

Choroba nowotworowa a zakrzepica

Transkrypt podcastu

Z udziałem ekspertów:

prof. Dimitrios Tsakiris, Uniwersytet w Bazylei, Szwajcaria

dr Lars Asmis, Uniwersytet w Zurychu, Szwajcaria

Wprowadzenie:

Tonke de Jong (COR2ED)

Uwaga:

Podcasty HEMOSTASIS CONNECT zostały opracowane z myślą o ich słuchaniu. Zachęcamy, aby w miarę możliwości odsłuchać nagranie. Materiał audio zawiera intonację i niuansy, które trudno przekazać wyłącznie na piśmie. Transkrypty podcastów są poddawane edycji, aby ułatwić odbiór tekstu. Przed zacytowaniem wersji drukowanej prosimy o weryfikację odpowiedniej ścieżki dźwiękowej.

Podcast powstał z inicjatywy COR2ED i został opracowany przez HEMOSTASIS CONNECT – międzynarodową grupę ekspertów w dziedzinie hematologii. Podcast powstał dzięki wsparciu w ramach niezależnego grantu edukacyjnego firmy Viatris.

Wyrażone w materiale opinie są wyłącznie poglądami ekspertów. Niekoniecznie odzwierciedlają one stanowisko instytucji, z którymi są związani eksperci, ani też grupy HEMOSTASIS CONNECT.

Oświadczenia ekspertów dotyczące konfliktu interesów można znaleźć na stronie internetowej COR2ED.

Dimitrios Tsakiris

Dzień dobry Państwu. Nazywam się Dimitrios Tsakiris, jestem hematologiem z Uniwersytetu w Bazylei w Szwajcarii, specjalizującym się w hemostazie klinicznej i diagnostycznej. Z przyjemnością udostępniam Państwu dziś podcast na temat zakrzepicy związanej z chorobami nowotworowymi. Wraz z moim rozmówcą, dr. Asmisem, chętnie podzielimy się z Państwem naszą wiedzą, która według nas jest istotna dla słuchaczy, ponieważ podcast ten może pomóc Państwu w stratyfikacji pacjentów pod względem ryzyka zakrzepicy na tle choroby nowotworowej oraz w wyborze optymalnego leczenia w danej sytuacji.

Najpierw jednak przedstawię mojego rozmówcę, dr. Larsa Asmisa. Jest on także hematologiem i również specjalizuje się w hemostazie. Doktorze Asmis, czy może Pan powiedzieć kilka słów na temat swojego obszaru zainteresowań?

Lars Asmis

Dzień dobry, Dimitrios. Tak, nazywam się Lars Asmis. Współpracuję z Uniwersytetem w Zurychu. Prowadzę prywatną praktykę jako hematolog specjalizujący się w koagulacji. Od

wielu lat interesuję się nowotworami i zakrzepicą. Wiele lat temu prowadziliśmy badania nad komórkami śródbłonna wykazującymi ekspresję czynnika tkankowego i sposobami jej ograniczania.

Dimitrios Tsakiris

Dziękuję za to wprowadzenie, Lars. Zaczniemy naszą dyskusję. Mówiąc o zakrzepicy związanej z rakiem, nie sposób nie wspomnieć o przyczynie tego ryzyka, a jest nią fakt, że nowotwór zachowuje się inaczej u tych pacjentów.

Wyróżniamy dwa podstawowe modele ryzyka zakrzepicy. Komórki nowotworowe mają zdolność wytwarzania czynnika tkankowego lub substancji podobnych do czynnika tkankowego, czyli prokoagulantów, które mogą aktywować hemostazę i wywoływać zakrzepicę. Może to być wieloczynnikowe, ale to typ guza wpływa na ryzyko związane z intensywnością zjawiska. Szacuje się, że u pacjentów z chorobą nowotworową ryzyko względne wystąpienia incydentu zakrzepowo-zatorowego jest około 5 do 6 razy wyższe niż u pacjentów bez nowotworu, jednak w zależności od rodzaju guza ryzyko to może jeszcze bardziej się różnić.

Lars, czy możesz powiedzieć coś więcej na temat rodzajów guzów i ryzyka zakrzepicy? Na przykład które są bardziej niebezpieczne?

