

ONKOLOGIA

Terapia przeciwkrzepliwa

Choroba nowotworowa zwiększa ryzyko nadkrzepliwości. Prawdopodobieństwo wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (*venous thromboembolism* – VTE) u pacjenta onkologicznego jest ok. 5-krotnie wyższe w porównaniu z populacją ogólną. O tym, dlaczego tak się dzieje i jak zredukować to ryzyko zgodnie z najnowszymi wytycznymi, mówi prof. dr hab. n. med. Adrian Doroszko, zastępca kierownika Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Onkologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Choroba nowotworowa jest związana ze stanem nadkrzepliwości wymagającym terapii przeciwkrzepliwej. Co jest przyczyną zwiększonego ryzyka występowania zmian zakrzepowych w tej grupie chorych?

Przyczyn, które zwiększają to ryzyko u chorych onkologicznych, jest bardzo wiele, zaczynając od samej specyfiki nowotworu, poprzez wiek chorego (im starszy, tym wyższe ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych), choroby współistniejące, unieruchomienie pacjenta, zabiegi chirurgiczne, a na lekach kończąc. Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (*American Society of Clinical Oncology* – ASCO) w najnowszych wytycznych podkreśla, że ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych jest ściśle powiązane z lokalizacją i zaawansowaniem nowotworu, dlatego skala Khorany służąca do jego stratyfikacji wyszczególnia nowotwory związane z bardzo dużym ryzykiem (rak żołądka, trzustki, guzy pierwotne mózgu, szpiczak plazmocytowy) oraz związane z dużym ryzykiem (chłoniaki, rak płuca, narządu rodowego, pęcherza moczowego, jądra, nerki). Istotnymi czynnikami ryzyka są też stosowanie portów i centralnych wkłuc dożylnych, wysokodawkowa radioterapia, ale także niektóre leki, np. L-asparaginaza, cisplatyna, mitomycyna C, cyklofosfamid czy tamoksifen. Wszystkie te czynniki powodują, że prawdopodobieństwo wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u pacjenta onkologicznego jest ok. 5-krotnie wyższe w porównaniu z populacją ogólną.

Jakie leczenie przeciwkrzepliwe należy zastosować u pacjenta z chorobą nowotworową i VTE będącą powikłaniem chemioterapii?

Zasady terapii VTE są szczegółowo omówione w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology* – ESC) z 2019 r. dotyczących diagnostyki i postępowania w ostrej zatorowości płucnej. Wskazują one, że u chorych z nowotworem należy rozważyć raczej stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych (*low molecular weight heparin* – LMWH) podskórnie przez przynajmniej pół roku od wystąpienia incydentu zakrzepowo-zatorowego niż antagonistów witaminy K (*vitamin K antagonists* – VKA), takich jak warfaryna czy acenokumarol. Jednocześnie stwierdzają, że nowe doustne antykoagulanty (*novel oral anticoagulants* – NOAC) należy rozważyć jako dobrą alternatywę dla LMWH u pacjentów onkologicznych. Wyjątkiem są nowotwory przewodu pokarmowego, ponieważ w przypadku riwarosabanu i edoksabanu (w momencie publikacji wytycznych



”

Stosowanie NOAC w ramach profilaktyki jest opcją łatwiejszą i wygodniejszą dla pacjentów z nowotworem złośliwym z uwagi na doustną drogę podawania oraz schemat oparty na stałych dawkach

te dwa leki były przebadane) ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego jest wyższe w porównaniu z dalteparyną stosowaną jako lek referencyjny. Nowsze badania wskazują także na możliwość włączenia do terapii apiksabanu zarówno w ostrej fazie żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, jak i w ramach kontynuacji terapii, co znalazło odzwierciedlenie m.in. w aktualnych wytycznych *American College of Chest Physicians* (ACCP). Dodatkowo wskazania do leczenia u pacjentów onkologicznych są nieco szersze – obejmują nie tylko objawową, lecz także tzw. incydentalną, przypadkowo wykrytą zatorowość płucną. Należy rozważyć włączenie leczenia, jeśli zatorowość uwidoczniła się w gałęziach segmentalnych lub bardziej proksymalnie, a także w przypadku subsegmentalnej zatorowości, jeśli równocześnie uwidocznił się zakrzepicę żylną u naszego pacjenta.

Jak długo należy stosować takie leczenie?

