

ANTIKOAGULÁNS-TERÁPIA, VÉNÁS TROMBOEMBÓLIA, MALIGNUS BETEGSÉGEK

MALIGNUS BETEGSÉGEK BEN A VÉNÁS TROMBOEMBÓLIÁK KEZELÉSE, MEGELŐZÉSE MÉG LEZÁRATLAN KÉRDÉS. A DAGANATOS BETEGSÉG ÖNMAGÁBAN SZERZETT TROMBÓZISRIZIKÓT JELENT. A SZERZŐ KIEMELI A LEGGYAKRABBAN TROMBÓZIST OKOZÓ TUMORFÉLESEGEKET, ISMERTETI A RIZIKÓFAKTOROKAT ÉS A KHORANA-RIZIKÓSCORE-T. FELSOROLJA AZOKAT A KLINIKAI VIZSGÁLATOKAT, AMELYEK BEN AZ LMWH (LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN, KIS MOLEKULASÚLYÚ HEPARIN) HATÁSÁT KUMARINOKKAL VETETTÉK EGYBE. ISMERTETI A KLINIKAI VIZSGÁLATOK EFFEKTIVITÁSI ÉS BIZTONSÁGOS SÁGI EREDMÉNYEIT. VÉGÜL AZ ÚJ TÍPUSÚ DIREKT ORÁLIS ANTIKOAGULÁNSOK ÉS AZ LMWH-K KLINIKAI ÖSSZEHASONLÍTÁSÁT TÁRGYALJA.

KULC SZAVAK: VÉNÁS TROMBOEMBÓLIA, DAGANATOS BETEGSÉGEK, RIZIKÓFAKTOROK, RIZIKÓSCORE, LMWH, ÚJ TÍPUSÚ DIREKT ANTIKOAGULÁNSOK

ANTICOAGULANT THERAPY, VENOUS THROMBOEMBOLISM, MALIGNANCIES. THE PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN PATIENTS WITH MALIGNANCIES IS AN UNSETTLED QUESTION. THE CANCER ITSELF IS A RISK FACTOR OF VTE. THE AUTHOR HIGHLIGHTS THE MOST FREQUENT CANCERS, AND REPORTS ON THE RISK FACTORS AND KHORANA RISK SCORE. ALSO LISTS THE CLINICAL TRIALS WHERE THE EFFECTIVITY AND SAFETY OF LMWHs WERE COMPARED TO THOSE OF COUMAROLS. FINALLY MAKES A COMPARISON OF THE CLINICAL ROLE OF NEW ORAL DIRECT ANTICOAGULANTS WITH THAT OF LMWHs IN PATIENTS WITH CANCER. THE CLINICAL DATA OF EFFECTIVITY AND SAFETY ARE DISCUSSED.

KEYWORDS: VENOUS THROMBOEMBOLISM, MALIGNANCIES, RISK FACTORS, RISK SCORE, LMWH, NEW ORAL DIRECT ANTICOAGULANTS.

BEVEZETÉS

A vénás tromboembóliák (VTE) és a malignus betegségek közötti szoros kapcsolat közismert. A daganatok hypercoagulabilis állapotot eredményeznek, amelynek következtében a VTE gyakorisága az egészséges populációval összehasonlítva 4-7-szeresére nő. A malignus betegségek közül a VTE hasnyálmirigyrákokban észlelhető a leggyakrabban (14,6%/év), agydaganatokban (12,1%/év) és petefészekrákokban (11,9%/év) (1). Gyakori a recidív trombózis előfordulása is. A VTE a második leggyakoribb halálok aktív, kemoterápiában részesülő betegekben. Az „idiopathiás” VTE-k 20%-ának hátterében daganatos megbetegedés áll.

Az 1. táblázatban összefoglaltuk azokat a daganattípusokat, amelyek gyakran okoznak trombózt.