Lars Asmis

Cóż, wspomniałeś o patofizjologii prokoagulantów nowotworowych, które mogą być produkowane przez guzy. Wspomniałeś również o guzach, które same w sobie mogą stanowić źródło ekspresji czynników tkankowych lub przy których organizm reagujący na guza doprowadza do ektopowej ekspresji czynników tkankowych, na przykład w komórkach śródbłonna, jak w projekcie, o którym mówiłem na początku.

Wiadomo, że gruczolakoraki wytwarzają nowotworowe substancje prokoagulacyjne. Prawie wszystkie rodzaje guzów mogą prowadzić do produkcji tak zwanych mikropęcherzyków. Są to subkomórkowe fragmenty komórek nowotworowych, które mogą krążyć, ale też organizm, w reakcji na nowotwór, może doprowadzić do produkcji mikropęcherzyków śródbłonna lub płytek krwi. Istnieje zatem wiele aktywnych mechanizmów.

Wiemy, że gruczolakoraki wytwarzające śluz są wysoce prokoagulacyjne. Wiemy, że na przykład nowotwory hematologiczne mogą być wysoce prokoagulacyjne przez związane z nimi cytokiny. Nie wiem, czy istnieje lista nowotworów, które w tym przodują, ale te różnorodne mechanizmy mogą wchodzić w interakcje ze sobą i z pewnością mogą występować jednocześnie.

Dimitrios Tsakiris

Zgadza się. Chodzi mi o to, że 20 lat temu nie wiedzieliśmy tak dużo o mnogości powodów i przyczyn zakrzepicy.

Jeśli chodzi o typy nowotworów, w literaturze można znaleźć listy, które wskazują, że guzy mózgu, trzustki lub jajnika częściej powodują zakrzepicę niż inne. Oczywiście, tak jak wspomniałeś, są to również kwestie osobnicze u pacjentów. Czy uważasz jednak, że багаż

genetyczny pacjenta odgrywa tu jakąś rolę? Gdy mowa o zakrzepicy, jako hematolog najpierw myślę o nadkrzepliwości wrodzonej. Czy uważasz, że jest to dodatkowy czynnik obciążający? Czy też typ nowotworu przeważa nad ryzykiem związanym z genetycznym podłożem nadkrzepliwości?

Lars Asmis

Przygotowując się do tego webinarium, znalazłem opracowanie Grupy Wells z Kanady, aktualnie będące w druku, w którym przeanalizowano klasyczne czynniki ryzyka i ich interakcje z nadkrzepliwością wrodzoną. Okazało się, że spośród klasycznych czynników ryzyka nadkrzepliwości tylko czynnik V Leiden wchodził w interakcje z ich modelem, zwiększając ryzyko Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej lub, odpowiednio, ryzyko zakrzepicy związanej z chorobą nowotworową. Obok czynnika V Leiden były osoby z grupą krwi inną niż 0, u których występowało zwiększone ryzyko, a czynniki te mają charakter nie tyle addytywny, co raczej multiplikatywny, w uproszczonej wersji.

Dimitrios Tsakiris

Oznacza to, że, w zależności od historii medycznej pacjenta, możemy rozważyć badanie pod kątem nadkrzepliwości i mądrze wybrać, czy jest ono potrzebne, czy nie.

Pozwolę sobie jednak przejść do ciekawszej części naszej rozmowy, mianowicie leczenia. W przypadku wystąpienia zakrzepicy należy ją leczyć. Leczenie jest, powiedzmy, działaniem złożonym, ponieważ nie są to tacy sami pacjenci, jak pacjenci z zakrzepicą, ale bez choroby nowotworowej. Pierwszą kwestią, którą chciałbym teraz omówić, jest dostępność narzędzi, którymi dysponujemy w celu przewidywania lub stratyfikacji ryzyka zakrzepicy i kategoryzowania pacjentów jako pacjentów, u których występuje ryzyko zakrzepicy, większe ryzyko zakrzepicy lub mniejsze ryzyko zakrzepicy. W literaturze znalazłem siedem lub osiem opublikowanych skal dotyczących oceny ryzyka zakrzepicy, jednak tylko kilka z nich, na przykład skala Khorana czy skala Vienna i skala Pabinger, zostały prospektywnie zweryfikowane w badaniach klinicznych. Jakie są Twoje doświadczenia w zakresie korzystania ze skal i czy preferujesz którąś z nich?

