

Ambulantno zdravljenje bolnikov z rakom in vensko tromboembolijo

Outpatient treatment of patients with cancer and venous thromboembolism

Urška Cvajnar,¹ Alenka Mavri,² Monika Štalc²

Medicinska fakulteta
Univerze v Ljubljani,
Vrazov trg 2,
1000 Ljubljana

Klinični oddelek za žilne
bolezni, Interna klinika,
Univerzitetni klinični
center Ljubljana, Zaloška
7, 1000 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Monika Štalc,
e: monika.stalc@gmail.
com

Glavne besede:

rak; venska
tromboembolija;
ambulantno
antikoagulacijsko
zdravljenje; preživetje

Key words:

cancer; venous
thromboembolism;
ambulatory
anticoagulant treatment;
survival

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2015;
84: 536–43

Prispelo: 7. maj 2014,
Sprejeto: 23. maj 2015

Izveščak

Izhodišče: Bolniki z rakom imajo večje tveganje za nastanek venske tromboembolije (VTE) kot bolniki brez raka. Ob zdravljenju VTE pri njih pogosteje prihaja do zapletov, zato imajo slabšo napoved izida.

Namen: Proučiti varnost in učinkovitost ambulantnega zdravljenja bolnikov z rakom in VTE.

Metode: V retrospektivni longitudinalni kohortni raziskavi smo pregledali dokumentacijo vseh bolnikov z rakom in VTE, ki so bili od novembra 2005 do februarja 2011 vodeni v Dnevni bolnišnici za vensko trombozo in v Antikoagulacijski ambulanti Kliničnega oddelka za žilne bolezni Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Pridobili smo podatke o njihovih značilnostih, zdravljenju ter zapletih med zdravljenjem. Bolnike smo spremljali najmanj dve leti.

Rezultati: Vključili smo 290 bolnikov z rakom in VTE (134 ženski; starost 68 ± 12 let; 78,2 % proksimalna venska tromboza (VT); 10 % pljučna embolija (PE); 74,5 % razširjena ali razsejana oblika raka). Za zdravljenje do šestega meseca je večina bolnikov prejela nizkomolekularni heparin (NMH), kasneje kumarine. V opazovanem obdobju je bilo pri bolnikih, zdravljenih bodisi z NMH ali kumarini zabeleženo skupno 94 krvavitve (33 % velikih in 67 % majhnih) in 41 ponovitev VTE (34,2 % PE in 65,8 % VT). Dvoletno preživetje je bilo 45,5 %, najpogostejši razlog smrti je bil rak (87,4 %). Umrljivost zaradi krvavitve je bila 2,5 %, zaradi PE pa 1,9 %. Kot neodvisni napovedni dejavniki preživetja so se izkazali napredovala oblika raka ter manjša indeks telesne mase in nižja koncentracija hemoglobina ob pričetku zdravljenja VTE.

Zaključki: Ambulantno zdravljenje bolnikov z rakom in VTE je varno in učinkovito. Preživetje bolnikov z rakom in VTE je odvisno predvsem od razširjenosti raka in splošnega stanja bolnika.

Abstract

Background: Patients with cancer are at increased risk for venous thromboembolism (VTE). Cancer-associated VTE increases the burden of malignant disease and has an unfavorable effect on survival.

Aim: To establish the safety and efficacy of ambulatory treatment of patients with cancer and VTE.

Methods: In a retrospective longitudinal cohort study we investigated documentation of all patients with cancer and VTE who were treated on an outpatient basis at our department from November 2005 to February 2011. Their clinical features and complications while on anticoagulant treatment were analyzed. Patients were followed up for at least two years from the date of VTE event.

Results: 290 patients with cancer and VTE were enrolled (134 women; mean age 68 ± 12 years; 78.2 % proximal venous thrombosis (VT); 10 % pulmonary embolism (PE); 74.5 % metastatic disease). They were treated with low-molecular-weight heparin (LMWH) in the first six months and later on with coumarins. 94 bleeding (33 % major and 67 % minor) and 41 recurrent VTE events (34.2 % PE and 65.8 % VT) were recorded. Two-year survival rate was 45.5 %. The cause of death was progression of cancer in 87.4 %, major bleeding in 2.5 % and PE in 1.9 % of patients. Advanced stage of cancer, low body mass index and low hemoglobin concentration at the initiation of anticoagulant treatment turned out to be independent prognostic factors of survival.

Conclusions: Ambulatory treatment of patients with cancer and VTE is safe and effective. Survival of patients with cancer and VTE depends primarily on the stage of cancer and general performance status of the patient.

