

## *Preprečevanje in zdravljenje venskih tromboembolizmov pri bolnikih z rakom*

Polona Peternel

### **Venska tromboza in rak**

Oznaka venska tromboembolija (VTE) zajema vensko trombozo in pljučno embolijo. Za obe bolezni so značilni isti sprožilni dejavniki in patogeneza, pa tudi principi zdravljenja obeh bolezni se bistveno ne razlikujejo. Venska tromboza in pljučna embolija se pogosto pojavljata sočasno: 30 % bolnikov s pljučno embolijo ima asimptomatsko vensko trombozo in kar pri 40–50 % bolnikov z vensko trombozo odkrijemo asimptomatsko pljučno embolijo.

VTE pogosto zaplete potek bolezni pri bolnikih z malignomom. Med bolniki z vensko trombozo je 15 do 20 % bolnikov z rakom. Opozoriti je treba na znano dejstvo, da kar pri 10 % bolnikov z idiopatsko vensko trombozo v prvih dveh letih po nastopu venske tromboze odkrijemo malignom (1). Spričo staranja prebivalstva, ki je povezano z naraščajočo incidenco tako venske tromboze kakor tudi raka, pričakujemo, da bo število bolnikov z vensko trombozo in rakom še naraščalo.

Znani so številni sprožilni dejavniki za nastop VTE. Naštejmo le najpogostejše: starost, nepomičnost, poškodbe, operacije, številne internistične in nevrološke bolezni ter trombofilija (2). Pri rakavih bolnikih dodatno povečujejo tveganje za nastanek VTE še kemoterapija, hormonsko in imunosupresivno zdravljenje, vstavljeni centralni venski katetri ter številni posegi in operacije, ki so neredko zelo obsežne in dolgotrajne. VTE kaže na agresiven potek maligne bolezni, saj pomembno slabša bolnikovo prognozo. Enoletno preživetje rakavih bolnikov, ki utrpijo vensko trombozo, znaša le 12 %, v nasprotju z bolniki brez tega zapleta, pri katerih znaša enoletno preživetje 36 %. Posebno so nagnjeni k nastanku venske tromboze bolniki s tumorjem na možganih, trebušni slinavki, jajčniku, prostati, črevesju, pljučih in ledvicah (3). Redkeje doleti ta zaplet bolnike z malignomom na vratu, glavi, dojkah in mehuru. Tudi zapleti zdravljenja venske tromboze so pri rakavih bolnikih pogostejši. Med antikoagulacijskim zdravljenjem bolniki z rakom 2- do 6-krat pogosteje utrpijo krvavitev, pa tudi ponovitev VTE med antikoagulacijskim zdravljenjem je 2- do 3-krat pogostejša kot pri bolnikih brez malignoma (4).

### **Preprečevanje VTE pri kirurških bolnikih z rakom**

Bolniki, ki so operirani zaradi raka, so močno ogroženi z vensko trombozo, saj doživi ta zaplet kar 50 % nezaščitenih bolnikov. Najuspešnejšo farmakološko zaščito omogoča nizkomolekularni ali nefrakcionirani heparin v velikih preventivnih odmerkih. Klinične raziskave so pokazale, da je pri onkoloških bolnikih zaščita z nizkomolekularnim heparinom vsaj enako učinkovita kot zaščita z