Ze względu na dużą nawrotowość pacjenci powinni być leczeni do czasu wyleczenia nowotworu lub bezterminowo. Warto zauważyć, że w praktyce trudno

jest wskazać jednoznacznie moment, kiedy pacjenta uznajemy za wyleczonego. Dlatego decyzje co do czasu terapii i rodzaju wybranego leku powinny być indywidualizowane.

Czy leczenie przeciwkrzepliwe u pacjentów onkologicznych stosuje się również profilaktycznie?

Kwestia profilaktyki jest również dość dobrze podsumowana w wytycznych ASCO. U chorych leczonych ambulatoryjnie można stratyfikować ryzyko wystąpienia zakrzepicy za pomocą skali Khorany. U chorych z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych (punktacja > 2) przed podaniem kolejnego cyklu chemioterapii można rozważyć zastosowanie NOAC, w tym apiksabanu, lub LMWH. Wprawdzie jest to rekomendacja pozarejestrycyjna apiksabanu, ale dowody z badań klinicznych uzasadniają racjonalność takiego wyboru. W przypadku chorych na szpiczaka plazmocytozy, u których stosuje się schematy zawierające talidomid lub lenalidomid, należy wdrażać profilaktykę przeciwzakrzepową. Co istotne, już w 2003 r. odnotowano istotną redukcję częstości nawrotów VTE w trakcie stosowania LMWH w porównaniu z klasycznym leczeniem (VKA), bez wzrostu częstości powikłań krwotocznych. Od wtedy praktycznie terapia LMWH stała się standardem, wypierając VKA, chociaż jej stosowanie wiąże się z dyskomfortem dla pacjenta wynikającym z konieczności wykonywania codziennych iniekcji. Dodatkowo nawroty VTE są dość częste u pacjentów onkologicznych (7–9 proc.) w porównaniu z chorymi z VTE bez nowotworu, leczonymi konwencjonalnie (1,5–3 proc.). Stosowanie NOAC w ramach profilaktyki jest opcją łatwiejszą i wygodniejszą dla pacjentów z nowotworem złośliwym z uwagi na doustną drogę podawania oraz schemat oparty na stałych dawkach.

Czy leki z grupy NOAC wchodzi w interakcje z lekami przeciwnowotworowymi?

Dane na temat potencjalnych interakcji leków z grupy NOAC z chemioterapeutykami i lekami immunosupresyjnymi są ograniczone i pochodzą głównie z subanaliz kilku badań, w których pewien odsetek stanowili pacjenci onkologiczni, i zostały posumowane w rekomendacjach Europejskiego Towarzystwa Zaburzeń Rytmu Serca (*European Heart Rhythm Association* – EHRA) opublikowanych w kwietniu

w chorobie nowotworowej

Rozmawiała Agnieszka Paculanka

2021 r. Potencjalne interakcje mogą zachodzić na etapie biotransformacji tych leków w wątrobie z udziałem glikoproteiny P (biorącej udział w metabolizmie trzech NOAC: dabigatranu, riwaroksabanu i apiksabanu), ale także na poziomie izoformy CYP3A4 cytochromu P450 (tu z kolei metabolizowane są riwaroksaban i apiksaban). Z perspektywy efektywności działania NOAC interakcja ta może być dwukierunkowa – cyklosporyna, takrolimus spośród immunosupresantów, ale także tamoksifen czy inhibitory kinazy tyrozynowej (lapatinib, nilotinib, sunitinib, vandetanib), jak również inhibitor CYP17A1 abirateron i antyandrogen enzalutamid stosowane w terapii raka gruczołu krokowego – mogą nasilać działanie NOAC, podwyższając ich stężenie w surowicy. Z drugiej strony antracykliny (dokso-rubicyna czy winblastyna hamująca kariokinezę) mogą obniżać stężenie NOAC i osłabiać ich działanie. Zgodnie z tym dokumentem nie należy ich łączyć z NOAC, a u osób leczonych cyklosporyną lub takrolimusem powinno się unikać stosowania dabigatranu. Przewlekła steroidoterapia zwiększa ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego. Dysponujemy jednak badaniami potwierdzającymi skuteczność NOAC podobną do LMWH przy wyższym bezpieczeństwie w aspekcie redukcji ryzyka krwawień, co realnie powinno nas skłaniać do częstszego sięgania po NOAC u pacjentów onkologicznych jako po leki skuteczne i bezpieczne. W razie wątpliwości co do potencjalnych interakcji warto zasięgnąć opinii onkologa lub hematologa.