Uvod

Bolniki z rakom imajo 7-krat večje tveganje za nastanek venske tromboembolije (VTE) kot osebe brez raka.¹ Do 15 % bolnikov z rakom utrpí VTE, najpogosteje v prvih mesecih po odkritju raka in pri razširjeni rakavi bolezni.^{2,3} Bolniki z rakom predstavljajo kar 15–20 % vseh bolnikov z VTE.⁴ V primerjavi s tistimi, ki nimajo raka, so pri bolnikih z rakom VTE običajno obsežnejše, pogostejše so ponovitve VTE in krvavitve ob antikoagulacijskem (AK) zdravljenju; povečano je tudi tveganje za sprejem v bolnišnico. Pri bolniku z rakom prisotnost VTE pomeni slabšo napoved izida, pogostejše zaplete ob zdravljenju raka in slabšo kakovost življenja.^{5,6} VTE je drugi najpogostejši vzrok za umrljivost pri bolnikih z rakom takoj za napredovanjem osnovne bolezni.⁷

Zdravljenje VTE je pri bolnikih z rakom drugačno kot pri ostalih bolnikih z VTE, saj za nadaljevalno AK zdravljenje prvih 3 do 6 mesecev uporabljamo nizkomolekularni heparin (NMH) namesto peroralnih AK zdravil. Po šestih mesecih praviloma uvedemo kumarine in prekinemo zdravljenje z NMH.^{8–13} Dolgotrajno zdravljenje s kumarini vodimo, dokler ni bolezen vsaj 5 let v remisiji oziroma do nastopa zadržkov za AK zdravljenje.⁸

Številne klinične raziskave so potrdile učinkovitost in varnost ambulantnega zdravljenja bolnikov z vensko trombozo (VT).^{14,15} V Dnevni bolnišnici za vensko trombozo na Kliničnem oddelku za žilne bolezni Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana že od novembra 2005 ambulantno zdravimo vse bolnike z VT, ki nimajo zadržkov za takšno zdravljenje.

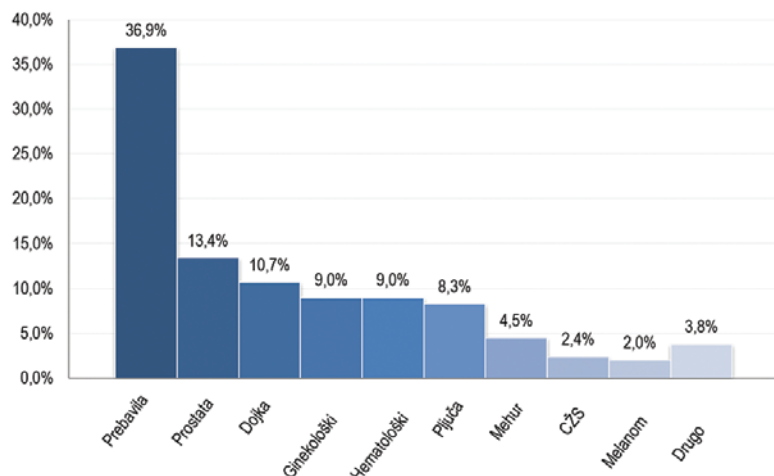
O zdravljenju in preživetju bolnikov z VTE in rakom je podatkov malo. V doslej objavljenih raziskavah so bolnike z rakom in VTE spremljali večinoma le tri do šest mesecev, zato smo v naši raziskavi želeli proučiti varnost in učinkovitost ambulantnega zdravljenja ter napoved izida bolnikov z rakom in VTE v daljšem obdobju.

Metode

Raziskavo smo zasnovali kot retrospektivno longitudinalno kohortno raziskavo. V obdobju od novembra 2005 do februarja 2011 smo v Dnevno bolnišnico za vensko trombozo Kliničnega oddelka za žilne bolezni Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, sprejeli in zdravili 1.909 bolnikov z VTE. Ob že znani ali na novo ugotovljeni rakavi bolezni smo VTE ugotovili pri 290 (15,2 %) bolnikih, ki smo jih vključili v raziskavo. Iz popisov bolezni zdravljenja v Dnevni bolnišnici za vensko trombozo in iz računalniškega programa za vodenje AK zdravljenja v Antikoagulacijski ambulanti smo pridobili podatke o mestu, stadiju in razširjenosti raka, telesni teži in višini bolnika, koncentraciji D-dimera, hemoglobina, serumskega kreatinina, številu trombocitov, mestu VT, prisotnosti pljučne embolije (PE), dejavnikih tveganja za VTE ter številu zapletov: krvavitev in objektivno potrjenih ponovitev VTE ob AK zdravljenju. Kot veliko krvavitev smo definirali krvavitev v centralni živčni sistem, retroperitonealni prostor ali očesno steklovino, krvavitev z zmanjšanjem koncentracije hemoglobina za več kot 20g/L in krvavitev, za katere zaustavitev je bil potreben endoskopski ali kirurški poseg.¹⁰ Ostale krvavitve smo ocenili kot majhne krvavitve.

