

Přímá perorální antikoagulancia u pacientů s nádorovým onemocněním – editorial

Petr Kessler

Oddělení hematologie a transfuziologie, Nemocnice Pelhřimov

Komentář k | Editorial on

Sokol J et al. Priame perorálne antikoagulanciá v onkológii v klinickej praxi. *Vnitř Lék* 2019; 65(1): 45–50.

V tomto čísle časopisu *Vnitřní lékařství* je publikována kazuistika pacienta s anamnézou karcinomu prostaty s čerstvě zjištěnou hlubokou žilní trombózou, léčeného edoxabanem. Práce se dotýká stále aktuálního tématu profylaxe a léčby tromboembolické nemoci (TEN) u pacientů se zhoubným nádorem (ZN). Nádorová onemocnění bývají často provázána krvácivými i trombotickými komplikacemi. TEN může být prvním klinickým projevem ZN nebo komplikací již pokročilého nádorového onemocnění, může významně ovlivnit kvalitu života pacientů a vést k jejich úmrtí. Vzhledem k multifaktoriální patogenезi TEN se u pacientů se ZN podílejí na jejím vzniku faktory nesouvisející s nádorovým onemocněním, a to jak vrozené, tak i získané, a faktory s nádorovým onemocněním související. K těm pak patří látky produkované nádorovými buňkami, aktivace hemostázy asociovaná s odpovědí imunitního systému na nádor, mechanické vlivy (stáza krve při útlaku cév nádorem) a některé formy protinádorové terapie. Profylaxi TEN u pacientů s nádorovým onemocněním je nutno věnovat pozornost zejména v situacích, které jsou samy o sobě spojeny s vyšším rizikem TEN. Samostatnou kapitolu tvoří problematika léčby trombózy asociované s nádorem.

V profylaxi TEN u pacientů se ZN jsou používány především nízkomolekulární hepariny (Low-Molecular-Weight Heparin – LMWH), v případě alergie na různé LMWH je možno použít fondaparinux. Oproti zásadám tromboprofylaxe u pacientů bez ZN existují určité odlišnosti. V několika studiích bylo zjištěno, že protražovaná profylaxe v pooperačním období významně snižuje riziko TEN, což potvrdila i metaanalýza těchto studií [1]. Po větších operacích pro ZN by tedy měla následovat extenzivní profylaxe po dobu 4 týdnů. U pacientů se ZN hospitalizovaných pro akutní interní komplikace nebo upoutaných na lůžko je rovněž doporučeno podávání profylaktické dávky LMWH odpovídající 40 mg enoxaparínu. Riziko TEN je významné i u ambulantních pacientů se ZN, kteří podstupují protinádorovou léčbu. Ve studii Protecht [2] vedla profylaxe nadroparinem k redukci výskytu trombotických příhod z 3,9 % na 2 %;

výskyt TEN u neléčených pacientů byl však natolik nízký, že paušální profylaxe u všech pacientů podstupujících ambulantní chemoterapii není doporučována. Měla by ale být zvažována u pacientů s nakupením rizikových faktorů TEN. Paušální farmakologická tromboprofylaxe je také doporučována u nemocných s vybranými ZN, a to na základě výsledků metaanalýz studií zkoumajících efektivitu a bezpečnost LMWH podávaného pacientům s karcinomem pankreatu nebo plic, kteří jsou léčeni chemoterapií [3,4]. Pacienti s mnohočetným myelomem jsou ohroženi TEN zejména v průběhu chemoterapie nově zjištěného nádoru, především při použití kombinace nejméně 2 z dále uvedených léků: talidomid, lenalidomid, pomalidomid, pulzní dexametazon, vysokodávkovaný prednison, antracykliny. Doporučení České myelomové skupiny týkající se tromboprofylaxe u pacientů s mnohočetným myelomem bylo publikováno v rámci souhrnné publikace o mnohočetném myelomu v roce 2018 [5].