Jakie wnioski płyną z niedawno opublikowanego badania Caravaggio?

W badaniu Caravaggio porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania apiksabanu i dalteparyny (heparyny drobnocząsteczkowej) u niemal 1200 pacjentów z rozpoznaniem nowotworem złośliwym, z wyłączeniem raka płaskonabłonkowego skóry, basalioma, pierwotnych i przerzutowych guzów mózgu oraz ostrych białaczek. Co istotne, w badaniu uczestniczyło ok. 25 proc. pacjentów z nowotworem przewodu pokarmowego (ok. 5 proc. z rakiem przełyku i ok. 20 proc. z rakiem jelita grubego). Połowa pacjentów przyjmowała apiksaban w dawce 10 mg dwa razy na dobę przez tydzień, a następnie 5 mg dwa razy dziennie. Pozostali otrzymywali dalteparynę 200 j.m./kg m.c. podskórnie raz dziennie przez pierwszy miesiąc i następnie 150 j.m./kg m.c. przez kolejne 5 miesięcy. Nawrót VTE (zatorowości płucnej lub zakrzepicy żył głębokich) wystąpił u ok. 5,5 proc. pacjentów w grupie apiksabanu w porównaniu z ok. 8 proc. w grupie dalteparyny. Duże krwawienie wystąpiło u 3,8 proc. pacjentów w grupie apiksabanu i 4 proc. pacjentów w grupie dalteparyny, co wskazuje na skuteczność i profil bezpieczeństwa apiksabanu porównywalne z dalteparyną, uznawaną za standard terapii przeciwkrzepliwej u chorych onkologicznych.



Badania potwierdzają skuteczność NOAC podobną do LMWH przy wyższym bezpieczeństwie w aspekcie redukcji ryzyka krwawień, co realnie powinno nas skłaniać do częstszego sięgania po NOAC u pacjentów onkologicznych jako po leki skuteczne i bezpieczne

Warto podkreślić, że chorzy na nowotwór powinni mieć możliwość korzystania z wygodnego i bezpiecznego leku. Takie możliwości stwarza apiksaban, który nie wymaga codziennego klucia...

Zgadza się. Sama choroba nowotworowa znacząco pogarsza jakość życia, a jej leczenie wiąże się z koniecznością stosowania wlewów dożylnych, iniekcji, biopsji, leczenia zabiegowego, a więc procedur traumatyzujących pacjenta zarówno fizycznie, jak i psychicznie. Furtka, którą uchyliły nam ostatnie wytyczne w zakresie możliwości leczenia i prewencji nawrotu VTE, w tym zatorowości płucnej, poprzez możliwość stosowania NOAC, została ostatnio otwarta jeszcze szerzej dzięki wynikom badania Caravaggio wprowadzającego apiksaban do grupy bezpiecznych leków przeciwkrzepliwych u pacjentów z chorobą nowotworową, w tym także z nowotworami przewodu pokarmowego (jako pierwszego). Najistotniejszym wnioskiem z tego badania jest fakt, że apiksaban okazał się nie gorszy od wymagającej iniekcji podskórnych LMWH w leczeniu VTE u pacjentów z chorobą nowotworową od momentu rozpoznania przez okres 6 miesięcy leczenia i że nie zwiększa ryzyka wystąpienia krwawienia w trakcie terapii.

Czy inne NOAC poza apiksabanem mogą być stosowane u pacjentów z nowotworem przewodu pokarmowego?

Obecnie wiemy, że dwa przebadane dotychczas NOAC – riwaroksaban w badaniu Select-D i edoksaban w badaniu Hokusai, stanowiące potencjalnie alternatywę dla LMWH nie powinny być stosowane u chorych z nowotworem złośliwym zlokalizowanym w przewodzie pokarmowym z uwagi na nieakceptowalnie wysokie ryzyko wystąpienia krwawienia. W badaniu Caravaggio z kolei pacjenci z nowotworem przewodu pokarmowego stanowili ok. 1/4 populacji – 5 proc. z nowotworem przełyku i ok. 20 proc. z nowotworem jelita grubego. Nie odnotowano, by stosowanie apiksabanu było bardziej niebezpieczne niż heparyny z perspektywy ryzyka krwawienia.