VT smo opredelili kot proksimalno, če je prizadela iliakalne, femoralne in poplitealne vene, spodnjo votlo veno ter vene roke in vratu, in če je šlo za tromboflebitis do ustja globoke vene ali kot distalno, če so bile prizadete golenske vene. Indeks telesne mase (ITM) (kg/m^2) smo izračunali iz razmerja med telesno težo izraženo v kilogramih in kvadratom telesne višine, izražene v metrih. Za izračun oGF (mL/min/1,73m^2) smo uporabili enačbo MDRD: $186 \times (\text{serumski kreatinin}/88,4)^{1,154} \times \text{starost}(\text{leta})^{-0,203}$ in pri ženskah rezultat pomnožili z 0,742. Urejenost AK zdravljenja smo določili z deležem INR v ciljnim območju (TTR), ki smo ga ocenili z Rosendaalovo linerano interpolacijsko metodo.¹⁶

Bolnike smo spremljali najmanj 2 leti do vključno konca februarja 2013. Med spremljanjem smo za vse, ki niso prišli na do-



Slika 1: Pogostost posameznih skupin raka (ČZS – centralni živčni sistem).

govorjeni pregled, pri bolniku, svojih ali osebnem zdravniku poizvedovali za vzrok izostanka. V primeru, da je bolnik umrl, smo poskušali ugotoviti natančen vzrok smrti s pregledom dosegljive dokumentacije zdravljenja v bolnišnici in podatki pri družinskem zdravniku. Na koncu našega opazovanega obdobja smo od Registra raka Republike Slovenije pridobili podatke o vitalnem statusu bolnikov, pri umrlih pa tudi datum in vzrok smrti.

Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko na seji dne 30. 10. 2012 (št. 152/10/12).

Spremenljivke, ki so se razporejale normalno (Kolmogorov-Smirnov test), smo prikazali z aritmetično sredino in standardnim odklonom. Spremenljivke, ki so se razporejale asimetrično, pa z mediano in spodnjim

Tabela 1: Značilnosti bolnikov ob vključitvi v raziskavo. Vrednosti so prikazane kot srednja vrednost in standardni odklon oziroma kot mediana in razpon med 1. in 4. kvartilom.

Spremenljivka	N	Vrednost
Starost (leta)	290	68 ± 12
Spol-ženski (%)	134	46,2
ITM (kg/m ²)	223	27,5 ± 4,7
D-dimer (µg/L)	160	2110,5 (679,5–4770,0)
Hemoglobin (g/L)	284	120 ± 19
Trombociti (10 ⁹ /L)	283	239 ± 162
Kreatinin (µmol/L)	281	97,2 ± 59,8
oGF (mL/min)	281	72,9 ± 24,8

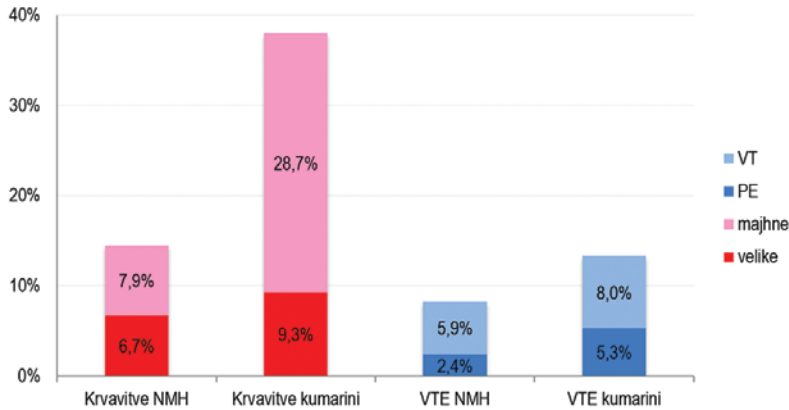
ITM – indeks telesne mase, oGF – ocena glomerulne filtracije.

in zgornjim kvartilom. Razlike znotraj skupin in med skupinami smo testirali s Studentovim t-testom, pri opisnih spremenljivkah pa s testom hi-kvadrat. Za ugotavljanje napovednih dejavnikov za zaplete smo uporabili metode logistične regresije. Preživetje smo ocenjevali s Kaplan-Meierjevo metodo, razlike med skupinami smo testirali z log-rank testom. Multivariatno analizo smo opravili s Coxovim regresijskim modelom sorazmernih tveganj. Statistične izračune smo opravili z računalniškim programom Statistica (StatSoft, ZDA), verzija 10.

Rezultati

V raziskavo smo vključili 290 bolnikov z rakom in VTE. Njihove značilnosti so prikazane v Tabeli 1. Najpogostejše mesto raka so bila prebavila, ostale vrste raka so bili bistveno manj pogoste (Slika 1). Rak prebavil je bil pri več kot polovici bolnikov kolorektalno (61,7 %), v trebušni slinavki ali želodcu pa pri 28,0 % bolnikov. Pri 25,5 % bolnikov je bil rak omejen, ostali bolniki so imeli razširjeno (39,7 %) ali razsejano (34,8 %) obliko raka. Pri 43 (14,8 %) bolnikih so bile potrjene metastaze v jetrih, pri 9 (3 %) bolnikih pa metastaze v centralnem živčnem sistemu. Pri 261 bolnikih je bila potrjena proksimalna VT, distalno VT je utrpelo 24 bolnikov, izolirano pljučno embolijo (PE) je imelo 5 bolnikov, PE sočasno z VT pa 24 bolnikov. Pri večini bolnikov (65,3 %) je VTE nastopila v istem letu kot rak, pri 44 bolnikih (15,3 %) smo raka odkrili med diagnosticiranjem VTE, 78 (27,1 %) bolnikov je utrpelo VTE v času 1 do 5 let po postavitvi diagnoze rak, pri 22 (7,6 %) bolnikih pa je VTE nastopila več kot 5 let po postavitvi diagnoze rak.

