

Zapleti med zdravljenjem venske trombembolije pri bolnikih z rakom

Barbara Salobir Pajnič

UVOD

Med zdravljenjem venske trombembolije (VTE) pride do zapletov zaradi ponovitve bolezni ali zaradi nezaželenih učinkov zdravljenja. Najpogostejši takšen učinek so krvavitve, ki lahko nastopijo pri vseh oblikah zdravljenja. Med zdravljenjem s heparinom sta pomembni heparinska trombocitopenija in osteoporoza. Med zdravljenjem s heparinom in kumarini redko opisujejo kožne nekroze. Kumarini so teratogeni. Pri vseh oblikah zdravljenja se lahko na začetku pojavijo alergične reakcije različnih stopenj, od sprememb na koži do sicer redkega šokovnega stanja. Pri bolnih z rakom so pogostejši nekateri zapleti, zlasti ponovitve VTE in krvavitve.

PONOVITVE VTE

Med antikoagulacijskim zdravljenjem se VTE ponovijo pri 3-5% bolnikov. Najpogostejši razlog za ponovitev je nezadosten odmerek heparina ali kumarinov. Bolniki z rakom so k ponovitvam bolezni kljub ustreznemu antikoagulacijskemu zdravljenju nagnjeni zaradi narave osnovne bolezni.

Najpogosteje pride do ponovitev VTE, ko bolniki že prejemajo kumarine. Zdravljenja s kumarini ne prekinjamo; uravnavamo ga glede na protrombinski čas, ki ga izražamo z INR (international normalised ratio) in mora biti med 2 in 3. Najmanj za pet dni uvedemo heparin v terapevtskih odmerkih. Po ukinitvi heparina vzdržujemo INR ob zdravljenju s kumarini v območju 2,5 do 3,5. Pri tem se tveganje za krvavitve pri bolnikih z rakom poveča. Če se kljub ustreznemu zdravljenju s kumarini VTE ponovijo, nekateri priporočajo dolgotrajno zdravljenje s heparinom. Raziskave kažejo, da heparin v primerjavi s kumarini povzroča manj ponovitev in manj krvavitve. Nizkomolekularni heparin se je izkazal kot še posebej primeren, saj je vsaj enako - če ne še bolj - učinkovit in varen kot standardni heparin.

KRVAVITVE

Krvavitve so najpogostejši zaplet antikoagulacijskega zdravljenja, tako s heparinom kot s kumarini. Letno pride do krvavitve pri 15% bolnikov, zdravljenih s kumarini, od tega je 1-5% pomembnih, s smrtjo se jih konča manj kot 1%. Pomembnih krvavitve med zdravljenjem s heparinom je manj kot 5%. Tveganje za krvavitve je največje prvi mesec po uvedbi antikoagulacijskega zdravljenja (3% mesečno, to je 36% letno), ko se razkrije večina bolezni,

povezanih s povečanim tveganjem za krvavitve zaradi lokalnih sprememb na sluznicah.

Najpomembnejši dejavniki tveganja za krvavitve med antikoagulacijskim zdravljenjem so pri bolnikih z rakom:

- starost,
- poškodbe žil v rakastem tkivu, posebej pri metastazah v možganih,
- intenzivnost antikoagulacijskega zdravljenja, posebej če se INR poveča nad 4,5,
- sočasno jemanje zdravil, ki povečujejo učinek kumarinov,
- sočasno jemanje zdravil, ki zmanjšujejo število ali delovanje trombocitov,
- nastop hemoragične diateze zaradi:
 - trombocitopenije,
 - diseminirane intravaskularne koagulacije,
 - zmanjšane sinteze koagulacijskih faktorjev ob pojavu jetrnih metastaz,
 - pojava zaviralcev koagulacijskega sistema,
 - aktivacije fibrinolitičnega sistema.

Kadar pride do krvavitve med antikoagulacijskim zdravljenjem, le-to takoj prekinemo in izvedemo lokalno hemostazo. Hkrati naredimo laboratorijske preiskave za dokaz morebitnega pretiranega učinka antikoagulacijskih zdravil in za dokaz morebitnih spremljajočih motenj v hemostazi. Pretiran učinek antikoagulacijskih zdravil zmanjšamo z antidoti - za kumarine je to vitamin K (10 mg v počasni iv. infuziji, glede na INR se odmerek lahko še ponovi), za standardni heparin pa protamin sulfat (dajemo ga po navodilih proizvajalca), ki je verjetno antidot tudi za nizkomolekularni heparin. Ob velikih krvavitvah po potrebi dajemo koncentrirane eritrocite, svežo zamrznjeno plazmo (20 ml/kg telesne teže iv.) ali koncentrate koagulacijskih faktorjev. Kadar je vzrok krvavitve huda trombocitopenija, dajemo bolnikom koncentrate trombocitov. Ob prekomerni aktivaciji fibrinolitičnega sistema lahko dajemo epsilon-aminokaproonsko kislino ali traneksamično kislino, pred tem pa moramo z zanesljivostjo izključiti sindrom diseminirane intravaskularne koagulacije, pri katerem so antifibrinolitični kontraindicirani.

Po obvladani krvavitvi razmišljamo o ponovni uvedbi antikoagulacijskega zdravljenja. Če je tveganje za krvavitve še vedno veliko, hkrati pa je veliko tudi tveganje za ponovitev VTE, se odločimo za vstavev filtra v spodnjo veno kavo. Pri bolnikih z rakom, ki so zakraveli ob zdravljenju s kumarini, se vedno pogosteje odločamo za dolgotrajno zdravljenje z nizkomolekularnim heparinom.

