

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ): jak długo prowadzić leczenie przeciwzakrzepowe?

Transkrypt podcastu

Z udziałem ekspertów:

prof. Dimitrios Tsakiris, Uniwersytet w Bazylei, Szwajcaria

prof. Jerzy Windyga, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Warszawa, Polska

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 niuanse, 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

Nazywam się Dimitrios Tsakiris. Jestem hematologiem, specjalizuję się w aspektach klinicznych i diagnostycznych hemostazy. Pracuję w Szwajcarii, na Uniwersytecie w Bazylei. Wraz z profesorem Jerzym Windygą zapraszam dziś do wysłuchania podcastu, w którym wspólnie omówimy istotne zagadnienia związane z zakrzepicą żylną i czasem trwania terapii przeciwzakrzepowej. Wiedza w tym zakresie umożliwia precyzyjne dobieranie leków przeciwzakrzepowych i dostosowywanie terapii do potrzeb pacjenta.

Z wielką przyjemnością witam mojego dzisiejszego gościa – profesora Jerzego Windygę, specjalistę w dziedzinie hematologii. Dzień dobry Jerzy, czy mógłbyś proszę powiedzieć nam kilka słów o swoim obszarze zainteresowań?

Jerzy Windyga

Dziękuję Dimitrios za zaproszenie. Cieszę się, że mogę wziąć udział w tej rozmowie. Jak już powiedziałeś, jestem hematologiem, kierownikiem Zakładu Hemostazy i Chorób Metabolicznych w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie.

W naszej klinice zajmujemy się diagnostyką i leczeniem łagodniejszych schorzeń hematologicznych u osób dorosłych, w tym zaburzeniami hemostazy i chorobami zakrzepowo-zatorowymi.

Dimitrios Tsakiris

Dziękuję. Zaczniemy naszą rozmowę od patofizjologii choroby zakrzepowej, a następnie omówimy leczenie tej jednostki chorobowej. Jeśli chodzi o patofizjologię, obecnie angiolodzy zasadniczo nie stosują rozróżnienia między zakrzepicą żył głębokich a zatorowością płucną. Uważają, że jest to jedna jednostka chorobowa i wymaga takiego samego leczenia.

Podstawowym czynnikiem wyzwalającym zdarzenie zakrzepowe jest zawsze uszkodzenie ściany naczynia lub uszkodzenie tkanki. Może to być uszkodzenie mechaniczne albo chemiczne, może to być też stan zapalny. Zawsze wiedzieliśmy, że stan zapalny może być bodźcem wyzwalającym, ale nie mieliśmy świadomości, że może mieć aż tak duże znaczenie. Rolę procesów zapalnych w patogenezie zakrzepicy ukazała pandemia COVID-19, skutkując upowszechnieniem terminu „thromboinflammation”.

Postępujemy o doświadczeniach profesora Windygi w tym temacie. Czy samo uszkodzenie tkanki jest jedynym i wystarczającym bodźcem?

Jerzy Windyga

Rzeczywiście pandemia COVID-19 skłoniła nas do zrewidowania dotychczasowych przekonań na temat zatorowości płucnej – czy po prostu zakrzepicy płucnej. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) jest chorobą wieloczynnikową. Istnieje wiele czynników ryzyka, które mają wpływ na rozwój tego schorzenia. Doskonale wiemy, że jest wiele czynników nabytych, które zapewne omówimy za chwilę nieco bardziej szczegółowo. Są też oczywiście czynniki dziedziczne, do których należą na przykład trombofilie wrodzone. Są także inne choroby lub stany patologiczne, które mogą przyczynić się do rozwoju żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych.

Dla mnie jako hematologa niektóre choroby są szczególnie interesujące – na przykład nocna napadowa hemoglobinuria czy nowotwory mieloproliferacyjne. Wspomniałem o tych dwóch grupach zaburzeń, ponieważ mają one w sobie coś bardzo charakterystycznego. Chodzi o to, że same leki przeciwzakrzepowe zwykle nie wystarczają do zapobiegania żylnych chorobom zakrzepowo-zatorowym – czy ogólnie zakrzepicy – u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią lub nowotworami mieloproliferacyjnymi. Oznacza to, że u osób z chorobami współistniejącymi określenie patofizjologii ŻChZZ ma kluczowe znaczenie, aby dostosować leczenie do indywidualnych uwarunkowań.

