populacji. Profilaktyka przeciwzakrzepowa zmniejsza ilość objawowych incydentów VTE, zwiększa jednak ryzyko powikłań krwotocznych. Niezbędne są dalsze badania, które umożliwią określenie indywidualnego ryzyka zakrzepowego u poszczególnych chorych na różne nowotwory, w zależności od typu nowotworu, stopnia zaawansowania i rodzaju leczenia. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi profilaktyka przeciwzakrzepowa powinna być stosowana u wszystkich hospitalizowanych z powodu nowotworu pacjentów, o ile nie zagrażają im ciężkie powikłania krwotoczne. Pacjenci leczeni ambulatoryjnie nie wymagają rutynowo profilaktyki przeciwzakrzepowej. Jest ona natomiast wskazana u wybranych pacjentów ze znacznie zwiększonym zagrożeniem zakrzepowym. W chorobie nowotworowej ryzyko nawrotu VTE jest 2.-3.krotnie zwiększone w porównaniu z osobami bez nowotworu.

W leczeniu VTE u chorych na nowotwory przedłużone stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych jest preferowane w porównaniu z antagonistami witaminy K. Omówiono także rolę, jaką mogą aktualnie odegrać nowe doustne leki przeciwkrzepliwe w leczeniu zakrzepicy związanej z nowotworami. Częstość występowania zakrzepicy żył powierzchownych i ewentualna rola tej choroby, jako znacznika ukrytej choroby nowotworowej, wymaga dalszych badań. W grupie pacjentów z samoistną VTE prawdopodobieństwo wykrycia utajonej choroby nowotworowej jest większe, niż w przypadkach VTE związanej ze znanym czynnikiem ryzyka. Nie ustalono, czy istnieją istotne różnice w rokowaniu pomiędzy grupą pacjentów poddanych podstawowej diagnostyce w kierunku ukrytej choroby nowotworowej, a grupą intensywnie diagnozowaną. Wyjaśnienia wymaga problem, czy intensywne diagnozowanie zmniejsza u tych chorych śmiertelność z powodu nowotworu i czy jest ono uzasadnione kosztowo.

Słowa kluczowe: choroba nowotworowa, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, profilaktyka przeciwzakrzepowa, heparyna drobnocząsteczkowa, nowe doustne leki przeciwkrzepliwe,

ukryta choroba nowotworowa, zakrzepica żył powierzchownych

Abstract

Large studies suggest that patients with active cancer experience a 4- to 8-fold increase in venous thromboembolism (VTE) compared with the general population. Thromboprophylaxis was reported to significantly reduce the incidence of symptomatic venous thrombosis, however, this treatment was also associated with an increase in bleeding events. Therefore future studies need to be targeted at development and validation of prediction models to categorize cancer patients into high or low risk of venous thrombosis, depending on tumor site, histology, stage, and type of treatment. In accordance with current guidelines thromboprophylaxis should be routinely administered to all hospitalized cancer patients who do not present an increased risk of bleeding. It should be targeted only to ambulatory cancer patients receiving chemotherapy with a high risk of VTE, which outweighs the risk of bleeding events. The overall risk of recurrent venous thrombosis in patients who suffered once from VTE is approximately two- to threefold increased compared with non-cancer patients.

In the treatment of VTE low molecular weight heparins have supplanted vitamin K antagonists as the preferred long-term treatment for VTE in cancer patients. An approach to the use of new oral anticoagulants in cancer -associated thrombosis, will be reviewed as well. The incidence of superficial vein thrombosis in cancer patients has not been studied. Whether superficial vein thrombosis should be seen as a marker of occult cancer is also controversial. Patients with an idiopathic VTE have a higher risk of detection of an occult cancer than patients with a venous thrombotic event secondary to a provoking risk factor. The effect of extensive screening in idiopathic VTE patients on prognosis remains elusive. Further studies are needed to investigate whether screening procedures affect cancer-related mortality and are cost-effective.

Key words: venous thromboembolism, neoplastic disease, thromboprophylaxis, low-molecular–weight heparin, new oral anticoagulants, occult cancer, superficial vein thrombosis

Żylne powikłania zakrzepowe - zakrzepica żył głębokich (DVT – *deep vein thrombosis*) i zatorowość płucna (PE – *pulmonary embolism*), zakrzepica żył trzewnych, żył kończyn górnych i innych, wspólnie określane jako żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE- *venous thromboembolism*) występuje u 4 -20% chorych na nowotwory złośliwe i jest drugą co do częstości przyczyną zgonu w tej grupie chorych (po samym nowotworze), znacznie pogarszając rokowanie (1-3). W analizie obejmującej ponad 66 000 hospitalizowanych pacjentów z nowotworami  roczna zachorowalność na VTE wynosiła 12,3/1000, podczas gdy w populacji ogólnej nie przekracza 2/1000. Największe zagrożenie zakrzepowe wiąże się z rakiem trzustki (17-57%), guzami mózgu (20-30%), rakiem jelita grubego (5-12%) i rakiem żołądka (10-15%) (4). Przeprowadzone niedawno w Wielkiej Brytanii badanie populacyjne wykazało, że w okresie obserwacji VTE wystąpiła u 6353/577 tyś. osób z grupy kontrolnej oraz u 3352/83 tyś. pacjentów z chorobą nowotworową, co stanowi 13,9 zachorowań/1000 pacjento-lat (95% CI 13,4 -14,4) i przekłada się na 4,7. krotne zwiększenie ryzyka względnego w porównaniu z populacją ogólną. Największe zagrożenie zakrzepowe wiązało się w tym badaniu także z rakiem trzustki – 98 (95% CI 80-119), najmniejsze z rakiem tarczycy – 3,1 (95%CI 1,5-6,5). Zależało ono również od wieku pacjentów- dla pacjentów w wieku >80 lat wynosiło 16,9, a dla pacjentów <30.letnich – 4,9, zależało także od czasu, który upłynął od ustalenia rozpoznania nowotworu- wahało się od 75,0 w pierwszych 3 miesiącach do 8,4 w okresie >1 rok (5).