Lars Asmis

Cóż, kilka skal zostało zweryfikowanych i, jak wspomniałeś, wszystko zależy od tego, z którym badaniem jest Ci po drodze. Można dyskutować, że skala Khorana jest zweryfikowana. Można dyskutować, że skala Vienna jest zweryfikowana oraz że, na przykład, skala PROTECHT jest zweryfikowana. Nie jest to jednak definitywna lista.

Mam pewien problem z korzystaniem z tych skal, a raczej może nie lubię ograniczać się tylko do skali w ocenie ryzyka, ale do tego wrócę za moment. W skalach tych często występują zmienne wykorzystywane do oceny ryzyka, które nie są dostępne w standardowej praktyce medycznej, przykładowo skala Vienna wykorzystuje selektywną P jako parametr. To doskonale sprawdza się w warunkach badawczych, ale nie na co dzień, gdy mamy do dyspozycji laboratorium kliniczne. Skala Khorana w rzeczywistości obejmuje tylko jeden znany, zweryfikowany predykcyjny czynnik ryzyka ŻChZZ – wskaźnik masy ciała. Inne uwzględnione tam parametry, takie jak liczba płytek krwi, typ nowotworu i poziom hemoglobiny przed

chemioterapią, nie są klasycznymi czynnikami ryzyka ŻChZZ. Zatem tak, na poziomie statystycznym to może się sprawdzić, ale jako jedyna funkcja śmiem twierdzić, że ma ograniczoną wartość.

Zatem mój wniosek jest taki: stosuję ocenę kliniczną lub własne oszacowanie podstawowego ryzyka ŻChZZ, biorąc pod uwagę wiek pacjenta, wskaźnik masy ciała pacjenta, historię ŻChZZ u pacjenta, historię ŻChZZ w rodzinie, jeśli są znane, choroby zakrzepowo-zatorowe. I to próbuję włączyć do całego równania. Dlatego staram się łączyć znaną skalę oceny ryzyka z oceną kliniczną lub opartą na doświadczeniu.

Dimitrios Tsakiris

Tak, dziękuję Ci za to. Niemniej jednak przykładowo skala Khorana została włączona do wytycznych dotyczących wskazań leczenia pacjentów ambulatoryjnych z chorobą nowotworową otrzymujących chemioterapię. Czy możesz skomentować, czy jest różnica między hospitalizowanym i ambulatoryjnym pacjentem onkologicznym? Dlaczego mamy jasne wytyczne, wyraźne wskazania dotyczące leczenia pacjentów hospitalizowanych, podczas gdy pacjenci ambulatoryjni otrzymujący chemioterapię nie są uwzględnieni, przynajmniej w odniesieniu do ogólnego typu nowotworu, w wytycznych dotyczących pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej?

Lars Asmis

Myślę, że chodzi o nawyki lekarzy, które często trudno jest zmienić. Onkolodzy, być może częściej niż hematolodzy, którzy dużo pracują z układem krzepnięcia, niechętnie wprowadzają profilaktykę ŻChZZ. W moim odczuciu znacznie łatwiej im jest podać pacjentowi stosunkowo silny i skuteczny środek chemioterapeutyczny, nawet we wlewie dożylnym lub podskórnym, na długo przed tym, zanim zgodzą się na dłuższe podawanie heparyny drobnocząsteczkowej.

To moja perspektywa, ale jest też trochę opublikowanych danych na ten temat. Sądzę, że gdy pacjent przebywa w szpitalu, lekarzom łatwiej zaakceptować fakt, że potrzebuje profilaktyki ŻChZZ, podczas gdy w warunkach ambulatoryjnych wahają się z jej wdrożeniem. Częściowo może to mieć również związek z faktem, że heparyny drobnocząsteczkowe musiały być wstrzykiwane, a teraz mamy alternatywę w postaci bezpośrednich doustnych antykoagulantów. Jednak w moim odczuciu nie doprowadziło to do powszechnej akceptacji faktu, że ryzyko ŻChZZ u pacjentów onkologicznych może być tak wysokie, że może wymagać pierwotnej profilaktyki ŻChZZ lub uzasadniać ją.