Dimitrios Tsakiris

Faktycznie. Wspomniałeś o kilku wadach nabytych, które mogą doprowadzić do zdarzenia zakrzepowego. Zakrzepica nie jest chorobą rzadką. Szacunkowa średnia zapadalność wynosi

jeden przypadek na tysiąc osób rocznie. U osób młodszych, poniżej 30. roku życia, wskaźnik ten może być 10-krotnie mniejszy. Z kolei u osób starszych może być 10-krotnie większy.

Zatem wiek sam w sobie jest czynnikiem ryzyka. Badania epidemiologiczne pokazują, że po 55. roku życia zapadalność na tę chorobę gwałtownie wzrasta.

Mówiąc o dziedzicznej trombofilii, czy twoim zdaniem podłoże genetyczne ma tak istotne znaczenie w kontekście choroby zakrzepowej? Dziedziczna trombofilia stanowiła przewagę ewolucyjną, zwiększając szanse na przetrwanie. Jednak w obecnych warunkach ma niekorzystne skutki zdrowotne. Co o tym sądzisz?

Jerzy Windyga

Rzeczywiście. To bardzo ciekawe zagadnienie. W literaturze przedmiotu są dostępne publikacje na ten temat. Czynniki V Leiden wykształcił się jako mechanizm adaptacyjny, zwiększający szanse na przeżycie kobiet podczas porodu. U kobiet z czynnikiem V Leiden obserwuje się zwykle mniejszą utratę krwi podczas porodu. Właśnie dlatego mutacja V Leiden jest tak często spotykana, zwłaszcza w populacji białej. Zatem tak, dziedziczna trombofilia stanowi jeden z wielu istotnych czynników, które mogą przyczynić się do wystąpienia pierwszego epizodu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych.

Oczywiście jeśli chodzi o nawrotową ŻChZZ, sytuacja jest znacznie bardziej złożona. Wydaje się, że trombofilie wrodzone nie przyczyniają się w tak dużym stopniu do ryzyka nawrotów ŻChZZ, choć oczywiście zależy to od typu wady. Na przykład mutacja czynnika V Leiden i mutacje genu protrombiny mają mniejszy wpływ na nawroty ŻChZZ. Z kolei niedobór białka C, białka S czy antytrombiny odgrywa ważną rolę w nawrotowej ŻChZZ.

Dimitrios Tsakiris

Dziękuję za te uwagi. Zatem płynnie przechodzimy do kolejnego tematu, jakim jest leczenie choroby zakrzepowej. Jeśli zgłasza się do nas pacjent z zakrzepicą, nie ulega wątpliwości, że trzeba zastosować leczenie przeciwzakrzepowe. Ale czy potrzebujemy opisywanych w literaturze wskaźników prognostycznych lub skal ryzyka? Ze swojej praktyki wiem, że niektóre z dostępnych skal oceny zostały przebadane prospektywnie. Warto wymienić dwie – wiedeńską skalę predykcyjną i skalę Dutch. Na potrzeby identyfikacji ryzyka wykorzystują one powszechnie przyjęte czynniki oceny. Natomiast z mojej praktyki klinicznej wynika, że decyzje terapeutyczne dotyczące zakrzepicy podejmowane są nie na podstawie skal oceny, ale bezpośrednio na podstawie obrazu klinicznego. Co o tym sądzisz?

Jerzy Windyga

Rzeczywiście. Zgadzam się. Wiem, że trwa dyskusja na ten temat, ale według mojego stanu wiedzy międzynarodowe wytyczne nie zalecają ich rutynowego stosowania w codziennej praktyce ze względu na brak wystarczającej weryfikacji w badaniach klinicznych.

W naszym ośrodku zazwyczaj decydujemy o czasie trwania leczenia na podstawie nabytych i dziedzicznych czynników ryzyka, które przyczyniają się do wystąpienia pierwszego epizodu oraz oczywiście ryzyka wystąpienia kolejnych epizodów ŻChZZ. Jednocześnie zawsze bierzemy pod uwagę ryzyko powikłań krwotocznych, ponieważ wiadomo, że leki przeciwzakrzepowe niestety nadal wiążą się ze zwiększonym ryzykiem takich powikłań.

Kluczową kwestią jest ocena korzyści z przedłużonego leczenia przeciwzakrzepowego w stosunku do ryzyka powikłań krwotocznych u danego pacjenta.

Dimitrios Tsakiris

To prawda. Zgodnie z tradycyjnym podejściem leczenie trwało krótko – trzy lub sześć miesięcy w zależności od ośrodka. Z kolei badania pokazują, że ryzyko nawrotu zakrzepicy utrzymuje się na wysokim poziomie przez całe życie. W przypadku zakrzepicy idiopatycznej, niesprowokowanej, obowiązujące wytyczne zalecają prowadzenie leczenia przeciwzakrzepowego przez całe życie, o ile u pacjenta nie występują przeciwwskazania – takie jak wysokie ryzyko krwawienia.