Za začetno zdravljenje VTE (1.–10. dan) so vsi bolniki prejeli terapevtske odmerke NMH. Za nadaljevalno zdravljenje do 6. meseca po VTE je 242 (83,4 %) bolnikov prejelo NMH, le 44 (15,2 %) bolnikov je bilo zdravljenih s kumarini. Za dolgotrajno zdravljenje, več kot 6 mesecev po odkritju VTE, je 130 (64,4 %) bolnikov prejelo kumarine, 44 (21,8 %) bolnikov pa je nadaljevalo zdravljenje z NMH. Ostali bolniki niso prejeli dolgotrajnega zdravljenja, 19 zaradi predhodne prekinitve AK zdravljenja, 88 jih



Slika 2: Delež zapletov ob antikoagulacijskem zdravljenju (VT: venska tromboza, PE: pljučna embolija, VTE: venska trombembolija, NMH: nizkomolekularni heparin).

je umrlo, za 9 bolnikov pa ni bilo mogoče pridobiti podatkov.

V opazovanem obdobju je bilo z NMH skupno zdravljenih 254 bolnikov. Zabeleženih je bilo 37 (14,6 %) krvavitve pri 31 bolnikih: 17 (6,7 %) velikih (ena bolnica je utrpela dve veliki ginekološki krvavitvi) in 20 (7,9 %) majhnih (slika 2). Več kot polovica krvavitvev (54,1 %) se je pojavila v prvem mesecu zdravljenja z NMH (19 ± 11 dni).

V opazovanem obdobju je bilo s kumarini skupno zdravljenih 150 bolnikov. Med zdravljenjem je bilo zabeleženih 57 (38,0 %) krvavitve pri 42 bolnikih: 14 (9,3 %) velikih in 43 (28,7 %) majhnih (več majhnih krvavitvev je utrpelo 12 bolnikov) (Slika 2). Večina krvavitvev (71,9 %) je nastopila v prvem letu (6 ± 3 mesece) zdravljenja s kumarini.

Med zdravljenjem z NMH je bilo zabeleženih 21 (8,3 %) ponovitev VTE pri 18 bolnikih. Več kot polovica (62 %) se jih je pojavilo v prvih 3 mesecih zdravljenja z NMH. PE je utrpelo 6 (2,4 %) bolnikov, ponovitev VT je bilo 15 (5,9 %), vse so bile proksimalne (Slika 2). Med zdravljenjem s kumarini je bilo zabeleženih 20 (13,3 %) ponovitev VTE pri 14 bolnikih, v povprečju 14 ± 8 mesecev po začetku zdravljenja s kumarini. Osem bolnikov (5,3 %) je utrpelo PE ob INR v ciljnem območju. Ponovitev VT je bila zabeležena 12-krat (8,0 %), vse VT so bile proksimalne, razen ene, ki je zajemala golenske vene (Slika 2).

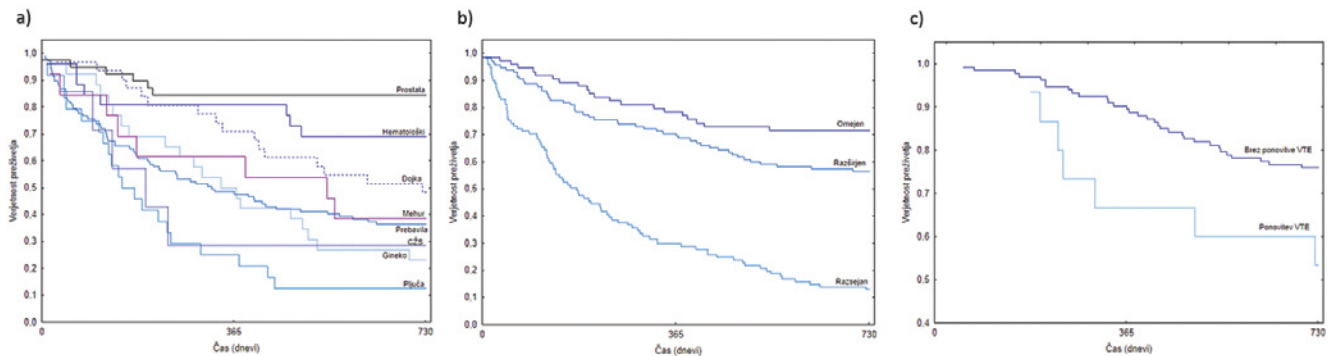
Pet bolnikov je imelo tako veliko krvavitvev kot ponovitev VTE. Pri štirih bolnikih je nastopila krvavitvev, zaradi katere je bil AK zdravljenje prekinjeno; trem bolnikom smo vstavili filter v spodnjo votlo veno. V roku enega meseca po dogodku je prišlo do pono-

vitve VTE. Pri enem bolniku dogodka nista bila povezana.