Dimitrios Tsakiris

Tak, zgadza się. Z mojego doświadczenia wynika, że również onkolodzy byli bardziej powściągliwi w tej kwestii, ale obecnie są zachęceni, na przykład poprzez wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, aby przynajmniej informować pacjentów o ryzyku zakrzepicy, a w pewnych okolicznościach, w zależności od typu nowotworu i przewidywanego ryzyka w skali Khorana, wskazana jest profilaktyka pierwotna z użyciem heparyn drobnocząsteczkowych lub nowszych bezpośrednich antykoagulantów.

Wróćmy jednak do stwierdzonej zakrzepicy. Mamy pacjenta onkologicznego, który dostaje zakrzepicy. Musimy zatem wdrożyć leczenie. Tradycyjnie, od czasu przełomowego badania

CLOT ponad 30 lat temu, heparyna drobnocząsteczkowa jest leczeniem z wyboru. W międzyczasie zaczęto stosować nowsze bezpośrednio doustne antykoagulanty. Zostały one wstępnie przetestowane w badaniach rejestrowych u pacjentów ogólnych, a następnie z powodzeniem u pacjentów onkologicznych i zostały uznane za skuteczne i bezpieczne. Teraz pytanie: jak wybrać? Podamy tym pacjentom heparyny drobnocząsteczkowe czy leki z grupy DOAC? Jakie jest Twoje doświadczenie w tej materii, Lars?

Lars Asmis

Cóż, skrytykowałem onkologów za opieszałość w zmianie nawyków. Muszę przyznać, że sam nie lubię ich zmieniać. Jestem gorącym zwolennikiem badania CLOT z 2003 roku. Zostało ono zaprojektowane jako badanie typu superiority. Przeanalizowano nawracającą ŻChZZ i odpowiedni parametr w stosunku do objawowej ŻChZZ. Wszystkie badania dotyczące bezpośrednich doustnych antykoagulantów zostały przeprowadzone jako badania typu non-inferiority. Obejmowały one również incydentalną ŻChZZ, istnieje jeszcze kilka innych czynników utrudniających porównanie tych badań.

Krótko mówiąc, moim zdaniem heparyny drobnocząsteczkowe pozostają podstawową metodą leczenia ŻChZZ związanej z nowotworem. Znam wytyczne i metaanalizy, które wskazują obecnie, że leki z grupy DOAC leczą ŻChZZ skuteczniej niż heparyny drobnocząsteczkowe, przy czym ceną jest zwiększone ryzyko krwawienia.

Autorka badania CLOT, Agnes Lee, opracowała strategię, którą uważam za bardzo użyteczną i którą staram się stosować, zakładającą podejście trzyetapowe. Najpierw patrzymy na ryzyko krwawienia. Jakie ryzyko krwawienia występuje u mojego pacjenta? Następnie na interakcje medyczne. Czy interakcje z ewentualną terapią nowotworową są problemem? Trzecia kwestia to typ nowotworu, w przypadku nowotworów przewodu pokarmowego lub urologicznych, to postaci nowotworów, które były w większości wykluczone lub niedostatecznie reprezentowane w badaniach nad lekami z grupy DOAC w terapii zakrzepicy związanej z nowotworami.

W razie występowania któregokolwiek ze wspomnianych czynników zostają nam heparyny drobnocząsteczkowe. Z kolei w razie ich braku można oczywiście zacząć od wybranego bezpośrednio doustnego antykoagulantu. I to jest właśnie to podejście opracowane przez Agnes Lee, które przyjąłem i stosuję.

Dimitrios Tsakiris

Propozycja Agnes Lee jest bardzo obrazowa i łatwa do przyswojenia, a także łatwa do zastosowania. Nadal jednak istnieją pacjenci, przy których nie można zastosować tej samej miary. Przykładowo co zrobić z małopłytkowością? Co z czasem trwania badania? Jak długo leczyć za pomocą heparyn drobnocząsteczkowych? Badanie CLOT nie trwało bardzo długo. Jak sobie z tym poradzić?

Lars Asmis

Cóż, pytanie o czas trwania leczenia jest bardzo dobre. Dla sześciu miesięcy mamy rzetelne dane, od trzech do sześciu miesięcy w badaniu CLOT oraz w badaniach dotyczących leków DOAC. Po sześciu miesiącach mamy niewiadomą. Jak mówił Armand Trousseau, który jako

pierwszy odkrył związek między chorobą nowotworową a zakrzepicą, lekarze powinni bez wahania przyznać się do swojej ignorancji.