Za zdravljenje VTE v obdobju trombocitopenije (npr. ob kemoterapiji) ni izdelanih priporočil; večina priporočila le preventivne odmerke heparina. Če se trombocitopenija popravi, lahko ponovno uvedemo terapevtske odmerke heparina in tudi kumarine.

HEPARINSKA IMUNSKA TROMBOCITOPENIJA

Pri 3% bolnikov, zdravljenih s standardnim, in pri 0,75% bolnikov, zdravljenih z nizkomolekularnim heparinom, se 5 do 15 dni po začetku zdravljenja razvije heparinska imunska trombocitopenija (HIT). Vzrok so protitelesa proti kompleksom med heparinom in trombocitnim faktorjem 4. Poleg trombocitopenije povzročajo protitelesa močno prokoagulacijsko stanje. Klinično se kaže HIT kot napredovanje venskih in arterijskih tromboz, redkeje kot pojav venske gangrene. Na mestu podkožnega dajanja heparina se redko pojavijo kožne nekroze, intravenskemu bolusu pa pri bolnikih, ki že imajo protitelesa, včasih sledi reakcija, podobna septičnemu šoku ali recidivu pljučne embolije.

Na HIT posumimo ob pojavu trombocitopenije (trombociti padejo pod $100 \times 10^9/L$ ali za 50%), potrdimo jo z encimskoimunskim testom za dokaz protiteles ali s testi aktivacije trombocitov s serotoninom ali heparinom. Pri bolnikih z rakom je postavitve diagnoze HIT težavna. Ker imajo pogosto druge razloge za nastanek trombocitopenije, je za diagnozo HIT nujen laboratorijski dokaz protiteles. Pri bolnikih z adenokarcinomi moramo HIT ločiti od sindroma pseudoheparinske trombocitopenije. Pri tem sindromu je klinična slika povsem enaka HIT, protiteles proti kompleksom heparina s trombocitnim faktorjem 4 pa ni moč dokazati.

Po dokazu HIT heparin takoj ukinemo, odstranimo tudi najmanjše vire heparina (npr. s heparinom prebrizgane katetre ali koncentrate koagulacijskih faktorjev). Nizkomolekularni heparin ne sme biti nadomestilo za standardni heparin. Uvedemo novejša zdravila s hitrim antikoagulacijskim učinkom: hirudin ali danaparoid. Včasih so uspešni tudi kirurška trombektomija, fibrinolitična terapija, podporno dajanje intravenskih imunoglobulinov in plazmafereza. Aspirin in dipiridamol nista učinkovita, inhibitorje IIb/IIIa šele preizkušajo. Kumarine pričnejo uvajati takoj, ko dosežemo stabilizacijo bolnika, nekateri pa priporočajo, da počakamo do porasta števila trombocitov nad $100 \times 10^9/L$. Transfuzije trombocitov dajemo le ob krvavitvah, ki ogrožajo življenje; nevarne so, ker povečajo tveganje za trombotične dogodke.

OSTEOPOROZA

Polega antikoagulacijskega učinka heparin zavira tudi delovanje osteoblastov. Zato povzroča osteoporozo, če traja zdravljenje več kot mesec dni. Pri nosečnicah so ugotovili, da standardni heparin povzroči patološke spremembe na

kosteh pri 2%, nizkomolekularni heparin pa praktično ne povzroča pomembnih sprememb na kosteh.

Vedno več bolnikov z rakom je na podaljšanem zdravljenju VTE s heparinom. Pri vseh, ki prejemajo heparin več kot mesec dni, moramo biti pozorni na morebitni razvoj heparinske osteoporoze. Za njeno preprečevanje zaenkrat še ni jasnih priporočil, vsekakor pa morajo bolniki uživati dovolj velike količine kalcija.

SKLEP

Pri bolnikih z rakom so zapleti med zdravljenjem VTE enaki kot pri drugih bolnih. Zaradi narave bolezni in specifičnega zdravljenja pa so pri bolnikih z rakom pogostejše tako ponovitve VTE kot krvavitve. Težje je postaviti diagnozo HIT in jo ločiti od sindroma pseudo-HIT, ki se pojavlja pri bolnikih z adenokarcinomi.

Literatura:

1. Salobir-Pajnič B. Krvavitev med antikoagulacijskim zdravljenjem. Kaj jo napoveduje in kako ukrepamo? In: Mrevlje F, Možina H, Kocjančič A, eds. 40. Tavčarjevi dnevi. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino, 1998: 158-64.
2. Hirsh J, Dalen JE, Anderson D, et al. Oral anticoagulants, Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1998; 114:445S- 69S.
3. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1998; 114:489S-510S.
4. Hettiarachchi RJK, Smorenburg S, Ginsberg J, et al. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. *Thromb Haemost* 1999; 82:947-52.
5. Levine M, Raskob GE, Landefeld CS, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1998; 114:511S- 23S.
6. Bick RL, Strauss JF, Frenkel EP. Thrombosis and hemorrhage in oncology patients. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10:875-907.
7. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a clinicopathologic syndrome. *Thromb Haemost* 1999; 82:439-47.
8. Greinacher A. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1999; 82:457-67.
9. Bhandari M, Hirsh J, Weitz JI, Young E, Venner TJ, Shaughnessy SC. The effects of standard and low molecular weight heparin on bone nodule formation in vitro. *Thromb Haemost* 1998; 80:413-7.
10. Sanson BJ, Lensing AWA, Prins MH, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999; 81:668-72.