VTE może też poprzedzać rozpoznanie nowotworu. Chorobę nowotworową wykryto u 39% spośród 5 451 chorych na ultrasonograficznie potwierdzoną zakrzepicę żył głębokich kończyn dolnych, przy czym najczęściej występującymi nowotworami w tej grupie był rak płuc (18,5%), jelita grubego (11,8%) i rak piersi (9,0%) (6). Zagrożenie zwiększa się w postaci uogólnionej nowotworów. W przebiegu chemioterapii zagrożenie zakrzepowe wzrasta 6-krotnie w porównaniu z chorymi bez nowotworu (7). Konieczność wdrożenia przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego stwarza u tych chorych 12% ryzyko powikłań krwotocznych a odsetek nawrotów zakrzepicy sięga 21% /rok pomimo leczenia (8), często też dochodzi do opóźnienia lub przerwania chemioterapii oraz zwiększenia kosztów leczenia, a także do pogorszenia jakości życia pacjentów. Wykazano, że rozpoznanie nowotworu w tym samym czasie co epizodu VTE lub w ciągu roku od niego, wiąże się z trzykrotnym wzrostem rocznej śmiertelności. Tylko 12% chorych, u których wystąpiła VTE przeżywa >1 rok, (36% pozostałych chorych) (9).

W ostatnich latach okazało się, że w chorobie nowotworowej stosunkowo często dochodzi do VTE, przebiegającej skąpoobjawowo w obrazie klinicznym, wykrywanej przypadkowo podczas wykonywania badań obrazowych, mających na celu określenie stopnia zaawansowania nowotworu albo ocenę skutków terapii przeciwnowotworowej. Ten typ zakrzepicy określa się jako „incydentalną” (10). Nie jest adekwatnym dawniej używane określenie „bezobjawowa VTE”, gdyż u 75% pacjentów z chorobą nowotworową przypadkowo wykryta PE powodowała objawy kliniczne, najczęściej zmęczenie i duszność, znacznie większe niż w odpowiednio dobranej grupie kontrolnej (11). Wykazano, że u chorych na raka trzustki incydentalna VTE stanowiła 21,4% przypadków DVT, 33,3% PE i 100% zakrzepicy żył trzewnych (12). Incydentalną VTE wykrywa się u 4-8% hospitalizowanych pacjentów z nowotworami i w 1,5 – 3,4% badań obrazowych pacjentów ambulatoryjnych, poddawanych diagnostyce z powodu choroby nowotworowej (13). Skutki zachorowania na incydentalną i objawową VTE u chorych na nowotwory są podobne, obie postaci zakrzepicy są niezależnymi czynnikami ryzyka nawrotów VTE i skrócenia czasu życia pacjentów (14).

Czynniki ryzyka VTE w chorobie nowotworowej

Problemem niezwykle ważnym w praktyce klinicznej jest wybór pacjentów z chorobą nowotworową, u których istnieje zwiększone zagrożenie zakrzepowe i byłaby wskazana odpowiednia profilaktyka przeciwzakrzepowa. W tym celu wprowadzono skale ocen ryzyka zakrzepowego i poszukuje się biomarkerów zagrożenia zakrzepicą. Uznane czynniki zagrożenia zakrzepowego to przebyta VTE, unieruchomienie, leczenie hormonalne (tamoksyfen, toramifen), stosowanie inhibitorów angiogenezy – talidomidu, lenalidomidu, lub bewacyzumabu. Leczenie tamoksyfenem zwiększa w raku piersi zagrożenie zakrzepowe 2 – 5. krotnie, przy czym poważne powikłania tego rodzaju występują u około 1% leczonych. Ryzyko zakrzepicy żylnej okazało się szczególnie duże u kobiet po menopauzie, u których stosowano chemioterapię skojarzoną z tamoksyfenem. Zagrożenie zakrzepowe jest natomiast o połowę mniejsze, jeśli zamiast tamoksyfenu stosuje się inhibitor aromatazy – anastrozol, letrozol lub egzemestan (15). VTE wystąpiła u 7,3% kobiet z rakiem piersi leczonych bewacyzumabem, niezależnie od dawki (2,5 mg/kg/tydzień lub 5 mg/kg/tydzień) (16). Czynnikiem ryzyka zakrzepicy żylnej u chorych na nowotwory jest stosowanie stymulatorów erytropoezy. Metaanaliza 35 badań obejmujących 6 769 chorych wykazała, że u leczonych erytropoetyną lub darbepoetyną ryzyko wystąpienia VTE zwiększyło się o 67% (17). Zwiększoną częstość zakrzepicy żylnej niedawno stwierdzono także u leczonych cisplatyną (18). Do wystąpienia DVT kończyn górnych i związanych z nią powikłań – PE i sepsy u chorych na nowotwory predysponuje obecność centralnego cewnika. Ryzyko objawowej zakrzepicy jest jednak stosunkowo niewielkie – dotyczy 2 – 4% chorych (19).

Dla chorych poddawanych chemioterapii Khorana i wsp. (20) opracowali skalę oceny ryzyka VTE w chorobie nowotworowej (Tab.1).

Tab.1

Przydatność skali Khorany sprawdzono w badaniu prospektywnym w grupie 819 leczonych pacjentów z chorobą nowotworową, z czasem obserwacji 6 miesięcy. VTE wystąpiła u w 9,4% pacjentów z dużym ryzykiem zakrzepowym (≥3 punkty), u 3,8% w grupie średniego ryzyka (1-2 punkty) i u 1,5 % pacjentów z grupy małego ryzyka (0 punktów). (21). W następnych latach w sumie skala Khorany została zwalidowana u 10 694 pacjentów z nowotworami złośliwymi, m.in. wśród uczestników badania SAVE-ONCO i PROTECHT (22, 23). Skalę wzbogacono o dodatkowe biomarkery zagrożenia nowotworowego, do których należą: stężenie dimeru D (>1,44 mg/mL) i stężenie rozpuszczalnej P-selektyny (>53,1 ng/mL). W prospektywnym badaniu grupy pacjentów z nowo rozpoznanym nowotworem po 6 miesiącach obserwacji na VTE zachorowało 35% pacjentów z dużym ryzykiem zakrzepowym (>5 punktów), 10,3 % z umiarkowanym ryzykiem (3 punkty) i 1% pacjentów z małym ryzykiem (0 punktów) (21).

Zwiększone stężenie dimeru D (>0,3 mg/L) stwierdzono u 20% (95%CI 12%-31%) pacjentów operowanych z powodu raka jelita grubego, u których w ciągu rocznej obserwacji po zabiegu wystąpiła VTE, a tylko u 5% (95%CI 12%-31%) pozostałych pacjentów z tej grupy (HR=6,53; 95CI 1,58-27,0) (24). W rejestrze CATS (Vienna Cancer and Thrombosis Study) stężenie dimeru D >75 percentyli (>1,44 µg/ml) było związane ze zwiększonym zagrożeniem zakrzepowym (HR 2,2; 95%CI 1,3-3,6; p=0,003) (25). Podkreślić jednak należy dużą częstość zwiększonego stężenia dimeru D w nowotworach i brak ustalonego punktu odcięcia dla zagrożenia zakrzepowego.