Nie wiemy, jak długi jest optymalny okres leczenia i kropka. Możemy dostosowywać, możemy rozmawiać z pacjentami, możemy uwzględniać preferencje pacjentów, możemy, na przykład, rozważyć kroki zmniejszania dawki. Przykładowo w badaniu CLOT początkowa dawka heparyny drobnocząsteczkowej wynosiła 200 jednostek międzynarodowych, aby następnie zejść do 150. Podobnie istnieją dane spoza środowiska onkologicznego, w których dla apiksabanu i rywaroksabanu można stosować połowę dawek terapeutycznych przy akceptowalnym bilansie korzyści do ryzyka, jeśli chodzi o zapobieganie krwawieniom i zakrzepicy. Nie wiem tego, ale być może te obniżone dawki sprawdzą się też u pacjentów onkologicznych. Nie wiemy tego. Są też prowadzone badania, które mogą nam w tym pomóc.

Dimitrios Tsakiris

Tak, ale ogólnie myślę, że tak długo, jak obecny jest guz, leczenie powinno być kontynuowane.

Lars Asmis

Zgadzam się, że leczenie powinno być kontynuowane. Ale z jaką dawką? To jest kwestia, którą chciałbym poruszyć. Być może nie potrzebujemy dawki terapeutycznej. I znowu, nie mam na to dowodów w przypadku bezpośrednich doustnych antykoagulantów u pacjentów onkologicznych, ale byłby to bardzo interesujący cel lub interesujący kontekst do zbadania.

Dimitrios Tsakiris

Zanim zakończymy nasz podcast, chciałbym poruszyć pewną kwestię. Dwa marginalne problemy, które wydają się interesujące. Ostatnio pojawia się coraz więcej publikacji na temat kardioonkologii. Chodzi o pacjentów onkologicznych z chorobami serca. Na przykład typowy pacjent z chorobą serca, który wymaga leczenia przeciwzakrzepowego, to pacjent z migotaniem przedsionków i wiemy, a przynajmniej literatura podaje, że leczenie nowotworu i sam nowotwór są uważane za czynniki powodujące migotanie przedsionków. Jak zatem leczyć migotanie przedsionków u pacjenta onkologicznego? Podamy mu heparynę drobnocząsteczkową ze względu na nowotwór, czy też może leki z grupy DOAC, które są leczeniem z wyboru w migotaniu przedsionków poza spektrum nowotworów? Nadal jednak pacjenci leczeni DOAC mają pewne ograniczenia dotyczące wyboru leku, ponieważ nowotwory przewodu pokarmowego stanowią przeciwwskazanie. Podobna sytuacja jest u pacjentów ze skłonnością do krwawień. Problem polega na tym, co zrobić. Nie wiemy, ponieważ problem migotania przedsionków u pacjentów onkologicznych nadal jest kwestią otwartą. Nie mamy ukierunkowanych badań prospektywnych w tym zakresie. Powiesz nam, jak Ty sobie z tym radzisz, Lars?

Lars Asmis

Spróbuję. Pytanie było: „jak leczymy takich pacjentów?”. Powiedziałbym, że bardzo ostrożnie. Zwiększony nadzór jest kluczowy u tych pacjentów. Niewydolność nerek występuje częściej u pacjentów onkologicznych i odgrywa rolę w leczeniu lekami DOAC, zatem musimy przyjrzeć się tym czynnikom. Musimy mieć na uwadze metabolizm wątrobowy. Jeśli chodzi o leki z grupy DOAC i pojedynczą terapię nowotworową, Cihan Ay z

Wiednia napisał artykuł, w którym twierdzi, że tylko w rzadkich przypadkach występuje interakcja między bezpośrednim doustnym koagulantem i terapią nowotworową. Moja odpowiedź brzmi, że w momencie, w którym pojawią się inne CYP3A4 metabolity lub leki metabolizujące, czyli pacjenci zaczną korzystać z psychoterapii bądź leków neuroleptycznych czy nasennych, które mogą wchodzić w drogę cytochromu P450, wówczas możemy być bardziej skłonni sprawdzić poziom anty-Xa lub anty-IIa, w zależności od stosowanego leku z grupy DOAC.