nefrakcioniranim heparinom (5). Nizkomolekularni heparin predpisujemo v enem dnevnem odmerku: dalteparin 5000 E/42 ur, enoxaparin 40 mg/24 ur, nadroparin pa odmerjamo glede na telesno težo in čas po operaciji. Bolnikom s telesno težo pod 50 kg predpišemo prve 3 dni po operaciji 0,2 ml (1900 E), od 4. dne dalje pa 0,3 ml (2850 E) nadroparina dnevno. Bolnikom s telesno težo med 50 in 69 kg predpišemo prve 3 dni 0,3 ml, od 4. dne dalje pa 0,4 ml (3800 E) nadroparina dnevno. Bolnikom s telesno težo prek 70 kg predpišemo prve 3 dni po operaciji 0,4 ml, pozneje pa 0,6 ml (5700 E) nadroparina dnevno. Nefrakcionirani heparin predpisujemo v treh dnevni odmerkih (5000 E/8 ur). Ker dosežemo z nizkomolekularnim heparinom v enem dnevnem odmerku vsaj enako učinkovito in varno zaščito kot s tremi dnevnimi odmerki nefrakcioniranega heparina, ob tem pa razbremenimo tako bolnika kot tudi medicinsko osebje, je v vsakodnevni praksi nizkomolekularni heparin praktično izpodrinil nefrakcioniranega.

Spoznanje, da tveganje za nastop VTE pri ogroženih bolnikih, kot so npr. bolniki z menjavo kolka, ni omejeno še na obdobje neposredno po operaciji, temveč je prisotno še mesec dni po njej, je vodilo do priporočila, da se zaščita z nizkomolekularnim heparinom podaljša na 28–35 dni po operaciji (6). Tudi kirurški onkološki bolniki so zelo ogroženi z VTE. Nedavni raziskavi, v katerih so preučevali vpliv podaljšane profilakse z enoxaparinom, 40 mg dnevno, ali dalteparinom, 5000 E dnevno, pri bolnikih, ki so bili operirani zaradi malignoma debelega črevesja, sta izkazali manjšo incidenco pooperativne VTE pri bolnikih s podaljšano zaščito z nizkomolekularnim heparinom (7, 8). Kljub tem ugotovitvam pa za zdaj podaljšanje zaščite z nizkomolekularnim heparinom pri onkoloških bolnikih ni rutinsko priporočeno. Pri onkoloških bolnikih ocenjujemo tveganje za VTE individualno, skladno s splošno veljavnimi principi ocene ogroženosti kirurških bolnikov (6).

### **Preprečevanje VTE pri internističnih bolnikih z rakom**

Bolniki, ki prejemajo citotoksična in imunosupresivna zdravila in/ali kemoterapijo, so ogroženi z VTE. V raziskavi, v kateri so preučevali 5-letno incidenco VTE pri bolnicah z rakom na dojkah, so odkrili 0,2-odstotno incidenco VTE pri bolnicah s placebom, 0,9-odstotno pri bolnicah, ki so prejemale tamoxifen, in 4,2-odstotno pri bolnicah, ki so bile zdravljene s tamoxifenom in kemoterapijo (9). Pri številnih internističnih bolnikih z rakom nastanek VTE dodatno pospešujejo še slaba gibljivost ali celo nepokretnost, starost in okužbe.

Internistične bolnike z rakom najpogosteje ščitimo pred VTE z nizkomolekularnim heparinom v velikem preventivnem

odmerku. Raziskave o preprečevanju venske tromboze pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo, so redke. Razpolagamo samo z eno raziskavo, v kateri so preučevali vpliv majhnega odmerka varfarina na pojavljanje venske tromboze pri bolnicah, ki so prejemale kemoterapijo zaradi napredovalega raka dojke. V tej raziskavi je varfarin značilno zmanjšal incidenco venskih tromboz, ob tem incidenca krvavitev ni bila večja kot v skupini s placebom (10). Kljub ugodnim rezultatom te raziskave varfarin ni našel širše uporabe pri bolnikih s kemoterapijo. Njegov antikoagulacijski učinek je nepredvidljiv, že majhni odmerki lahko izzovejo prekomerni antikoagulacijski učinek, kar pomeni, da je ob zaščiti z varfarinom nujna redna laboratorijska kontrola. Nekateri bolniki z rakom varfarin slabo prenašajo. Moteče je tudi dejstvo, da njegov učinek izzveni šele po nekaj dneh, kar ovira terapevtske in diagnostične posege. Vsem tem pomanjkljivostim se izognemo z uporabo nizkomolekularnega heparina, zato s tem zdravilom tudi najpogosteje preprečujemo VTE pri internističnih onkoloških bolnikih.