Zwiększoną zawartość czynnika tkankowego (TF- *tissue factor*), fizjologicznego inicjatora kaskady krzepnięcia in vivo, wykrywano w wielu nowotworach. Do krążenia TF uwalnia się w ujemnie naładowanych mikrocząstkach, które są fragmentami błon różnych komórek. Zawartość TF oznacza się immunoelektroforetycznie, immunohistochemicznie, jako prokoagulacyjną aktywność mikrocząstek lub metodą immunocytometrii przepływowej. Wykazano, że zwiększone stężenie TF u chorych na raka trzustki koreluje z czasem przeżycia – średnie przeżycie zbadane u 117 pacjentów, wynosiło 98,5 dnia przy wysokim stężeniu TF, a 231 dni przy niskim stężeniu (p<0,0001). Stwierdzono także korelację pomiędzy stężeniem TF i dimeru D oraz liczbą leukocytów (26). W opublikowanym niedawno badaniu obejmującym dużą grupę chorych na różne rodzaje nowotworów (trzustki, mózgu, jelita grubego i żołądka) nie wykazano natomiast zależności pomiędzy aktywnością TF zawartego w mikrocząstkach a zachorowalnością na VTE. Zwiększona aktywność TF w raku trzustki pozwalała natomiast przewidzieć agresywny przebieg tego nowotworu (27). Jak dotąd żadna z metod oznaczania TF nie jest wystandaryzowana, podobnie jak innych potencjalnych biomarkerów zagrożenia zakrzepowego w nowotworach - rozpuszczalnej P-selektyny lub fragmentu protrombiny F1+2. Konieczne są dalsze badania i ewentualne opracowanie przydatnych w klinice metod ich oznaczania.

Profilaktyka VTE u chorych na nowotwory złośliwe leczonych w warunkach szpitalnych

Chorzy na nowotwory stanowili niewielką tylko część uczestników (5-15%) badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo profilaktyki przeciwzakrzepowej za pomocą heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH – *low-molecular-weight heparin*) (enoksaparyna 40 mg, dalteparyna 5 000 j.m. /dobę s.c. albo fonadaparynuks 2,5 mg/dobę s.c.) u hospitalizowanych chorych w oddziałach niezabiegowych, a zagrożenie powikłaniami krwotocznymi jest u nich większe. Do badań z zastosowaniem rywaroksabanu, dabigatranu lub apiksabanu włączano również chorych na nowotwory złośliwe, ale ich odsetek wahał się tylko w granicach 4,7 – 6,8% całej badanej populacji. Dlatego też dokładniejsza ocena relacji pomiędzy skutecznością a bezpieczeństwem profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych na nowotwory leczonymi zachowawczo w warunkach szpitalnych wymaga dalszych badań. Z aktualnych wytycznych ACCP i ASCO wynika, że u chorych tych należy stosować profilaktykę przeciwzakrzepową metodami farmakologicznymi i/lub mechanicznymi, jak u chorych internistycznych o dużym ryzyku zakrzepowym (28, 29). Pacjenci nieobciążeni dużym ryzykiem poważnych powikłań krwotocznych powinni otrzymywać w profilaktyce przeciwzakrzepowej jeden z następujących leków, podawany podskórnie:

* dalteparyna 5000 j.m. co 24h
* enoksaparyna 40 mg co 24h
* nadroparyna 3 800 j.m. co 24h
* heparyna niefrakcjonowana 5000 j.m. co 8 h
* fondaparynuks 2,5 mg co 24 h

Wskazane jednoczesne stosowanie profilaktyki mechanicznej za pomocą pończoch o stopniowanym ucisku, lub urządzenia do przerywanego ucisku pneumatycznego kończyn dolnych (IPC – *intermittent pneumatic compression*). Czynniki ryzyka powikłań krwotocznych, związanych ze stosowaniem leków przeciwkrzepliwych to: wiek >75 lat, przebyte krwawienie, niewydolność nerek,niewydolność wątroby, małopłytkowość, przebyty udar mózgu, cukrzyca, niedokrwistość, leczenie przeciwpłytkowe, zmniejszona sprawność fizyczna, niedawno przebyty zabieg operacyjny, częste upadki, nadużywanie alkoholu. Zwiększenie ryzyka krwawienia związanego z czynnikami ryzyka będzie zależało od: stopnia nasilenia czynnika ryzyka (np.umiejscowienie i liczba przerzutów nowotworowych, liczba płytek krwi), związku czasowego (np. czas od zabiegu operacyjnego lub przebytegokrwawienia) i skuteczności leczenia poprzedniej przyczyny krwawienia (np. z górnego odcinka przewodu pokarmowego).U pacjentów obciążonych dużym ryzykiem krwawienia zaleca się profilaktykę metodami mechanicznymi przynajmniej początkowo, aż ryzyko krwawienia się zmniejszy. Profilaktykę farmakologiczną należy stosować przez 7–14 dni, a u chorych z utrzymującymi się czynnikami ryzyka zakrzepowego powinno się ją przedłużyć, a także zalecić noszenie prawidłowo dobranych pończoch uciskowych. Wg niedawno opublikowanych zaleceń międzynarodowej grupy ekspertów pierwotna profilaktyka przeciwzakrzepowa za pomocą LMWH, heparyny niefrakcjonowanej lub fondaparynuksu jest też wskazana u niektórych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną leczonych L-asparaginazą (dzieci i dorosłych), w zależności od liczby płytek krwi, aktywności antytrombiny, stężenia fibrynogenu i czynności nerek (30).

U pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej z powodu nowotworu, nieobciążonych dużym ryzykiem poważnych powikłań krwotocznych powinno się stosować wg zaleceń ACCP przedłużoną do 4 tygodni profilaktykę farmakologiczną za pomocą LMWH. Pacjenci obciążeni dużym ryzykiem poważnych powikłań krwotocznych lub u których przewiduje się, że skutki krwawienia mogą być szczególnie groźne, wymagają profilaktyki mechanicznej, najlepiej IPC, aż do zmniejszenia ryzyka krwawienia i rozpoczęcia profilaktyki farmakologicznej (28). Wg zaleceń międzynarodowej grupy ekspertów profilaktyka u chorych z nowotworami powinna się rozpoczynać 12 lub 2 godz. przed zabiegiem, trwać minimum 7 – 10 dni, a u chorych z dużym ryzykiem zakrzepowym i małym ryzykiem krwotocznym po zabiegach wymagających laparotomii ulegać przedłużeniu do 4 tygodni. Profilaktyka przeciwzakrzepowa jest również wskazana w związku z zabiegami przeprowadzanymi metoda laparoskopową (30). U pacjentów z liczbą płytek krwi >80 000/µl można stosować profilaktykę farmakologiczną VTE bez ograniczeń. Jeśli jednak liczba płytek <80 000/µl decyzja w tej sprawie wymaga indywidualnej oceny ryzyka zakrzepowego i ryzyka powikłań krwotocznych (30).