A Cochrane adatbázis összesített adatai szerint a kemoterápiával kezelt rákos betegekben ha LMWH-

1. TÁBLÁZAT: GYAKRAN TROMBÓZIST OKOZÓ DAGANATOK

- PANCREASTUMOROK
- MUCINT, TERMELŐ GASTROINTESTINALIS ADENOCARCINOMÁK
- COLORECTALIS RÁKOK
- Tüdőrákok
- PETEFÉSZEK RÁKOK
- ENDOMETRIUM CARCINOMA
- AGYTUMOROK
- EMLŐTUMOROK
- MYELOPROLIFERATÍV BETEGSÉGEK

profilaxisban részesültek, a VTE-rizikóráta (RR) jelentősen csökkent (RR: 0,54), az enyhe vérzések száma ugyanakkor lényegesen nagyobb volt (RR: 3,4), a súlyos vérzések gyakorisága nem nőtt számottevően (RR: 1,44), az egyéves mortalitásban a két csoport között különbséget nem észleltek (RR: 0,93) (2).

A VTE rizikófaktorait daganatos betegekben a 2. táblázatban foglaltuk össze. A daganatos betegek VTE rizikóját jól megbecsülhetjük a Khorana-féle rizikóscore segítségével (3). A Khorana score-t már több mint egymillió daganatos beteg esetében alkalmazták. Fokozott VTE-rizikót jelent, ha a score értéke 2 vagy annál több. A Khorana-rizikóscore-t a 3. táblázatban ismertetjük.

ANTIKOAGULÁNS HATÁSAI MALIGNUS BETEGSÉGEKBEN (4)

A klinikai vizsgálatok első csoportjában összehasonlították a frakcionálatlan heparinok (UFH) és az LMWH-k hatékonyságát a VTE profilaxisában daganatos betegségek miatt hasi műtéteken átesett betegekben. Az ENOXACAN-tanulmányban 318 beteget kezeltek napi 3×5000 NE UFH-val, és az eredményeket összevetették napi 1×40 mg enoxaparin hatásával (313 beteg). Az UFH-val kezeltékben 58 VTE-t észleltek (18,2%), míg az enoxaparinnal kezeltékben csak 46-at (14,7%).

A vizsgálatok második szakaszában a rövid idejű (1 hét) és a tartósan alkalmazott (4 hét) LMWH hatásosságát vetették egybe (ENOXACAN-II). A betegek 12%-a kapott trombózt az egy héti kezelésben, és 4,8%-a a 4 héti kezelésben. A vérzéses szövődmények számában nem volt különbség. A tartósan alkalmazott LMWH-profilaxis szignifikánsan jobb eredményt biztosított. Hasonló eredményt igazolt a FAME-tanulmány is. A klinikai vizsgálatok harmadik fázisában azt tanulmányozták, hogy a jobb prognózisú daganatos betegekben a túlélést képes-e javítani a tartós ideig alkalmazott LMWH-profilaxis. A FAMOUS-tanulmányban 382 beteget randomizáltak. Napi 5000 NE dalteparint alkalmaztak egy évig, a túlélésben lényeges javulást nem észleltek. A MALT-tanulmány a jobb prognózisú betegek javuló túlélését igazolta. Nem észleltek különbséget a túlélésben a CLOT-tanulmányban. A CANTHANOX-tanulmányban az LMWH-val kezelték túlélése jobb volt, mint a kumarinnal kezeltéké.

Összefoglalva azt mondhatjuk, hogy malignus betegségekben primer trombózisprofilaxisra naponta egyszer alkalmazott 100 NE/kg LMWH alkalmazása ajánlott minimum 1 hónapig, de inkább 3-6 hónapig. Szekunder trombózisprofilaxisra az akut szakban napi 2×100 NE/kg, majd naponta egyszer 100-150 NE/kg LMWH adandó minimum 6 hónapig, vagy akár még tartósabban. Ugyanakkor az LMWH-k antineoplasztikus hatása nem tekinthető bizonyítottnak (4).