Dve leti po postavitvi diagnoze VTE je umrlo 158 (54,5 %) bolnikov. Najpogostejši razlog smrti je bil rak (87,4 %), 4 bolniki so umrli zaradi sepse, 2 bolnika zaradi odpovedi srca. Zaradi krvavitve so umrli 4 (2,5 %) bolniki, zaradi PE pa 3 (1,9 %) bolniki. Vsi so v času zapleta prejeli AK zdravljenje. Za 6 bolnikov razlog smrti ni bil znan. Na preživetje sta pomembno vplivali vrsta in razširjenost raka (oba $p < 0,001$). Umrljivost je bila največja pri raku pljuč, najmanjša pa pri raku prostate (Slika 3a), preživetje je bilo najslabše pri razsejani obliki raka (Slika 3b). Slabše preživetje so imeli tudi bolniki, ki so ob zdravljenju s kumarini utrpeli ponovitev VTE ($p = 0,04$) (Slika 3c). V primerjavi s preživelimi so imeli umrli bolniki ob sprejemu v Dnevno bolnišnico (ob pričetku AK zdravljenja) manjše vrednosti ITM ($26,4 \pm 4,5$ vs. $28,5 \pm 4,7$ kg/m², $p = 0,001$) ter nižjo koncentracijo hemoglobina (115 ± 19 vs. 125 ± 18 g/l, $p < 0,001$). Umrli bolniki so imeli v primerjavi s preživelimi tudi slabši TTR ($51,1 \pm 20,0$ vs. $65,0 \pm 15,4$ %, $p < 0,001$). Pri ostalih opazovanih spremenljivkah ni bilo statistično značilnih razlik. Napovedno vrednost pomembnih kazalcev za preživetje smo preizkusili z metodo logistične regresije. V model smo vključili vrsto raka, razširjenost raka, ponovitev VT na kumarinih, ITM, hemoglobin in TTR. Kot neodvisni napovedni dejavniki preživetja so se izkazali: razširjenost raka (relativno tveganje 2,36; 95 % interval zaupanja 1,85–3,02), vrednost ITM (relativno tveganje 0,96; 95 % interval zaupanja 0,92–1,0) ter koncentracija hemoglobina (relativno tveganje 0,98; 95 % interval zaupanja 0,97–1,0).

Razpravljanje

Od 1.909 bolnikov, ki smo jih v času naše raziskave sprejeli in zdravili v Dnevni bolnišnici za vensko trombozo, je imelo raka 15,2 % bolnikov, kar je v skladu s podatki iz literature, ki prikazujejo delež bolnikov z rakom med bolniki z VTE 15–20 %.^{4,17} Za ambulantno zdravljenje VT je primernih približno 75–95 % bolnikov, podatkov o primernosti ambulantnega zdravljenja za bol-



Slika 3: Vpliv vrste raka (CŽS: centralni živčni sistem, Gineko: ginekološki raki) (a), razširjenosti raka (b) in ponovitev venske tromboembolije ob zdravljenju s kumarini (c) na dvoletno preživetje.

nike s pridruženim rakom nimamo.^{14,18,19} Tudi glede ambulantnega zdravljenja PE so mnenja deljena. Večina meni, da bolnik s PE ob raku potrebuje sprejem v bolnišnico.²⁰ V času naše raziskave smo bili do zdravljenja PE na domu pri večini bolnikov zadržani, kar pojasni majhen delež ambulantno zdravljenih bolnikov s PE in rakom.

Tveganje za nastanek VTE je odvisno od vrste in razširjenosti raka. Rak prebavil prinaša veliko tveganje za nastop VTE: kar do 20-krat večje kot pri osebah brez raka.¹ Najbolj protrombogenski sta rak trebušne slinavke in želodca.^{21,22} V naši raziskavi je bil manj trombogenski kolorektalni rak dvakrat pogostejši kakor raka trebušne slinavke in želodca, kar lahko pripišemo predvsem temu, da je incidenca kolorektalnega raka v populaciji veliko večja od incidence ostalih dveh vrst raka. Pogostost pojavljanja drugih vrst raka pri naših bolnikih pa je bila podobna, kot je sicer v populaciji bolnikov brez VTE.^{3,23}

Pri več kot polovici naših bolnikov sta rak in VTE nastopila v istem letu, kar je v skladu z ugotovitvijo, da je v prvem letu po odkritju rakave bolezni tveganje za VTE največje.^{1,22}

Tri četrtine bolnikov v raziskavi je imelo ob postavitvi diagnoze VTE raka v razširjeni ali razsejani obliki. Metastaze v jetrih ali v centralnem živčnem sistemu so bile prisotne pri 14,8 % oziroma pri 3 % bolnikov. Vodenje AK zdravljenja je v teh primerih še posebej zapleteno, saj nam metastaze v teh področjih zaradi nevarnosti zapletov otežujejo ali celo onemogočajo AK zdravljenje.