Profilaktyka VTE u chorych na nowotwory złośliwe leczonych w warunkach ambulatoryjnych

Leczenie nowotworów złośliwych coraz częściej odbywa się obecnie w warunkach ambulatoryjnych. W związku z tym coraz większy odsetek żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych dotyczy tych właśnie pacjentów. W 2011 r. w USA wśród 17 000 zachorowań na VTE związanych z chorobą nowotworową było 78,3% pacjentów ambulatoryjnych, a tylko 21,7% leczonych szpitalnie (10). Niedawno opublikowano zestawienie zbiorcze 9 prób klinicznych obejmujących ponad 3 500 pacjentów poddawanych chemioterapii w warunkach ambulatoryjnych (31). Wykazano, że stosowanie LMWH w dawce profilaktycznej przyczynia się do obniżenia częstości objawowej VTE (RR 0,62; 95%CI 0,41-0,93), zwiększa jednak, nieznamiennie w porównaniu z grupą kontrolną, częstość poważnych powikłań krwotocznych. Nie stwierdzono różnic w częstości zatorowości płucnej, bezobjawowej VTE, „małych” krwawień i 1.rocznej śmiertelności. Stosowanie doustnych antykoagulantów z grupy antagonistów witaminy K nie zmniejszyło częstości VTE, wiązało się natomiast z ciężkimi powikłaniami krwotocznymi. Zdaniem autorów konieczne są dalsze badania oceniające relację skuteczność-bezpieczeństwo LMWH w tej grupie chorych. Agnelli i wsp. z grupą SAVE-ONCO zastosowali semuloparynę (pół-syntetyczna ultra-LMWH o m.cz. 2,000-3,000 Da) w dawce 20 mg 1 x/d s.c. u ponad 1600 pacjentów z guzami litymi poddawanych chemioterapii. Podczas leczenia trwającego średnio 3,5 mies. w grupie semuloparyny wystąpiło mniej incydentów VTE w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio (1,2% vs. 3,4%; HR, 0,36; p<0,001). Częstość ciężkich powikłań krwotocznych w obu grupach była porównywalna (1,2% vs 1,1%) (32). Semuloparyna nie otrzymała jednak akceptacji FDA i została wycofana z runku przez producenta. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi ACCP i ASCO chorzy na nowotwory złośliwe leczeni ambulatoryjnie bez dodatkowych czynników ryzyka nie wymagają rutynowej profilaktyki przeciwzakrzepowej (28, 29). Uznane czynniki zagrożenia zakrzepowego to: przebyta VTE, unieruchomienie, leczenie hormonalne (tamoksyfen, toramifen), stosowanie inhibitorów angiogenezy – talidomidu, lenalidomidu, lub bewacyzumabu. W myśl wytycznych ACCP 2012 u leczonych ambulatoryjnie chorych z guzem litym i dodatkowymi czynnikami ryzyka VTE i obciążonych małym ryzykiem krwawienia powinno się stosować LMWH w dawce profilaktycznej lub heparynę niefrakcjonowana w małej dawce. Autorzy wytycznych zwracają jednak uwagę na konieczność przeprowadzenia dalszych randomizowanych badań klinicznych w tej grupie chorych (28, 29). Z opublikowanych w 2013 r. zaleceń grupy ekspertów wynika, że stosowanie profilaktycznych dawek LMWH może być wskazane u pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu raka trzustki lub raka płuc, u których ryzyko powikłań krwotocznych jest małe. Dotychczas przeprowadzone badania wykazały, że profilaktyka małymi dawkami LMWH nie jest skuteczna w raku piersi z przerzutami, a w nowotworach mózgu zwiększa ryzyko krwawień wewnątrzczaszkowych. Profilaktyka VTE jest natomiast zalecana u pacjentów leczonych inhibitorami angiogenezy w skojarzeniu z kortykosteroidami albo chemioterapeutykami (30).

Profilaktyka VTE u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym:

≤1 czynnik ryzyka zakrzepowego: aspiryna w dawce 81- 325 mg/d

≥2 czynniki ryzyka zakrzepowego oraz leczeni talidomidem lub lenalidomidem w skojarzeniu z deksmetazonem (≥400 mg/miesiąc), doksorubicyną, lub otrzymujący polichemioterapię: LMWH w dawce profilaktycznej albo doustny antykoagulant z grupy antagonistów witaminy K (warfaryna, acenokumarol) z docelowym INR 2-3.

Obecność cewnika w żyłach centralnych nie jest wskazaniem do stosowania rutynowo profilaktyki przeciwzakrzepowej (28, 33). Wykazano natomiast, że odsetek powikłań zakrzepowych zależy od lokalizacji cewnika. Najmniej powikłań zakrzepowych stwierdzono, jeśli cewnik był założony do prawej żyły szyjnej, a jego odcinek dystalny znajdował się na granicy pomiędzy żyłą główną górną a prawym przedsionkiem (33).

Leczenie VTE u chorych na nowotwory złośliwe

Metody początkowego leczenia farmakologicznego DVT kończyn dolnych i górnych, a także większości przypadków PE niewysokiego ryzyka są podobne, zarówno u pacjentów z chorobą nowotworową jak w pozostałej populacji. U chorych z incydentalną DVT kończyn dolnych lub PE, zaleca się takie samo leczenie jak u podobnych chorych z pełnoobjawową chorobą. Lekami z wyboru w początkowym leczeniu VTE u chorych na nowotwory złośliwe są LMWH i fondaparynuks. Dawki leków przeciwkrzepliwych stosowane w leczeniu VTE zestawiono w tab. 3.