Jak często należy kontrolować funkcję nerek podczas stosowania NOAC? Czy w przypadku chorych na nowotwór zalecenia w tym zakresie są inne niż dla populacji ogólnej?

Ostatni konsensus *European Heart Rhythm Association* (EHRA) opublikowany w kwietniu br. sporo uwagi poświęca bezpieczeństwu stosowania NOAC u pacjentów z chorobami nerek i wątroby. Warto zauważyć, że apiksaban i riwaroksaban mają głównie wątrobową drogę eliminacji, a dabigatran w 80 proc. nerkową. Dlatego u pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek nie powinniśmy stosować dabigatranu przy wartościach eGFR już poniżej 30 ml/min, natomiast pozostałe NOAC, w tym apiksaban można stosować w zredukowanej dawce przy znacznie upośledzonej funkcji nerek, z eGFR do 15 ml/min, a więc praktycznie do czasu, kiedy rozpoczynamy dyskusję z nefrologiem o wyborze

właściwego momentu rozpoczęcia dializoterapii. Uświadamia nam to, jak często zbyt pochopnie podejmowaliśmy dotychczas decyzję o odstawianiu NOAC w tej grupie chorych, gdzie w zasadzie każda inna opcja leczenia przeciwkrzepliwego też jest obciążona ryzykiem powikłań.

Z kolei u pacjentów z zaawansowanym uszkodzeniem wątroby, nie tylko marskością, decyzję o utrzymaniu NOAC w terapii powinniśmy opierać na znanej nam od wielu lat skali Childa-Pugha. W tym zestawieniu najgorzej wypada riwaroksaban – należy go odstawić już wtedy, gdy pacjent ma powyżej 7 pkt, natomiast pozostałe NOAC, w tym apiksaban, można z zachowaniem ostrożności stosować w dawkach zredukowanych do momentu uzyskania przez pacjenta 9 pkt.

Zasady kontroli funkcji nerek u pacjentów onkologicznych są w dużej mierze zbliżone do tych, które stosujemy w populacji ogólnej. Pacjenci z eGFR poniżej 45 ml powinni być objęci opieką nefrologa, która jest konieczna w przypadku eGFR poniżej 30 ml, natomiast osoby z eGFR poniżej 15 ml powinny być konsultowane pod kątem kwalifikacji i wyboru odpowiedniego momentu wprowadzenia dializoterapii. Te ogólne zasady oczywiście ulegają indywidualnej modyfikacji w razie stosowania potencjalnie nefrotoksycznej chemioterapii lub gdy proces rozrostowy, np. w przypadku szpiczaka plazmocytozy, może przebiegać z uszkodzeniem nerek przez chorobę podstawową.

Jakie są najnowsze wytyczne – polskie i światowe – dotyczące prowadzenia terapii przeciwkrzepliwej u pacjentów nowotworowych?

Nasze działania opieramy głównie na wytycznych ESC z 2019 r., które zostały zaakceptowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne i pod jego auspicjami przetłumaczone i przyjęte w Polsce w 2020 r. To właśnie ten dokument wskazuje, że należy rozważyć wybór NOAC alternatywnie do podskórnie podawanej LMWH u pacjentów bez nowotworu złośliwego zlokalizowanego w przewodzie pokarmowym (z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia). U pacjentów z zatorowością płucną i nowotworem złośliwym należy rozważyć stosowanie LMWH podskórnie w dawce dostosowanej do masy ciała przez pierwsze 6 miesięcy i jest ona preferowana w stosunku do VKA. Dobrze wpisują się w to zalecenie wyniki badania Caravaggio, opublikowane w ubiegłym roku, a więc nieuwzględnione w dokumencie wytycznych, a wskazujące na względne bezpieczeństwo apiksabanu także u chorych z nowotworem przewodu pokarmowego. Ponadto u pacjentów z zatorowością płucną i nowotworem złośliwym należy rozważyć przedłużenie leczenia przeciwkrzepliwego poza okres pierwszych 6 miesięcy – bezterminowo lub do czasu wyleczenia nowotworu. Drugim takim dokumentem są wytyczne ASCO, gdzie dość dobrze omówiono zasady profilaktyki w zależności od rodzaju nowotworu, a kolejnymi dwa tegoroczne dokumenty – ACCP oraz *American Society of Hematology* (ASH). ■