Vsi bolniki, vključeni v raziskavo, so kot začetno AK zdravljenje dobili terapevtske odmerke NMH. V skladu s sodobnimi priporočili za zdravljenje VTE pri bolnikih z

rakom je 83,4 % naših bolnikov v nadaljevalnem zdravljenju prejelo NMH.⁹⁻¹³ Za nadaljevalno zdravljenje s kumarini se praviloma pri bolnikih z rakom in VTE ne odločimo predvsem zaradi težavnosti vodenja in slabše učinkovitosti ter varnosti, kot jo prinaša zdravljenje z NMH.^{24,25} Po podatkih iz drugih raziskav je bil delež bolnikov, ki so za nadaljevalno zdravljenje prejeli NMH, bistveno manjši, le okoli 60 %.^{4,26} Dejstva, da so bili v nekatere raziskave vključeni tudi bolniki, zdravljeni pred letom 2004, ko nadaljevalno zdravljenje z NMH še niso priporočali, in da v številnih državah NMH ni odobren za nadaljevalno zdravljenje VTE pri bolnikih z rakom, pogosto tudi zaradi visoke cene zdravila, gotovo prispevajo k manjšemu deležu sodobno zdravljenih bolnikov z rakom in VTE v svetu.²⁷ Vsakodnevno šestmesečno vbrizgavanje NMH v podkožje je lahko za bolnika tudi neprijetno, vendar je bila prekinitev zdravljenja na željo bolnika izjema. Manjši delež naših bolnikov je v nadaljevalnem zdravljenju namesto priporočenega NMH prejel kumarine. Razloga za takšno terapevtsko odločitev iz pregledane dokumentacije nismo mogli razbrati, nobeden od teh bolnikov pa ob nastopu VTE ni bil aktivno zdravjen zaradi raka.

Predvideno 6-mesečno zdravljenje z NMH je zaključila le približno polovica bolnikov. Smrt je bila najpogostejši razlog za krajše trajanje zdravljenja. V največji prospektivni randomizirani raziskavi, v kateri so bolnike prav tako zdravili z NMH, je 6-mesečno zdravljenje zaključil nekoliko večji delež bolnikov (61,5 %).²⁴

Raziskav, ki bi opredeljevale trajanje zdravljenja pri bolnikih z rakom in VTE, ni, običajno pa se po 6-mesečnem zdravljenju z

NMH odločimo za dolgotrajno zdravljenje s kumarini do ozdravitve rakave bolezni. Ob upoštevanju razširjenosti rakave bolezni, zdravljenja s kemoterapijo ter pojavnosti trombemboličnih in hemoragičnih zapletov, pri nekaterih bolnikih tudi za dolgotrajno zdravljenje posežemo po NMH.¹¹ Pri nas je za dolgotrajno zdravljenje več kot polovica bolnikov prejela kumarine, pri petini bolnikov pa so zaradi napredovanja raka uporabili NMH. Le pri desetini bolnikov so se pojavili zadržki za nadaljevanje zdravljenja.

V opazovanem obdobju od novembra 2005 do februarja 2013 je bilo pri bolnikih, zdravljenih bodisi z NMH ali kumarini, zabeleženih skupno 94 krvavitev (33 % velikih in 67 % majhnih). Pri 18 bolnikih je prišlo do ponovitve krvavitve. V večini primerov so se ponavljale majhne krvavitve, ki niso zahtevale prekinitve zdravljenja. Le ena bolnica je dvakrat utrpela veliko ginekološko krvavitev, zaradi katere je bilo potrebno zdravljenje prekiniti. Usodne so bile 4 krvavitve, kar predstavlja 1,4 % bolnikov, vključenih v našo raziskavo. V registru RIETE, ki spremlja, podobno kot naša raziskava, zaporedne bolnike z VTE, je med 3- do 12-mesečnim AK zdravljenjem zakrvelo 5,1 % bolnikov z VTE in rakom, zaradi krvavitev jih je umrlo 1,9 %.²⁸ Čas opazovanja je bil v naši raziskavi bistveno daljši kot v registru RIETE, bolniki pa podobno ogroženi za krvavitve. Manjša umrljivost zaradi krvavitev pri naših bolnikih lahko kaže na varnejše zdravljenje, saj je vodenje le-tega potekalo izključno v Antikoagulacijski ambulanti, izključiti pa ne moremo, da je razlika v številu usodnih krvavitev posledica morda neprepoznanih krvavitev kot vzrokov smrti v naši raziskavi.