Poleg farmakološke zaščite je za preprečevanje VTE pomembna zgodnja mobilizacija bolnika. Če pri kirurških ali internističnih onkoloških bolnikih farmakološka zaščita ni možna, posežemo po mehanični. Uporabljamo kompresijske nogavice ali pnevmatično kompresijo, vendar je taka zaščita manj učinkovita od farmakološke.

## Zdravljenje VTE pri bolnikih z rakom

### Začetno zdravljenje

Standardni antikoagulacijski zdravili za začetno zdravljenje akutne VTE sta nefrakcionirani ali nizkomolekularni heparin. Nedavna metaanaliza je pokazala, da je pri bolnikih z vensko trombozo nizkomolekularni heparin učinkovitejši in varnejši zdravilo kot nefrakcionirani heparin (11). Njegova prednost pred nefrakcioniranim heparinom je tudi v tem, da ne potrebuje laboratorijske kontrole in da je tveganje za trombocitopenijo manjše. Nizkomolekularni heparin odmerjamo glede na bolnikovo telesno težo. Izkazalo se je, da je ambulantno zdravljenje akutne venske tromboze in nezapletene pljučne embolije z nizkomolekularnim heparinom enako učinkovito in varno kot zdravljenje z nefrakcioniranim heparinom v bolnišnici, kar predstavlja pomemben napredek pri obravnavi bolnikov z VTE (12).

Za zdaj ne razpolagamo z raziskavo, v kateri bi preučevali učinkovitost in varnost začetnega zdravljenja VTE z obema oblikama heparina in bi vključevala samo onkološke bolnike. Analiza podskupin pa je pokazala, da je nizkomolekularni heparin tudi pri onkoloških bolnikih enako učinkovit kot nefrakcionirani (tabela 1) (13).

**Tabela 1.** Ponovitev simptomatske VTE v prvih treh mesecih po začetnem zdravljenju z nizkomolekularnim in nefrakcioniranim heparinom pri bolnikih z rakom in brez njega.

	štev. bolnikov	NMH	NFH	p
rak – da	546	9,2	9,2	NS
rak – ne	2275	4,0	4,2	NS

NMH – nizkomolekularni heparin  
NFH – nefrakcionirani heparin

Nizkomolekularni heparin za začetno zdravljenje VTE uporabljamo v obliki podkožnih injekcij. Glede na priporočila proizvajalca ga odmerjamo v enem ali dveh dnevni odmerkih, nekateri nizkomolekularni heparini so prirejeni za oba načina zdravljenja. Pri ambulantno zdravljenih bolnikih se iz praktičnih razlogov večinoma odločamo za zdravljenje v enem dnevnem odmerku.

### Nadaljevalno zdravljenje

Temeljno zdravilo za nadaljevalno zdravljenje venske tromboze so kumarini, med njimi je najpogosteje uporabljano in najbolje preučeno zdravilo varfarin. Zdravljenje z njim začnemo že v prvih 24 urah po postavitvi diagnoze. Med zdravljenjem z varfarinom redno nadziramo INR (International Normalised Ratio), katerega ciljno območje je 2,0–3,0. Pri številnih onkoloških bolnikih je zdravljenje z varfarinom težavno zaradi sočasnega jemanja drugih zdravil, jetrne okvare, prebavnih motenj (bruhanje, driska) in povečane nagnjenosti h krvavitvam (trombocitopenija, pogosti invazivni postopki). Tudi ugotovitve, da je incidenca ponovnih venskih tromboz in krvavitev med antikoagulacijskim zdravljenjem z varfarinom pri onkoloških bolnikih pogostejša kot pri bolnikih brez raka, so vodile do uvedbe nizkomolekularnega heparina tudi za nadaljevalno zdravljenje venske tromboze (tabela 2) (13).