Jaki jest twój punkt widzenia? U niektórych lekarzy występuje pewna blokada psychiczna przed takim podejściem. Nie zalecają prowadzenia leczenia przeciwzakrzepowego przez całe życie u młodych pacjentów po wystąpieniu zdarzenia zakrzepowego.

Jerzy Windyga

To bardzo ciekawy aspekt. Wprowadzenie bezpośrednich doustnych antykoagulantów (DOAC) spowodowało znaczącą zmianę podejścia. Zaczęliśmy stosować te leki, ponieważ uprościły leczenie pacjentów z ŻChZZ. W przypadku leków z grupy DOAC istnieje mniejsze ryzyko powikłań krwotocznych. Jednocześnie są one bardzo wygodne dla pacjenta, przede wszystkim dlatego, że eliminują konieczność monitorowania INR w trakcie leczenia, co jest oczywiście konieczne w przypadku antagonistów witaminy K.

Z drugiej strony margines bezpieczeństwa jest teraz znacznie większy, a dzięki temu można przedłużać leczenie. Zgadzam się też z tobą w kwestii niesprowokowanej ŻChZZ. Natomiast jeśli chodzi o ŻChZZ związaną z umiarkowanymi czynnikami ryzyka, uważam, że niektórzy pacjenci mogą wynosić korzyści z przedłużonej antykoagulacji.

I wreszcie pacjenci z utrzymującymi się istotnymi czynnikami ryzyka rozwoju ŻChZZ. Zasadniczo chorych z tej grupy należy leczyć bezterminowo, nawet przez całe życie. Mam tutaj na myśli pacjentów z chorobą nowotworową albo zespołem antyfosfolipidowym, ale także oczywiście osoby z nawrotową ŻChZZ. W tej grupie zdecydowanie uzasadnione jest dla mnie leczenie przez całe życie – ze względu na oczywiste korzyści dla pacjenta. Naturalnie zawsze bierzemy pod uwagę ryzyko krwawienia.

Dimitrios Tsakiris

Poruszyłeś bardzo ciekawy temat. Gdy pacjent jest leczony przeciwzakrzepowo, ryzyko nawrotu zmniejsza się wraz z upływem czasu. Po 4–5 latach ryzyko nawrotu staje się porównywalne z ryzykiem krwawienia wynikającym ze stosowania antykoagulantów. Wówczas pacjent i lekarz muszą zdecydować, czy pacjent ma dalej żyć z ryzykiem krwawienia czy też z ryzykiem wystąpienia zdarzenia zakrzepowego. Jak należy postępować w takich przypadkach?

Jerzy Windyga

Dimitrios, moim zdaniem jest to bardzo ważne zagadnienie w naszej rozmowie. Przede wszystkim trzeba porozmawiać z pacjentem, aby poznać jego oczekiwania i obawy. W mojej praktyce większość chorych boi się nawrotu zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości

płucnej, a w związku z tym decyduje się na dalsze leczenie. Ale masz rację, nawet jeśli ryzyko krwawienia nie jest bardzo wysokie, część chorych obawia się powikłań krwotocznych. Dla tych pacjentów – a przynajmniej części z nich – mamy rozwiązanie, ponieważ można u nich stosować leki przeciwzakrzepowe z grupy DOAC w niższych dawkach. W ten sposób możemy obniżyć ryzyko powikłań krwotocznych, a jednocześnie nadal chronić pacjentów przed żylną chorobą zakrzepowo-zatorową.

Naturalnie u niektórych pacjentów nie jest to dobre rozwiązanie. Mam na myśli osoby o bardzo wysokim ryzyku nawrotów ŻChZZ. Ale z drugiej strony, jestem przekonany, że to rozwiązanie może okazać się skuteczne u wielu chorych i zyskać ich uznanie.

Dimitrios Tsakiris

Świetnie. Cieszę się, że o tym wspomniałeś. Rzeczywiście zaletą leków z grupy DOAC jest możliwość zmniejszonego dawkowania. Tak jak wspomniałeś, zapewniają one taką samą skuteczność przy mniejszym ryzyku krwawienia.