Tab. 2

Heparyna niefrakcjonowana w dawce dostosowanej do masy ciała znajduje zastosowanie u chorych z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), jest też preferowana w niektórych sytuacjach klinicznych (np. zagrożenie powikłaniami krwotocznymi, rozważanie leczenia trombolitycznego) z uwagi na jej krótki czas działania i możliwość łatwego zniesienia działania przeciwkrzepliwego

Chorzy na VTE w dobrym stanie ogólnym i mało nasilonych objawach klinicznych,  także pacjenci z PE bez dysfunkcji oraz bez obecności markerów uszkodzenia prawej komory są chorymi o niskim ryzyku. Pacjenci tacy dobrze oddziałują na leczenie przeciwkrzepliwe, mogą dość szybko zostać wypisani ze szpitala albo można ich leczyć przeciwkrzepliwie w warunkach ambulatoryjnych z zaleceniem dalszego stosowania LMWH. Minimalne warunki to: stabilny stan kliniczny chorego i prawidłowe podstawowe parametry życiowe, małe ryzyko krwawienia, stężenie kreatyniny w surowicy <150 μmol/l lub klirens kreatyniny >60 ml/min, zapewniony system podawania leków przeciwkrzepliwych i fachowa obserwacja przez dobrze wyszkoloną pielęgniarkę lub lekarza pod kątem powikłań krwotocznych i skuteczności leczenia przeciwkrzepliwego oraz nawrotu VTE. Obecność balotującej skrzepliny w żyle biodrowej jest przeciwwskazaniem do leczenia w warunkach ambulatoryjnych przez pierwsze 2–3 dni, ale nie wymaga unieruchomienia w łóżku.

U pacjenta z PE wysokiego ryzyka i u wybranych chorych z rozległą proksymalną zakrzepicą żył głębokich należy niezwłocznie zastosować leczenie trombolityczne albo embolektomię, o ile nie ma bezwzględnych przeciwwskazań związanych z ryzykiem powikłań krwotocznych.

Wybrani chorzy z PE niewysokiego ryzyka (bez wstrząsu lub hipotensji), u których ryzyko krwawienia jest małe, kwalifikują się do leczenia trombolitycznego zależnie od obrazu klinicznego, zwłaszcza, jeśli pomimo kilkugodzinnego leczenia heparyną stan chorego się nie poprawia.

U chorych z PE otrzymujących leczenie trombolityczne postępowaniem z wyboru jest podawanie leku przez żyłę obwodową, a nie przez cewnik umieszczony w tętnicy płucnej. Poleca się stosowanie schematów z szybkim (np. 2 h) raczej niż z długotrwałym (np. 24 h) wlewem leku. W leczeniu trombolitycznym ustalono wytyczne stosowania alteplazy, streptokinazy i urokinazy (w Polsce niedostępna). Istnieją dane sugerujące również skuteczność w leczeniu PE tenekteplazy (TNK-t-PA), desmoteplazy (b-PA) i reteplazy (r-PA). Schematy podawania leków trombolitycznych stosowanych w Polsce zestawiono w tab. 4.

Tab. 3

U wybranych chorych z PE i niestabilnością hemodynamiczną, u których nie można zastosować leczenia trombolitycznego z powodu dużego ryzyka krwawienia lub ciężkości stanu klinicznego niepozwalającego czekać na efekt ogólnoustrojowego leczenia trombolitycznego, zastosowanie znajduje mechaniczna fragmentacja lub usunięcie zakrzepu przez cewnik, albo chirurgiczna embolektomia płucna, jeżeli są zapewnione odpowiednie warunki techniczne i doświadczony zespół leczący. Embolektomię płucną można też rozważyć u chorych z PE i ruchomą skrzepliną w jamach prawego serca.

U chorych z PE i świeżą zakrzepicą żył głębokich w odcinku proksymalnym, u których stosowanie heparyny albo fondaparynuksu w dawce leczniczej jest niemożliwe lub przeciwwskazane, lub jeśli wystąpi kolejny epizod zakrzepowo-zatorowy pomimo prawidłowej antykoagulacji, a także u pacjentów z zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym – należy rozważyć umieszczenie filtru w żyle głównej dolnej.

Choroba nowotworowa zwiększa ryzyko nawrotu VTE. Częstość nawrotów VTE u chorych na nowotwory otrzymujących we wtórnej profilaktyce doustne antykoagulanty z grupy antywitamin K wynosi 27,1/100 osobo-lat i jest znamiennie większa, niż u pacjentów bez choroby nowotworowej - 9,0/100 osobo-lat. Częstość poważnych powikłań krwotocznych jest też większa w tej grupie chorych – odpowiednio 12,4% i 4,9% (34, 35).

Dla oceny ryzyka nawrotu VTE u pacjentów z chorobą nowotworową wprowadzono niedawno następującą skalę punktową (Tab. 4):

Tab. 4

Retrospektywne badanie kohortowe objęło 353 pacjentów, którzy przebyli VTE w okresie od 2006-2011r. W badanej grupie 83% pacjentów otrzymywało LMWH, pozostali-warfarynę. Do nawrotu VTE w ciągu pierwszych 6 miesięcy od ostrego incydentu zakrzepowego doszło u 12,4% chorych, przy czym nie było istotnej różnicy zależnej od rodzaju stosowanego leku przeciwkrzepliwego (36). Walidacja proponowanej skali ryzyka nawrotu wypadła korzystnie – nawrót VTE wystąpił u 5,8% pacjentów z grupy małego ryzyka i u 21,4% osób zakwalifikowanych do grupy dużego ryzyka nawrotu.