Musimy po prostu być bardziej świadomi tego, co dzieje się u naszych pacjentów. Musimy badać właściwe parametry, w tym czynność nerek i wątroby, a także interakcje, które mogą wystąpić pod kątem CYP3A4 lub innym.

Dimitrios Tsakiris

Dziękuję Ci za to. Nie zostało nam zbyt dużo czasu, ale chciałbym poruszyć pewien temat, który moim zdaniem jest już nieaktualny, ale Ty możesz się z tym nie zgadzać – mianowicie możliwe działanie przeciwnowotworowe antykoagulantów. W czasach przeprowadzania badania CLOT 20 lat temu odnotowano możliwy efekt przeciwnowotworowy u pacjentów, którzy nie mieli rozległej choroby. Późniejsze ukierunkowane badania nie potwierdziły tego, a dyskusja na temat efektu przeciwnowotworowego została porzucona. Czy możesz powiedzieć, w jednym zdaniu, ponieważ nasz czas dobiega końca, czy zgadzasz się z tym, czy też masz inne poglądy?

Lars Asmis

Ze względu na to, że trudno mi zmienić swoje nawyki, widzę potencjalną rolę heparyn drobnocząsteczkowych w leczeniu chorób zapalnych. Tak więc tam, gdzie pojawiają się cytokiny, myślę że heparyny drobnocząsteczkowe mogą być pomocne. Zgadzam się z Twoją oceną, że około 2000 roku przeprowadzono metaanalizy, które wyraźnie wykazały poprawę przeżywalności. Po 2010 roku w metaanalizach pojawiły się inne sformułowania, a bodaj w 2016 roku widziałem metaanalizę informującą, że nie wykazano efektu poprawy przeżywalności, ale nadal może istnieć efekt antymetastatyczny. Sądzę, że kontekst się zmienił, ponieważ wcześniej pacjenci nie otrzymywali heparyn drobnocząsteczkowych, teraz ma to miejsce o wiele częściej. Może to być czynnik zakłócający, przez który tracimy ten efekt w metaanalizach. Nie widziałem badania z jednoznacznymi wnioskami w tym temacie. Jestem zwolennikiem heparyn drobnocząsteczkowych ze względu na fakt, że stanowią mieszaną cząsteczek o różnych celach wiązania. Wolę myśleć, że odgrywają pewną rolę, zwłaszcza w chorobach zapalnych lub z towarzyszącym stanem zapalnym.

Dimitrios Tsakiris

Dziękuję za to, Lars. Nasz podcast dobiegł końca. Zanim się pożegnamy, chciałbym przekazać Państwu dwa kluczowe wnioski do zapamiętania. Po pierwsze heparyny i/lub leki z grupy DOAC są skuteczną i bezpieczną opcją w leczeniu zakrzepicy u pacjentów onkologicznych. Po drugie pierwotna profilaktyka przeciwzakrzepowa jest skuteczna u wybranych pacjentów z chorobą nowotworową, ale nadal pozostaje kwestią dyskusyjną w przypadku większości nowotworów. Lars, chcesz dodać ostatnie słowo?

Lars Asmis

Całkowicie zgadzam się z Twoimi wnioskami. Ponadto chciałbym skoncentrować się na znaczeniu rozmowy z pacjentami, w tym również na temat ich preferencji co do planu leczenia, ponieważ w ten sposób możemy poprawić jakość życia w kontekście nowotworowym.

Dimitrios Tsakiris

Dziękuję za Twój wkład w tę rozmowę, Lars. Dziękuję słuchaczom za uwagę. Dziękuję

Tonke de Jong

Ten podcast jest inicjatywą COR2ED i został opracowany przez HEMOSTASIS CONNECT, grupę międzynarodowych ekspertów w dziedzinie hemostazy. Wyrażone poglądy są osobistymi opiniami ekspertów i niekoniecznie reprezentują poglądy organizacji, z którymi eksperci są związani, lub pozostałej części grupy HEMOSTASIS CONNECT. Oświadczenia ekspertów dotyczące konfliktu interesów można znaleźć na stronie internetowej COR2ED.