**Tabela 2.** INR, ponovna VTE in velika krvavitev pri bolnikih z rakom in brez njega

INR	RAK – DA štev. dogodkov/100 bolnikovih let	RAK – NE štev. dogodkov/100 bolnikovih let
<b>ponovna VTE</b>		
= 2,0	54,0	15,9
2,1 – 3,0	18,9	7,2
> 3,0	18,4	6,4
<b>velika krvavitev</b>		
= 2,0	30,6	0,0
2,1 – 3,0	11,2	0,8
> 3,0	0,0	6,3

V zadnjem obdobju je bilo končanih več raziskav o nadaljevalnem zdravljenju venske tromboze z nizkomolekularnim heparinom pri onkoloških bolnikih. V raziskavi CANTHANOX, ki je zajela 147 rakavih bolnikov z VTE, niso ugotovili značilnih razlik v ponovitvi VTE in pogostosti velikih krvavitev med bolniki, ki so bili 3 mesece zdravljeni z varfarinom ali z enoxaparinom (14). Nasprotno pa so v raziskavi CLOT, v katero so vključili 676 onkoloških bolnikov z VTE, ki so jih zdravili z dalteparinom v odmerku 200 E/kg/tel. teže/24 ur v prvem mesecu, zatem pa s 75 do 80 % terapevtskega odmerka še 5 mesecev ali pa z varfarinom, dosegli značilno, 52-odstotno zmanjšanje tveganja za ponovitev VTE v dalteparinski skupini. Razlik v pogostosti velikih krvavitev med skupinama, zdravljenima z dalteparinom oz. varfarinom, ni bilo (15). Na podlagi rezultatov raziskave CLOT zadnji konsenz (The Seventh American College of Chest Physicians Consensus Guidelines, 2004) priporoča, da prejemajo onkološki bolniki z vensko trombozo 3–6 mesecev nizkomolekularni heparin, prvi mesec v polnem odmerku, zatem pa pribl. 70 % polnega odmerka (16). Po zaključku zdravljenja z

nizkomolekularnim heparinom preidemo na zdravljenje z varfarinom.

### Trajanje antikoagulacijskega zdravljenja

Klinična praksa nas uči, da potrebujejo onkološki bolniki z VTE dolgotrajno antikoagulacijsko zdravljenje, žal pa še ni ustreznih raziskav, ki bi trajanje zdravljenja jasneje opredelile. Za zdaj velja, da bolnike z metastazami in VTE zdravimo dolgotrajno oz. do nastopa kontraindikacij za to obliko zdravljenja. Pri bolnikih brez metastaz pa priporočamo antikoagulacijsko zdravljenje, dokler je rak aktiven oz. dokler bolnik prejema antitumorsko zdravljenje (17).

### Zdravljenje ponovne VTE

Če bolnik utрпи ponovno vensko trombozo med ustrezno urejenim antikoagulacijskim zdravljenjem, se lahko odločimo za eno izmed naslednjih možnosti: nadaljujemo z oralnim antikoagulacijskim zdravljenjem, bolniku sočasno predpišemo nizkomolekularni heparin za 5–7 dni, zatem pa uravnamo INR na višji ravni, vendar tako, da ne presega vrednosti 3,0. Če bolnik utрпи ponovno VTE med zdravljenjem z nizkomolekularnim heparinom, je možno odmerek nizkomolekularnega heparina prehodno povečati ali pa preiti na zdravljenje z nefrakcioniranim heparinom v obliki podkožnih injekcij ali iv-infuzije. Navedene možnosti so sprejete v klinični praksi, vendar niso ustrezno podprte s kliničnimi raziskavami.