BETEGFÜGGŐ RIZIKÓFAKTOROK

- VTE AZ ANAMNÉZISBEN
- IMMOBILIS ÁLLAPOT
- ISMERT THROMBOPHILIA
- KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK

TERÁPIÁVAL ÖSSZEFÜGGŐ RIZIKÓFAKTOROK

- KEMOTERÁPIA (IMMUNOMODULÁNSOK, ANGIOGENEZIST BEFOLYÁSOLÓ SZERZAK, PLATINAVEGYÜLETEK, ANTHRACYCLIN TARTALMAZÓ KOMBINÁCIÓK)
- HORMONTERÁPIA
- ONKORADIOLÓGIAI KEZELÉS
- MŰTÉT
- CENTRÁLIS VÉNÁS KATÉTER

A DAGANATOKKAL ÖSSZEFÜGGŐ RIZIKÓFAKTOROK

- A DAGANAT EREDETE, TÍPUSA
- KLINIKAI STÁDIUM ÉS A SZÖVETANI ALTÍPUS
- A RÁK DIAGNÓZISÁTÓL ELTELT IDŐ
- ÉRKOMPRESSZIÓT OKOZÓ, NAGY TÖMEGŰ DAGANAT

BIOLÓGIAI MARKEREK

- D-DIMER
- P-SELECTIN
- PLAZMINOGÉN AKTIVÁTOR INHIBITOR-1

AZ ÚJ TÍPUSÚ ANTIKOAGULÁNSOK (DOAC-OK) SZEREPE A VTE MEGELŐZÉSÉBEN ÉS KEZELÉSÉBEN MALIGNUS BETEGSÉGEKBEN

A jelenlegi ajánlások még LMWH adását ajánlják daganatos betegek VTE-kezelésére. A legújabb klinikai tanulmányokban azonban már a direkt orális antikoagulánsok (DOAC-ok) és az LMWH-k összehasonlításával foglalkoznak (1).

A HOKUSAI-VTE CANCER klinikai tanulmányban az edoxaban szerepét vetették egybe LMWH adásával VTE kezelése során, aktív daganatos betegekben (5, 6). A klinikai vizsgálat edoxabankarján a betegek 12,8%-ában észleltek recidív trombózt vagy nagyobb vérzést, ugyanakkor az LMWH-val kezelték 13,5%-ában. Az edoxabannal kezeltékben kevesebb volt a recidív trombózis, ugyanakkor nagyobb számban fordult elő vérzéses szövődmény. A nagyobb számú vérzés elsősorban a gasztrointesztinális rákokban szenvedő betegekben jelentkezett.

A SELECT-D-tanulmányban a rivaroxaban és az LMWH hatékonyságának és biztonságosságának összehasonlítását végezték el daganatos betegek VTE-jében (7). Hat hónapos követési idő során a rivaroxabannal kezelt betegek 4%-ában, míg

3. TÁBLÁZAT: KHORANA-RIZIKÓSCORE

JELLEMZŐ	PONTOK
DAGANAT TÍPUSA	
LEGNAGYOBB RIZIKÓ: HASNYÁLMIRIGY, GYOMOR	2
NAGY RIZIKÓ: TUDÓ, OVÁRIUM, HÚGYHÓLYAG, HERE	1
HEMATOLÓGIAI MARKEREK	
THROMBOCYTOSIS (>350 g/l)	1
LEUKOCYTOSIS (>11 g/l)	1
ANÉMIA (HGB <100 g/l)	1
BETEGADAT	
TESTTÖMEGINDEX (BMI) >35 kg/m ²	1

az LMWH-val kezelték 11%-i észleltek VTE-t. Nagyobb vérzés rivaroxabanos karon 6%-ban, az LMWH-val kezelték 4%-i tapasztaltak. A vérzéseket általában észlelték gasztrointesztinális vagy urológiai tumorokban szenvedő betegekben. Később a klinikai tanulmányból kizárták az oesophagus- és gastrooesophagustumoros betegek.