Ze względu na dużą częstość nawrotów VTE u chorych na nowotwory złośliwe powszechnie przyjętym standardem leczenia jest leczenie przewlekłe trwające minimum 6 miesięcy. Stosowanie antagonistów witaminy K jest mało skuteczne w tej grupie chorych i stwarza dodatkowe trudności ze względu na konieczność wykonywania inwazyjnych zabiegów lub małopłytkowość po chemioterapii, które wymagają modyfikacji leczenia. Zaburzenia w zakresie przewodu pokarmowego i łaknienia oraz interakcje z innymi lekami powodują, że nie jest łatwo utrzymać INR w granicach terapeutycznych. Laboratoryjne monitorowanie leczenia doustnym antykoagulantem może być ponadto trudne dla chorych po licznych kursach chemioterapii. Dlatego lekami z wyboru w przewlekłym leczeniu VTE u chorych na nowotwory złośliwe są LMWH. Badanie CLOT wykazało 52% obniżenie ryzyka nawrotu objawowej VTE (z 15% do 7,9%) u 676 chorych na nowotwory złośliwe (p=0,002) leczonych dalteparyną przez 6 miesięcy (35). W badaniu tym pacjenci otrzymywali pełną terapeutyczną dawkę dalteparyny tzn. 200 j.m./kg/d przez pierwszy miesiąc, a następnie 75 – 80% dawki terapeutycznej przez następne 5 miesięcy. Nie było różnic w częstości powikłań krwotocznych i śmiertelności. W celu zapobiegnięcia 1 nawrotowi VTE należało leczyć dalteparyną 14 chorych. W badaniu Main-LITE chorzy na nowotwory otrzymywali terapeutyczne dawki innej LMWH – tinzaparyny przez 3 miesiące. W momencie zakończenia podawania leku nie było różnic w ilości nawrotów VTE, mniejsza była natomiast w grupie leczonych tinzaparyną częstość nawrotów oceniana po 12 miesiącach (37). Badanie CATHANOX nie wykazało różnic w częstości nawrotów VTE pomiędzy chorymi na nowotwory leczonymi enoksaparyną w dawce 1,5 mg/kg/d a warfaryną. W grupie enoksaparyny było jednak znamiennie mniej klinicznie istotnych powikłań krwotocznych (odpowiednio 10,5% vs 21,1% p= 0.09) (38). W innym badaniu udowodniono, że długotrwałe leczenie ambulatoryjne enoksaparyną w dawce 1,0 mg/kg/d lub 1,5 mg/kg/d jest skuteczne i bezpieczne (39). Z doniesień tych wynika, że chorzy na nowotwory odnoszą korzyść ze stosowania we wtórnej profilaktyce początkowo LMWH s.c*.* przez 3–6 miesięcy (np. dalteparyna s.c*.* 200 j.m./kg co 24h przez miesiąc, następnie 150 j.m./kg co 24 h; enoksaparyna s.c*.* 1,5 mg/kg co 24 h przez 3 – 6 miesięcy). W dalszym okresie można włączyć lek z grupy antagonistów witaminy K z docelowym INR 2,0 – 3,0 przewlekle lub do wyleczenia nowotworu. U pacjentów z liczbą płytek krwi >50 000/µl w leczeniu VTE można stosować LMWH w pełnych dawkach. Jeśli jednak liczba płytek <50 000/µl decyzja terapeutyczna wymaga indywidualnej oceny ryzyka zakrzepowego i ryzyka powikłań krwotocznych (30). Opisy kazuistyczne wskazują na możliwość zmniejszenia w tej sytuacji dawki heparyn o 50%. Jeśli liczba płytek <25 000/µl, a ryzyko zakrzepowe jest duże, próbuje się kontynuować heparynoterapię w pełnych dawkach z jednoczesnym toczeniem koncentratu płytek krwi w celu utrzymania ich liczby >50 000/µl.

W leczeniu nawrotu zakrzepicy żył głębokich proponuje się zwiększenie dawki LMWH o 20-25%, a przypadku nawrotu zatorowości płucnej można rozważyć ponadto wszczepienie filtru do żyły głównej dolnej (30).

Nowe leki przeciwkrzepliwe: rywaroksaban i apiksaban – bezpośrednie inhibitory czynnika Xa lub eteksylan dabigatranu – bezpośredni inhibitor trombiny, mogą być podawane doustnie, nie wymagają kontroli laboratoryjnej, nie zależą od rodzaju stosowanej diety i wykazują mniej interakcji z innymi lekami. Ich stosowanie byłoby znacznie łatwiejsze u chorych na nowotwory złośliwe. Leki te nie były jednak dotąd przebadane w tej grupie chorych. Do randomizowanych badań klinicznych leczenia VTE nowymi lekami, które objęły 19 060 pacjentów, włączono tylko 973 (5,1%) chorych na nowotwory złośliwe. Nawrót VTE stwierdzono u 4,1% (95% CI 2,6 – 6,0) chorych na nowotwory i u 6,1% (95% CI 4,1 – 8,5) pozostałych pacjentów. Podobny był również odsetek klinicznie istotnych powikłań krwotocznych – odpowiednio 15% i 16% (40 - 43). W grupie kontrolnej stosowano warfarynę, co jest niezgodne z wynikami badań, które wykazały znamiennie mniejszy odsetek nawrotów VTE u pacjentów z chorobą nowotworową leczonych przez pierwszych 6 miesięcy LMWH, w porównaniu z leczonymi warfaryną. Zdaniem Shorta i Connorsa (44) nowe doustne leki przeciwkrzepliwe można stosować u stosunkowo nielicznych wybranych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy:

- nie mieli krwawień w ciągu poprzedzających 2 mies.

- nie stwierdza się u nich guza wewnątrzczaszkowego albo guza w innej lokalizacji, zagrażającego krwawieniem

- nie mają wykładników uszkodzenia wątroby np. marskości wątroby Child-Pugh B lub C

- GFR >30 ml/min. (minimalna wartość dla zastosowania dabigatranu), GFR >15 ml/min. (minimalna wartość dla zastosowania apiksabanu lub rywaroksabanu); nie jest planowane stosowanie leków nefrotoksycznych

- liczba płytek krwi > 50 000/μl

- APTT, czas protrombinowy i stężenie fibrynogenu są w normie

- nie zagraża małopłytkowość polekowa

- nie pobierają leków silnie wpływających na CYP3A4 i P-glikoproteinę.

Ocena przydatności nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych w leczeniu VTE u chorych na nowotwory złośliwe wymaga jednak przeprowadzenia odpowiednio zaplanowanych badań klinicznych m.in. porównania ich skuteczności i bezpieczeństwa z wynikami stosowania LMWH.

Zakrzepica żył powierzchownych

Zachorowalność na zakrzepicę żył powierzchownych u chorych na nowotwory złośliwe nie została zbadana. Nie ustalono też, czy stanowi ona znacznik ukrytej choroby nowotworowej.

Pradoni i wsp. (45) na podstawie 26.miesiecznej obserwacji 737 pacjentów z zakrzepicą żył powierzchownych nie stwierdził częstszego wystąpienia u nich choroby nowotworowej w porównaniu z 1438 osobami z grupy kontrolnej. Odmienny wniosek wyniknął z analizy zachorowalności na nowotwory w grupie 7663 pacjentów z zakrzepicą żył powierzchownych, w której ryzyko w ciągu 1.ego roku obserwacji okazało się 2,5.krotnie większe (95% CI 2,1-2,9), niż w pozostałej populacji (46). Przyczyną tej rozbieżności może być brak wykluczenia współistniejącej DVT w tej grupie pacjentów, gdyż w przeciwieństwie do badania opisanego przez Pradoniego i wsp., nie wykonywano u nich CUS.

Czy należy poszukiwać nowotworu u chorego z samoistną VTE?