V obdobju, ki ga je zajela naša raziskava, je bilo pri bolnikih, zdravljenih bodisi z NMH ali kumarini, zabeleženih skupno 41 ponovitev VTE (34,2 % PE in 65,8 % VT). Pri 7 bolnikih je prišlo do ponovitve VTE večinoma ob urejenem AK zdravljenju. Usodne so bile 3 (1,4 %) PE. Podobne rezultate prikazuje tudi register RIETE, kjer je od vseh bolnikov z VTE in rakom, zdravljenih z AK zdravili (kumarini ali NMH) 3 mesece, ponovitev VTE utrpelo 4,5 % bolnikov, smrtnost zaradi PE pa je bila primerljiva s

smrtnostjo pri naših bolnikih.⁴ Ponovitve VTE so kljub AK zdravljenju pri bolnikih z rakom pogostejše kot pri osebah brez raka.^{5,6,24} Zdravljenje VTE pri bolnikih z rakom z NMH je pomembno zmanjšalo delež ponovitev, vendar le-ta še vedno ostaja visok (6 do 9 %).^{24,25}

Pet bolnikov je doživelo tako krvavitev kot ponovitev VTE. Velika krvavitev je zahtevala prekinitve AK zdravljenja, saj bi njegovo nadaljevanje resno ogrožalo življenje bolnikov, vendar pa so štirje bolniki kot posledico te odločitve kmalu doživeli ponovno VTE. Vse odločitve glede AK zdravljenja pri bolniku z rakom morajo biti tako skrbno pretehtane, upoštevavajoč ogroženost, ki jo prinaša velika krvavitev in protrombogeno stanje, ki ga vzdržuje rakava bolezen.

Od vseh bolnikov, vključenih v našo raziskavo, je bilo dve leti po postavitvi diagnoze VTE živih manj kot polovica bolnikov. Bolniki z rakom in VTE imajo že v akutnem obdobju 4- do 8-krat večje tveganje za smrt kot bolniki, ki nimajo raka.^{4,5} Danska raziskava je pokazala zelo majhno, 38-odstotno preživetje pri bolnikih, ki jim v prvem letu po VTE odkrijejo raka.⁵ Tako v naši raziskavi kot tudi v metaanalizi je bil pri 87 % bolnikov razlog za smrt napredovanje raka.²⁵ Pri nas so imeli najslabšo napoved izida bolniki z rakom pljuč, najboljšo pa tisti z rakom prostate. Preživetje je bilo najslabše pri razsejani obliki raka. Ti podatki kažejo na to, da igra za preživetje bolnikov z rakom in VTE odločilno vlogo pri napovedi izida bolezni sama rakava bolezen.

Slabše preživetje smo ugotovili tudi pri bolnikih, ki so utrpeli ponovitve VTE v času zdravljenja s kumarini. To so bili predvsem bolniki z bolj napredovalo obliko raka, ki imajo tudi sicer slabšo prognozo. Podatkov o uporabi NMH za dolgotrajno zdravljenje VTE pri bolnikih z rakom ni. Glede na učinkovitost NMH v nadaljevalnem zdravljenju se postavlja vprašanje, ali bi s podaljšanjem zdravljenja z NMH lahko vplivali na napoved izida bolezni pri teh bolnikih.

Bolniki, ki so umrli, so imeli ob sprejemu v Dnevno bolnišnico manjše vrednosti ITM in nižje koncentracije hemoglobina, kasneje pa slabše urejeno AK zdravljenje s kumarini v primerjavi s preživelimi. Nizka telesna teža

in slabokrvnost sta znak napredovale rakave bolezni, težko vodljivo zdravljenje s kumari- ni pa je povezano z večjo možnostjo zapletov. Najpomembnejši in neodvisni dejavniki, s katerimi smo poskušali napovedati preživetje bolnikov z rakom in VTE, so bili razširjenost raka, vrednost ITM in koncentracija hemoglobina, kar potrjuje našo domnevo, da igra za preživetje bolnikov z rakom in VTE odločilno vlogo sama rakava bolezen.

Naša raziskava ima nekaj omejitev, od katerih je najpomembnejše dejstvo, da so lahko med opredeljenimi vzroki smrti tudi zapleti AK zdravljenja, ki pa niso bili zabeleženi kot primarni vzrok smrti. Poleg tega pri manjšem številu naših bolnikov kljub aktivni poizvedbi jasnega razloga smrti ni bilo moč pridobiti. S tem bi bila lahko umrljivost zaradi zapletov AK zdravljenja v naši raziskavi podcenjena. Podatki o smrtnosti zaradi PE so pri naših bolnikih primerljivi s tistimi iz registra RIETE.⁴ Tam so podobno kot v naši raziskavi opravili analizo zaporednih bolnikov z VTE in rakom. Nasprotno pa je bila umrljivost zaradi krvavitev pri naših bolnikih manjša kot v registru RIETE.²⁸ V tem primeru ne moremo izključiti možnosti, da smo število usodnih krvavitev podcenili. Pri bolnikih z napredovalim rakom bi bila lahko velika krvavitev ob AK zdravljenju (npr. krvavitev v centralni živčni sistem ali notranje organe) vzrok smrti, vendar kot taka neprepoznana, saj pri takšnem bolniku pogosto odstopimo od dodatnih diagnostičnih preiskav oziroma od obdukcije.