Mam jeszcze pytanie dotyczące zespołu antyfosfolipidowego. Chorzy z tym zespołem są zwykle przewlekle leczeni przeciwzakrzepowo. Co należy zrobić, gdy wyniki badań przestają potwierdzać obecność tego zespołu? Po kilku latach, pięciu, szeciu, dziesięciu, w badaniach laboratoryjnych nie stwierdza się już obecności przeciwciał antyfosfolipidowych. Nie jest to bardzo częsta sytuacja, ale jest możliwa. Zgodnie z tradycyjnym podejściem w przypadku utrzymujących się negatywnych wyników odstawiano leczenie przeciwzakrzepowe. Czy jest to prawidłowa strategia? A może takich pacjentów trzeba nadal leczyć? Jak to wygląda w twojej praktyce? Według najnowszych wytycznych tacy chorzy powinni być leczeni przez całe życie.

Jerzy Windyga

Zgadza się. Właśnie tak. To bardzo ciekawe zagadnienie. U niektórych pacjentów występują bardzo wysokie miana przeciwciał antykardiolipinowych, przeciwciał anti-β2-GP1, a jednocześnie stwierdza się na przykład antykoagulant toczeniowy, który jest najprawdopodobniej najbardziej istotnym przeciwciałem antyfosfolipidowym pod względem ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. W swojej praktyce klinicznej nie spotkałem się z sytuacją, w której wysokie miana tych przeciwciał całkowicie zanikły.

Ale masz całkowitą rację. Mieliśmy w ośrodku wielu pacjentów, u których rozpoznanie zespołu antyfosfolipidowego postawiliśmy na podstawie wyników badań laboratoryjnych i wystąpienia epizodu zakrzepowo-zatorowego, natomiast przeciwciała zanikły po pewnym czasie. W większości przypadków wyjściowe stężenia przeciwciał antyfosfolipidowych były podwyższone. To znaczy nieznacznie lub umiarkowanie podwyższone. Głównie umiarkowanie. Szczerze mówiąc, nie wiadomo, jakie podejście jest najlepsze u takich pacjentów. W razie zaniku przeciwciał antyfosfolipidowych na pewno nie odstawiłbym od razu leczenia przeciwzakrzepowego. Wolałbym raczej wykonać badania laboratoryjne po raz drugi, a może nawet po raz trzeci. Oczywiście trzeba porozmawiać z pacjentem o tym, co oznaczają takie wyniki, a jeśli zanik przeciwciał antyfosfolipidowych utrzymuje się, na pewno rozważyłbym odstawienie antykoagulantów.

Takie jest moje podejście. Wynika ono z mojego doświadczenia klinicznego, natomiast nie dysponujemy wyczerpującymi danymi z badań, które uzasadniałyby taką czy inną strategię.

Dimitrios Tsakiris

Dziękuję za to wyjaśnienie. Przyjrzyjmy się teraz bliżej dwóm grupom pacjentów – osobom w podeszłym wieku i kobietom w ciąży.

U starszych pacjentów stosowanie antykoagulantów nie powinno prowadzić do większej skłonności do krwawień niż u osób młodszych. Natomiast badania kliniczne wskazują na coś innego. Wynika to z chorób współistniejących lub równocześnie przyjmowanych leków. Czy istnieją przesłanki, aby u osób starszych stosować mniejsze dawki leków przeciwzakrzepowych niż te zalecane w wytycznych? Z powodu obaw niektórzy lekarze zmniejszają intensywność leczenia. Jak to wygląda z twojej perspektywy?

Jerzy Windyga

Osobiście trzymam się zaleceń zawartych w charakterystyce produktu. Nie zmniejszam dawkowania tylko ze względu na wiek. Poza tym istnieją różnice w wieku biologicznym poszczególnych pacjentów. Wiesz, co mam na myśli? Wśród pacjentów starszych są osoby o bardzo dobrym stanie zdrowia, z niewielką liczbą schorzeń towarzyszących. Nie mają żadnych istotnych dolegliwości. Są w świetnej formie z biologicznego punktu widzenia. U tych pacjentów zdecydowanie trzymałbym się standardowo zalecanego schematu dawkowania.

Natomiast mógłbym rozważyć zmniejszenie dawek u tych chorych, których wymieniłeś, czyli na przykład u osób z chorobami współistniejącymi, które zwiększają ryzyko powikłań krwotocznych.

Dimitrios Tsakiris

Zdecydowanie. Możemy jeszcze krótko wspomnieć o zakrzepicy u kobiet w ciąży. Jest to temat na tyle obszerny, że mógłby wypełnić cały odcinek podcastu. Jeśli chodzi o leczenie przeciwzakrzepowe, w okresie ciąży mamy do dyspozycji właściwie tylko heparyny. Jeśli zdarzenie zakrzepowe wystąpi u kobiety w ciąży, czy kontynuujemy leczenie poza zalecanym trzymiesięcznym okresem, aż do rozwiązania ciąży? A może leczenie w ciąży należy odstawić po upływie zalecanych trzech miesięcy?