A CARAVAGGIO klinikai tanulmányban az apixabant és az LMWH összehasonlították össze (8). A vizsgálat hónapig tartott. 576 beteg kapott apixabant, a kezelés első hetében 2 mg-ot, később napi 2×5 mg-másik 679 beteg dalteparinje kapott szubkután. A vizsgálat

hónapjában naponta egyszer 200 NE/kg dózisban, később 150 mg/kg dózisban alkalmazták a dalteparint. Az apixabant kapó csoportban 32 betegben észlelték trombózist (5,6%), a dalteparint kapókban 46 trombózis fordult elő (7,9%). Nagyobb vérzés az apixabanos csoportban, 22 betegben (3,8%), míg a dalteparinos csoportban 23 betegben (4,0%) fordult elő. Az orálisan alkalmazható apixaban tehát úgy volt képes csök-

kenteni a VTE-k számát, hogy közben a vérzéses szövődmények gyakorisága nem nőtt.

KÖVETKEZTETÉSEK

Daganatos megbetegedésekben a vénás tromboembóliák gyógyszeres megelőzése és kezelése még lezáratlan kérdés. A jelenlegi ajánlások többsége LMWH tartós alkalmazását ajánlja. Az újabb közlemények

azonban már hangsúlyozzák, hogy a DOAC-ok is alkalmazhatók VTE megelőzésére, illetve kezelésére daganatos betegekben is. Az orálisan alkalmazható DOAC-ok kényelmesebb beviteli módot jelentenek a betegek számára, mint a hónapokon át injekció formájában adott LMWH-k. A kérdést újabb klinikai vizsgálatok dönthetik el, amelyek a DOAC-ok hatékonyságáról és biztonságosságáról fognak újabb klinikai adatokat szolgáltatni.

IRODALOM

1. Kimpton M, Carrier M. What's new in the prevention and treatment of cancer-associated thrombosis? Hematology, American Society of Hematology Education Program, 2019; 158–66.
2. Kahale LA, Hakoum MB, Tsolakian IG et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer (review). Cochrane Database, 2018. doi: 10.1002/14651858.
3. Khorana AA, Francis CW. Risk prediction of cancer-associated thrombosis: appraising the first decade developing the future. Thromb. Res. 2018; 164 (suppl.): S70–S76.
4. Boda Z. Trombózis, antikoaguláns-terápia malignus betegségekben. In: Boda Z. Vénás tromboembóliák – antikoaguláns-terápia. Medicina Könyvkiadó, 2014; 161–168.
5. Raskob G, Segers A, Boda Z. et al. Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial. Lancet Haematology, 2016; 3: E379–E387.
6. Raskob G, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. N. Engl. J. Med. 2018; 378: 615–624.
7. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). J. Clin. Oncol. 2018; 36: 2017–2023.
8. Agnelli GA, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. N. Engl. J. Med. 2020; 382: 1599–1607.

CR Congress Report
Your conference coverage

Cardiology Gastroenterology Hematology Internal Medicine Oncology

Internal Medicine 2021-03-08

Study suggests interleukin-6 receptor antagonists may improve outcomes in critically ill patients with COVID-19

In critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) receiving organ support in intensive care units (ICUs), treatment with the interleukin-6 receptor antagonists tocilizumab and sarilumab improved outcomes, including

Internal Medicine 2021-03-04

People with SARS-CoV-2 antibodies have a strong response to a single dose of mRNA COVID-19 vacc...

Healthcare workers with previous coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection,...

Internal Medicine 2021-03-03

High Incidence of Kidney Injury That Leads to CKD After Heart Transplantation

Most Popular

Oncology

Global Perspectives on Breast Cancer Care during the COVID-19...

2020-12-21

Hematology

Effect of Pembrolizumab Monotherapy Versus Brentuximab Vedot...

2020-12-21

Hematology

Novelties on the treatment of Multiple Myeloma and Plasma Ce...

2020-12-17

Hematology

Comprehensive summary of novel multiple myeloma data from AS...