Zaključek

O ambulantnem zdravljenju in dolgoročnih zapletih AK zdravljenja ter preživetju pri bolnikih z VTE in rakom je podatkov malo. V doslej objavljenih raziskavah so bolnike, zdravljene zaradi VTE ob raku, spremljali večinoma le tri do šest mesecev. V naši raziskavi smo pridobili podatke o kliničnih značilnostih, zdravljenju, pogostosti krvavitev in ponovitev VTE ter umrljivosti pri ambulantno zdravljenih bolnikih z rakom in VTE v doslej najdaljšem obdobju opazovanja. Ambulantno zdravljenje bolnikov z rakom in VTE je v Dnevni bolnišnici za veno trombozo Kliničnega oddelka za žilne bolezni Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana varno in učinkovito. Bolniki z rakom in VTE imajo sicer več zapletov, povezanih z AK zdravljenjem (krvavitve, ponovitve VTE), kot bolniki z VTE brez raka, vendar le-ti zelo malo prispevajo k njihovi umrljivosti. Preživetje bolnikov z rakom in VTE je odvisno predvsem od razširjenosti raka in splošnega stanja bolnika.

Zahvale

Zahvaljujemo se prof. dr. Maji Primic Žakelj, dr. med, vodji epidemiologije in registra raka, asist. dr. Vesni Zadnik, dr. med., vodji enote za epidemiologijo in dr. Tini Žagar, univ. dipl. fiz. iz Registra raka Republike Slovenije za posredovanje manjkajočih podatkov o vitalnem statusu pri bolnikih, vključenih v raziskavo.

Literatura

- Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005; 293(6): 715–22.
- Agnelli G, Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2011; 9 suppl 1: 316–24.
- Lee AY, Levine MN. Venous Thromboembolism and Cancer: Risk and Outcomes. *Circulation*. 2003; 107(23 Suppl 1): I17–21.
- Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from RIETE registry. *Thromb Res*. 2013; 131(1): 24–30.
- Sørensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancer associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000; 343(25): 1846–50.
- Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002; 100(10): 3484–8.
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(3): 632–4.
- Vižintin Cuderman T, Štalc M. Venski tromboembolizmi. In: Mavri A, ed. Priročnik za uporabo novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil v klinični praksi. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo,

- Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni; 2012. p. 48–62.
9. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2013; 11(1): 56–70.
 10. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl): e419S–94S.
 11. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013; 31(17): 2189–204.
 12. Mandala M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2011; 22 suppl 6: vi85–92.
 13. Streiff MB. The National Comprehensive Cancer Center Network (NCCN) guidelines on the management of venous thromboembolism in cancer patients. *Thromb Res.* 2010; 125 suppl 2: S128–33.
 14. O'Shaughnessy D, Miles J, Wimperis J. UK patients with deep-vein thrombosis can be safely treated as out-patients. *QJM.* 2000; 93(10): 663–7.
 15. Dunn AS, Collier B. Outpatient treatment of deep vein thrombosis: translating clinical trials into practice. *Am J Med.* 1999; 106(6): 660–9.
 16. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993; 69(3): 263–9.
 17. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol.* 2005; 6(6): 401–10.
 18. Wells PS, Kovacs MJ, Bormanis J, Forgie MA, Godie D, Morrow B, et al. Expanding eligibility for outpatient treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism with low-molecular-weight-heparin: a comparison of patient self-injection with homecare injection. *Arch Intern Med.* 1998; 158(16): 1809–12.
 19. Zidane M, van Hulsteijn LH, Breninkmeijer BJ, Huisman MV. Out of hospital treatment with subcutaneous low molecular weight heparin in patients with acute deep-vein thrombosis: a prospective study in daily practice. *Haematologica.* 2006; 91(8): 1052–8.
 20. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost.* 2011; 9(8): 1500–7.
 21. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.* 2006; 166(4): 458–64.
 22. Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, Frvzek JP, Cetin K, Acquavella J, et al. Hospitalization for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997–2006. *Br J Cancer.* 2010; 103(7): 947–53.
 23. Primic Žakelj M, Bračko M, Hočevar M, Jarm K, Pompe-Kirn V, Strojjan P, et al., eds. *Rak v Sloveniji 2009.* Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2013. Dosegljivo 15. 7. 2013 s spletne strani: http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/LP_2009.pdf
 24. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. 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): 146–53.
 25. Louzada ML, Majeed H, Wells PS. Efficacy of low-molecular-weight-heparin versus vitamin K antagonists for long term treatment of cancer-associated venous thromboembolism in adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Thromb Res.* 2009; 123(6): 837–44.
 26. Kahn SR, Springmann V, Schulman S, Martineau J, Stewart JA, Komari N, et al. Management and adherence to VTE treatment guidelines in a national prospective cohort study in the Canadian outpatient setting. The Recovery Study. *Thromb Haemost.* 2012; 108(3): 493–8.
 27. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004; 126(3 Suppl): 401S–28S.
 28. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Ruiz-Gamietea A, Lopez-Jimenez L, Garcia-Bragado F, Quintavalla R, et al. Bleeding complications associated with anticoagulant therapy in patients with cancer. *Thromb Res.* 2010; 125 suppl 2: S58–S61.