Na podstawie analizy populacji ~60 000 pacjentów z DVT/PE zdiagnozowanych w Wielkiej Brytanii w latach 1981-2000 **w**ykazano, że ryzyko wykrycia nowotworu w okresie 1 – 6 mies. od zachorowania jest zwiększone 4,2. krotnie (95% CI 3,9 – 4,5), a u ~10% pacjentów z VTE ujawnia się choroba nowotworowa w ciągu 2 lat. Najczęściej diagnozowano raka jajnika oraz chłoniaki. Ryzyko było 2.krotnie większe u pacjentów w wieku <60 lat, w porównaniu z podgrupą osób starszych. Po 2 latach od zachorowania ryzyko wykrycia choroby nowotworowej jest takie samo jak w ogólnej populacji. (47). Wg metaanalizy 34 badań klinicznych w ciągu miesiąca od zachorowania na pierwszy epizod VTE/PE rozpoznanie choroby nowotworowej ustalono u 4,1% (95%CI 3,6% – 4,6%) pacjentów, a w ciągu roku – u 6,3% (95%CI 5,6% – 6,9%) (48). Ryzyko wykrycia nowotworu było większe w samoistnej VTE -10,0% (95%CI 8,6% – 11,3%), w porównaniu z zakrzepicą związaną z przejściowym czynnikiem ryzyka - 2,6% (95%CI 1,6% – 3,6%). Przeprowadzono prospektywną obserwację 630 pacjentów z samoistną VTE, których diagnozowano w kierunku choroby nowotworowej. Na chorobę tę zachorowało 7/288 osób (2,4%) przebadanych w podstawowym zakresie (wywiad, badanie przedmiotowe, podstawowe badania laboratoryjne, radiogram klatki piersiowej) oraz 12/342 (3,5%) chorych poddanych dodatkowo tomografii komputerowej brzucha, klatki piersiowej i mammografii. Ze względu na brak różnic w czasie przeżycia chorych, autorzy zalecają ograniczenie u chorych po przebyciu VTE diagnostyki przeprowadzanej z podejrzeniem choroby nowotworowej do zakresu podstawowego (49). Do podobnego wniosku doszli Piccioli i wsp., którzy nie stwierdzili istotnej różnicy w śmiertelności po 2 latach pomiędzy grupą pacjentów poddanych podstawowej diagnostyce, a grupą intensywnie diagnozowaną (50). Problem ten wymaga dalszych badań.

Piśmiennictwo

1. Sørensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. N Engl J Med. 2000; 343: 1846-1850.
2. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. J Thromb Haemost. 2007; 5: 632-634.
3. Khorana AA. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. Thromb Res. 2010; 125: 490-493.
4. Thaler J, Ay C, Mackman N, et al. Microparticle-associated tissue factor activity, venous thromboembolism and mortality in pancreatic, gastric, colorectal and brain cancer. J Thromb Haemost. 2012; 10: 1363-1370.
5. Walker AJ, Card TR, West J, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases. Eur J Cancer 2013; 49: 1404-1413.
6. Blom JW, Vanderschoot JPM, 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: 529-35.
7. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. Thromb Res. 2006; 118: 555-568.
8. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood 2002;100: 3484-3488.
9. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. Arch Intern Med. 2006; 166:458-464.
10. Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. Hematology Am Soc Hematol Edu Program. 2012; 626-630.
11. O’Connell CL, Boswell WD, Duddalwar V, et al. Unsuspected pulmonary emboli in cancer patients: clinical correlates and relevance. J Clin Oncol. 2006; 24: 4928-4932.
12. Gosselin MV, Rubin GD, Leung AN, et al. Unsuspected pulmonary embolism: prospective detection on routine helical CT scans. Radiology 1998; 208: 209-215.
13. Storto ML, Di Credico A, Guido F, et al. Incidental detection of pulmonary emboli on routine MDCT of the chest. AJR Am J Roentgenol. 2005;184: 264-267.
14. O’Connell C, Razavi P, Ghalichi M, et al. Unsuspected pulmonary emboli adversely impact survival in patients with cancer undergoing routine staging multi-row detector computed tomography scanning. J Thromb Haemost. 2011; 9: 305-311.
15. The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in post-menopausal women with early breast cancer. N Engl J Med. 2005; 353: 2747-2757.
16. **Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis**. JAMA 2008; 300: 2277-2285.
17. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. J Natl Cancer Inst. 2006; 98: 708-714.
18. Seng S, Liu Z, Chiu SK, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with cisplatin: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol. 10.1200/JCO.2012.42.4358.
19. Van Rooden CJ, Tesselaar ME, Osanto S, et al. Deep vein thrombosis associated with central venous catheters: a review. J Thromb Haemost. 2005; 3: 2409-2419.
20. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood 2008; 111: 4902-4907.
21. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. Blood 2010; 116: 5377-5382.
22. George DJ, Agnelli G, Fisher W, et al. Venous thromboembolism (VTE) prevention with semuloparin in cancer patients initiating chemotherapy: benefit-risk assessment by VTE risk in SAVE-ONCO [abstr.]. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2011; 118: 206.
23. Verso M, Agnelli G, Barni S, et al. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. Intern Emerg Med. 2012; 7: 291-292.
24. Stender MT, Frokjaer JB, Larsen TB, et al. Preoperative plasma D-dimer is a predictor of postoperative deep venous thrombosis in colorectal cancer patients: a clinical, prospective cohort study with one-year follow-up. Dis Colon Rectum 2009; 52: 446-451.
25. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1+ 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. J Clin Oncol. 2009; 27: 4124-4129.
26. Khorana AA, Francis CW, Menzies KE et al. Plasma tissue factor may be predictive of venous thromboembolism in pancreatic cancer. J Thromb Haemost. 2008; 6: 1983-1895.
27. Thaler J, Ay C, Mackman N, et al. Microparticles-associated tissue factor activity and occurrence of venous thromboembolism in brain, gastrointestinal and pancreatic cancer. J Thromb Haemost. 2012; 10: 1363-1370.
28. Kahn SR, Lim W, Dunn A i wsp. Prevention of VTE in nonsurgical patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:S195-226.
29. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2013.
30. Farge D, Debourdeaux B, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thromboembolism in patients with cancer. J Thromb Haemost. 2013; 11: 56-70.
31. Di Nisio M, Porreca E, Ferrante N, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. [Cochrane database of systematic reviews.](http://www.researchgate.net/journal/1469-493X_Cochrane_database_of_systematic_reviews_Online) 01/2012; 2:CD008500. DOI:10.1002/14651858. CD008500.pub2.
32. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. N Eng J Med. 2012; 366: 601-609.
33. Debourdeaux B, Farge D, Beckers M, et al. 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.
34. Hutten BA, Prins MH, Gent M, 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; 18: 3078-3083.
35. Prandoni P, Lensing AG, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood 2002; 100: 3484-3488.
36. Louzada ML. Predicting venous thromboembolism recurrence risk in patients with cancer. A validation study. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012; 120: 394.
37. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, 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.
38. 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 Int Med. 2002; 162: 1729-1735.
39. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, et al. 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 Applied Thromb Hemost. 2006; 12: 389-396.
40. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2009; 361: 2342-2352.
41. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al; EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med. 2012; 366: 1287-1297.
42. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. N Engl J Med. 2013; 368: 513–523.
43. Van der Hulle T, den Exter PL, Kooiman J, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with cancer-associated acute venous thromboembolism. J Thromb Haemost. 2014; 12: 1116-1120.
44. Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. The Oncologist 2014; 19: 82-93.
45. Prandoni P, Casiglia E, Tikhonoff V, et al. Calisto Investigators. The risk of subsequent cancer and arterial cardiovascular events in patients with superficial vein thrombosis in the legs. Blood 2011; 118: 4719-4722.
46. Sørensen HT, Sværke C, Farkas DK, et al. Superficial and deep venous thrombosis, pulmonary embolism and subsequent risk of cancer. Eur J Cancer 2012; 48: 586-593.
47. Murchison JT, WylieL, Stockton DL. Excess risk of cancer in patients with primary venous thromboembolism: a national, population-based cohort study.Br J Cancer 2004; 91:92-95.
48. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, et al. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? Ann Intern Med. 2008; 149: 323-333.
49. Van Doormaal FF, Terpstra W, Van Der Griend R, et al. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? J Thromb Haemost. 2011;9: 79-84.
50. Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, et al; SOMIT Investigators Group. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. J Thromb Haemost. 2004; 2: 884-889.