Pacienti se ZN a TEN, léčení LMWH a následně warfarinem, jsou ohroženi významně vyšším rizikem krvácivých komplikací (21,6 % vs 4,5 %) včetně velkého krvácení (5,40 vs 0,9 %) než pacienti bez ZN [6]. Po roce 2000 byly uveřejněny výsledky několika studií porovnávajících dlouhodobou léčbu LMWH s krátkodobou léčbou LMWH s převodem na warfarin. Ve studii CLOT [7] bylo poprvé prokázáno statisticky významné snížení recurence trombózy při protražované léčbě LMWH, nadto bylo při následné analýze [8] zjištěno, že pacienti, kteří neměli v době randomizace metastázy, měli nižší roční mortalitu při léčbě dalteparinem oproti pacientům léčeným warfarinem. Od té doby je zlatým standardem léčby TEN u pacientů se ZN podávání LMWH 1. měsíc v plné terapeutické dávce s následnou redukcí dávky na dvě třetiny až tři čtvrtiny původní dávky. Léčbu je možno ukončit po 6 měsících v případě plné rekanalizace postiženého cévního řečiště, ukončení protinádorové léčby, potvrzení kompletní remise nádorového onemocnění a malé pravděpodobnosti časného relapsu ZN.

Na našem pracovišti tento postup standardně používáme od roku 2005, dlouhodobá aplikace LMWH je

motivovanými pacienty dobře snášena a v případě přetrvávání aktivního nádorového onemocnění je často podávána i podstatně déle než 6 měsíců [9]. V době nástupu přímých perorálních antikoagulancií jsme svědky snah o náhradu dlouhodobé aplikace LMWH, která přece jen představuje určité nepohodlí, podáváním těchto nových perspektivních léků. K dispozici jsou výsledky zatím jediné randomizované studie porovnávající léčbu přímým perorálním antikoagulanciem s léčbou LMWH u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním. Pacienti v této studii byli po úvodní léčbě LMWH randomizováni k léčbě edoxabanem nebo dalteparinem [10]. Pacienti léčení dalteparinem měli nevýznamně vyšší incidenci rekurence trombózy (11,3 % vs 7,9 %), zatímco pacienti léčení edoxabanem měli vyšší výskyt velkého krvácení (6,9 % vs 4,0 %); obě skupiny se nelišily ve výskytu kompozitního ukazatele (rekurence trombózy + velké krvácení v průběhu prvních 12 měsíců). V současné době tedy máme pro pacienty se ZN a TEN k dispozici kromě dlouhodobého podávání LMWH také léčbu edoxabanem. Na základě důkazů vyplývajících z randomizovaných studií a metaanalýz by v současné době měly být LMWH nadále preferovány u pacientů, kteří v době trombózy měli nádorové onemocnění limitovaného rozsahu (bez metastáz) a u pacientů s vyšším rizikem krvácivých komplikací. Edoxaban je jistě léčbou volby u pacientů, kteří mají zároveň fibrilaci síní. Výsledky dalších studií porovnávajících přímá perorální antikoagulancia s LMWH u pacientů se ZN a TEN lze očekávat v relativně dohledné době.

Literatura

1. Fagarasanu A, Alotaibi GS, Hrimiuc R et al. Role of Extended Thromboprophylaxis After Abdominal and Pelvic Surgery in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(5): 1422–1430. Dostupné z DOI: <http://doi.org/10.1245/s10434-016-5127-1>.
2. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009; 10(10): 943–949. Dostupné z DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70232-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70232-3).
3. Tun NM, Guevara E, Oo TH. Benefit and risk of primary thromboprophylaxis in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer receiving chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016; 27(3): 270–274. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MBC.0000000000000413>.
4. Yu Y, Lv Q, Zhang B et al. Adjuvant therapy with heparin in patients with lung cancer without indication for anticoagulants: A systematic review of the literature with meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2016; 12(5): 37–42.
5. Hájek R, Maisnar V, Krejčí M et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. *Transfuzie Hematol dnes* 2018; 24(Suppl 1): 5–157.
6. Palareti G, Legnani C, Lee AYY et al. A Comparison of the Safety and Efficacy of Oral Anticoagulation for the Treatment of Venous Thromboembolic Disease in Patients with or without Malignancy. *Thromb Haemost* 2000; 84(5): 805–810.
7. 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. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa025313>.
8. Lee AY, Rickles FR, Julian JA et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005; 23(10): 2123–2129. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.03.133>.
9. Šmrha J, Kessler P, Poul H et al. Dlouhodobá léčba tromboembolické nemoci u pacientů se zhoubným nádorem. *Vnitř Léč* 2016; 62(6): 449–452.
10. Raskob GE, van Es N, Verhamme P et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378(7): 615–624.

prim. MUDr. Petr Kessler

✉ pkessler@hospital-pe.cz

Oddělení hematologie a transfuziologie, Nemocnice Pelhřimov

www.hospital-pe.cz

Doručeno do redakce 22. 7. 2018