Jerzy Windyga

OK. To kolejna ważna kwestia. Zdecydowanie tak. Nie odstawiłbym leczenia, gdyby zdarzenie miało miejsce w trakcie ciąży a okres trzech miesięcy zakończył się w czasie ciąży. Zalecałbym dalsze leczenie przeciwzakrzepowe. Kontynuowałabym leczenie także po porodzie – co najmniej przez sześć tygodni – ze względu na zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych i nawrotu zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w ciągu sześciu tygodni od porodu.

U młodych pacjentów zastanowiłbym się nad diagnostyką w kierunku trombofilii wrodzonych, ponieważ u bardzo młodych pacjentów należy określić przyczynę żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i ustalić, dlaczego doszło do takiego zdarzenia. W tej grupie chorych diagnostyka w kierunku trombofilii może mieć istotne znaczenie w przyszłości. Młoda kobieta może wówczas podejmować decyzje nie tylko w kwestii ewentualnych przyszłych ciąż, ale także przyjmowania niektórych leków. Chodzi o to, czy może bezpiecznie

przyjmować estrogeny i stosować niektóre inne doustne środki antykoncepcyjne. Tak można w skrócie opisać nasze podejście.

Dimitrios Tsakiris

Świetnie. Dziękuję ci za tę ciekawą rozmowę. Niestety kończy nam się czas. Przejdźmy do podsumowania. Wymieńmy trzy kluczowe aspekty dotyczące czasu trwania terapii przeciwzakrzepowej.

Przedłużone leczenie przeciwzakrzepowe po upływie początkowych trzech miesięcy jest wskazane we wszystkich rodzajach zdarzeń zakrzepowych z wyjątkiem ŻChZZ wywołanej zabiegiem chirurgicznym lub urazem, czyli tak zwanej sprowokowanej ŻChZZ, oraz u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia.

Tak jak wspominałeś, leki z grupy DOAC można stosować przewlekłe, w zmniejszonej dawce po początkowych sześciu miesiącach. To bardzo przydatne w kontekście coraz bardziej popularnej medycyny spersonalizowanej.

Trzecią kwestią, której nie omówiliśmy dokładnie, jest stosowanie kwasu acetylosalicylowego jako alternatywy dla leków DOAC w szczególnych sytuacjach klinicznych – na zasadzie wyjątku.

Chciałbyś dodać coś jeszcze do tego podsumowania?

Jerzy Windyga

Tak, mam jedną czy dwie uwagi. Jeśli chodzi o kwas acetylosalicylowy, odgrywa on pewną rolę w leczeniu ŻChZZ. Potwierdzają to dostępne dowody i wyniki badań prowadzonych w ostatnich latach. Ale – tak jak wspominałeś – dotyczy to wyłącznie ściśle określonych grup pacjentów.

Druga rzecz, którą chciałbym jeszcze raz podkreślić to rola decyzji podejmowanych wspólnie przez lekarza i pacjenta w odniesieniu do czasu trwania leczenia przeciwzakrzepowego. To bardzo ważna kwestia.

Wspomniałbym też o konieczności monitorowania stanu klinicznego chorych, którzy są leczeni antykoagulantami w sposób ciągły, ze względu na dynamiczny charakter choroby. Z tego powodu nie tylko można, ale czasami trzeba zmieniać podejście do leczenia – można odstawić leki przeciwzakrzepowe albo rozważyć zmiany w stosowanych lekach lub innych elementach terapii przeciwzakrzepowej.

Dimitrios Tsakiris

Dziękuję Jerzy za te cenne spostrzeżenia wynikające z twojej praktyki klinicznej. Dziękuję też słuchaczom za wysłuchanie podcastu. Zapraszam na kolejny odcinek poświęcony hemostazie okołoperacyjnej. Dziękuję za uwagę.

Tonke de Jong

Podcast jest wspólnym projektem COR2ED i międzynarodowej grupy ekspertów HEMOSTASIS CONNECT, specjalizujących się w dziedzinie hemostazy. Wyrażone w materiale

opinie odzwierciedlają jedynie poglądy ekspertów i nie muszą pokrywać się z oficjalnym stanowiskiem ich organizacji bądź podmiotów wchodzących w skład grupy HEMOSTASIS CONNECT. Informacje dotyczące ewentualnych konfliktów interesów dotyczących ekspertów można znaleźć na stronie internetowej COR2ED..