Tabela 1. Skala ryzyka powikłań zakrzepowych u pacjentów rozpoczynających

ambulatoryjną chemioterapię z powodu choroby nowotworowej - wg Khorana (19)

Tab.1. The venous thromboembolism Khorana risk score model for ambulatory cancer patients initiating chemotherapy (19)

|  |  |
| --- | --- |
| Charakterystyka pacjenta | Ilość punktów |
| L Lokalizacja nowotworu  Bardzo duże ryzyko (żołądek, trzustka)  Duże ryzyko (płuca, chłoniaki, narządy rodne,  pęcherz moczowy) | 2  1 |
| Li Liczba płytek krwi przed chemioterapią  ≥350 000/mm3 | 1 |
| Li Liczba leukocytów przed chemioterapią >11 000/mm2 | 1 |
| St Stężenie hemoglobiny przed chemioterapią <10 g/dl  i/l lub planowane stosowanie erytropoetyny | 1 |
| B BMI *(body mass index)* ≥35 kg/m2  ( | 1 |

Ocena:

0 punktów – ryzyko małe

1-2 punkty – ryzyko średnie

≥3 punkty – ryzyko duże

Tabela 2. Dawki heparyn drobnocząsteczkowych i fondaparynuksu stosowane w leczeniu początkowym zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej niewysokiego ryzyka

Tab. 2. Treatment of acute deep vein thrombosis and low-risk pulmonary embolism with low-molecular-weight heparin or fondaparinux

|  |  |
| --- | --- |
| Rodzaj leku | Dawki lecznicze |
| Dalteparyna | 100 j.m./kg co 12 h *s.c.*  200 j.m./kg co 24 h *s.c.*  (pojedyncza dawka maks. 18 000 j.m.) |
| Enoksaparyna | 1 mg/kg co 12 h *s.c.*  1,5 mg/kg co 24 h *s.c.*  (pojedyncza dawka maks. 180 mg) |
| Nadroparyna | 86 j.m./kg co 12 h *s.c.*  171 j.m./kg co 24 h *s.c.* |
| Heparyna niefrakcjonowana | Bolus 80 j.m./kg, nast. 18 j.m./kg/h *i.v*  (modyfikacja dawki w zależności od APTT: 1,5 – 2,5 wartości kontrolnej). |
| Fondaparynuks | Dawka zależna od masy ciała: <50 kg – 5,0 mg, 50–100 kg – 7,5 mg, >100 kg – 10 mg. *s.c.* co 24h |

Tabela 3. Dawkowanie leków fibrynolitycznych stosowanych w zatorowości płucnej wysokiego ryzyka i w wybranych przypadkach rozległej proksymalnej zakrzepicy żył głębokich

Tab.3. The fibrinolytic agents’ dosage in the treatment of high-risk pulmonary embolism or selective cases of proximal deep vein thrombosis

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Lek | Schemat przyspieszony  (leki podawane *i.v*.) | Schemat standardowy  (leki podawane *i.v*.) | Dalsze leczenie:  Heparyna niefrakcjonowana  (UFH)# podawana *i.v.* |
| Alteplaza  (r-tPA)### | 0,6 mg/kg./15 min.  (maks. 50 mg) | 100 mg/ 2 h | UFH bolus  80 j.m./kg, nast.18 j.m. j.m./kg/ h\*  pod kontrolą APTT##:  (1,5 – 2,5 wartości kontrolnej) |
| Streptokinaza | :  1,5 mln j.m. *i.v*. / 2 h | 250 000 j.m. *i.v.*/ 30 min, następnie 100 000 j.m./h / 12–24 h | UFH bolus 80 j.m./kg,  nast.18 j.m./kg/ h\*\*  pod kontrolą APTT:  (1,5 – 2,5 wartości kontrolnej) |

# UFH – unfractionated heparin

## APTT – activated partial thromboplastin time (czas częściowej tromboplastyny po aktywacji)

### recombinant tissue-type plasminogen activator (rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu)

\* Zdania ekspertów odnośnie do jednoczesnego podawania UFH i rtPA są podzielone – w niektórych krajach wymaga się wstrzymania podawania UFH podczas wlewu rtPA, natomiast w innych krajach oba leki podaje się równocześnie.

\*\* Podawanie UFH można rozpocząć przed rozpoczęciem leczenia streptokinazą lub urokinazą albo jednocześnie z nim; u chorych otrzymujących ciągły wlew UFH można go wstrzymać podczas wlewu leku trombolitycznego albo kontynuować wg dotychczasowego schematu.

Tabela 4. Skala oceny ryzyka nawrotu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwory złośliwe wg Louzada (34)

Tab. 4. The Louzada prognostic risk score for the prediction of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated thrombosis (34)

|  |  |
| --- | --- |
| Czynnik ryzyka | Ilość punktów |
| Pł Płeć żeńska | 1 |
| Ra Rak płuca | 1 |
| Ra Rak piersi | -1 |
| T TNM okres I  (( (tumour-node-metastasis classification) | -2 |
| Pr Przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa | 1 |

Ocena

≤ 0 - małe ryzyko nawrotu

≥1 – duże ryzyko nawrotu