### Vstavitev filtra v spodnjo votlo veno

Pri bolnikih s proksimalno vensko trombozo, pri katerih je antikoagulacijsko zdravljenje kontraindicirano ali neizvedljivo, se lahko odločimo za postavitve filtra v spodnjo votlo veno. S tem zmanjšamo tveganje za pljučno embolijo, na drugi strani pa zvečamo tveganje za napredovanje venske tromboze in tudi tromboze na filtru. Verjetno so onkološki bolniki k tem zapletom nagnjeni še bolj kot bolniki brez malignoma. Kljub možnosti zapletov pa je filter neredko edina možnost za onkološkega bolnika, ki ima VTE in sočasno krvavi ali je s krvavitvijo močno ogrožen. Če je možno, bolniku z vstavljenim filtrom, ko nevarnost krvavitve mine, predpišemo antikoagulacijska zdravila, najbolje v terapevtskem, če to ni možno, pa vsaj v preventivnem odmerku.

### Sklep

Dobra tretjina onkoloških bolnikov z VTE utрпи med varfarinskim zdravljenjem ponovitev VTE ali veliko krvavitev. Nizkomolekularni heparin pomembno zmanjša ponovitev bolezni. Konsenz o zdravljenju trombotičnih bolezni je nizkomolekularni heparin priporočil kot zdravilo izbora za 3- do 6-mesečno nadaljevalno zdravljenje VTE. Nedavna poročila kažejo tudi na možnost izboljšanja preživetja onkoloških bolnikov ob zdravljenju z nizkomolekularnim heparinom (18), vendar mehanizem vpliva na podaljšanje preživetja ni pojasnjen.

Odperta ostajajo še številna vprašanja. Gre predvsem za trajanje zaščite in zdravljenja ter preučevanje vplivov antikoagulacijskih zdravil na preživetje in kakovost

življenja. Nadajamo se, da bodo klinične raziskave, ki so v teku, v kratkem odgovorile na nerešena vprašanja o preprečevanju in zdravljenju VTE pri onkoloških bolnikih.

### Viri

1. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003; 107: 117–21.
2. Peternel P. Dejavniki tveganja za nastanek venske tromboze. *Med Razgl* 2000; 39: 3–8.
3. Levitan N, Dowlati A, Remick SC. Rates of initial and recurrent thromboembolic diseases among patients with malignancy versus those without malignancy: risk analysis using Medicare claims data. *Medicine* 1999; 78: 285–91.
4. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, Marchiori A, Sabbion P, Prins MH, Novents F & Girolami A. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complication during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484–8.
5. Enoxacan Study group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomised multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997; 84: 1099–103.
6. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergquist D, Lassen MR, Coluccell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *CHEST* 2004; 126 (3): 338S–400S.
7. Rasmussen MS. Preventing thromboembolic complication in cancer patients after surgery: a role for prolonged thromboprophylaxis. *Cancer Treatment Review* 2002; 28: 141–4.
8. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor T, Nilsson PE, Moigne-Amrani A. & Dietrich-Neto F. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *New Engl J Med* 2002 a: 346: 975–90.
9. Fisher B, Constantino J, Redmond C. A randomised clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with moderate breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989; 320: 479–84.
10. Levine M, Hirsh J, Gent M, Arnold A, Warr D, Falanga A, Samos M, Bramwell V, Pritchard KI & Stewart D. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994; 343: 8869.
11. van Dongen CJJ, van den Belt vAG, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2004 (4): ISSN 1464-780X.
12. Levine M, Gent M, Hirsh J. A comparison of low-molecular weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334 (11): 67781.
13. Lee AYY. Deep vein thrombosis and cancer: survival, recurrence, and anticoagulant choices. *Dis Mon* 2005; 51: 150–7.
14. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke I. Comparison of low-molecular weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162 (15): 1729–35.

15. Lee AY, Levine MN, Baker RI. 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): 46–53.
16. Buller HR, Agnelli C, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thrombembolic disease. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *CHEST* 2004; 126 (3): 401S–428S.
17. Lee AYY. Management of thrombosis in cancer: primary prevention and secondary prophylaxis. *Brit J Haematol* 2004; 128: 291–302.
18. Klerk CPW, Smorenburg SM, Otten HM. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 2005; 23 (10): 2130–5.