

Kanker en (anti)stolling

Auteur C.P.W. Klerk

Trefwoorden antistolling, kanker, stolling, therapie, veneuze trombo-embolieën

Samenvatting

Op 18 januari 2005 promoveerde drs. C.P.W. Klerk aan de Universiteit van Amsterdam op het promotieonderzoek getiteld 'Cancer, coagulation and anti-thrombotics' onder begeleiding van de promotoren prof. dr. H.R. Büller en prof. dr. C.J.F. van Noorden. De copromotoren waren prof. dr. D.J. Richel en dr.

S.M. Smorenburg. De Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie riep het proefschrift uit tot oncologieproefschrift van het jaar. Hieronder volgt een samenvatting van de belangrijkste bevindingen en conclusies uit het proefschrift.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2006;3:124-6)

Inleiding

Patiënten met kanker hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van een veneuze trombo-embolie (VTE), aangezien zowel de kanker zelf als de verschillende behandelmethoden die bij kanker worden gebruikt, een verhoogde stollingsneiging kunnen induceren.¹ Tegelijkertijd komen er steeds meer aanwijzingen dat activering van het stollings-systeem mogelijk de ontwikkeling en uitzaaiing van kanker bevordert. In het proefschrift dat hier wordt besproken, zijn diverse aspecten van de interactie tussen kanker en stolling bestudeerd aan de hand van experimentele en klinische studies.

Veneuze trombo-embolieën bij kankerpatiënten Incidentie

In een cohort van patiënten met een ongeneeslijke, solide, maligne tumor werd de incidentie van VTE's prospectief bestudeerd. Gedurende de follow-up-periode werden bij de 302 bestudeerde patiënten 16 VTE's vastgesteld (5,3%). De volledige follow-upperiode bedroeg 287,1 patiëntjaren, zodat een jaarlijkse incidentie van 5,6% werd berekend (95% BI 2,9-8,2%). De incidentiedensiteit was vooral hoog gedurende de eerste 3 maanden van de follow-up (omgerekend is dit een jaarlijkse incidentie van 13,4%; 95% BI 5,3-21,5%). Dit kwam mogelijk door het grotere aantal patiënten dat tijdens deze

periode nog palliatieve therapie onderging. Diverse mogelijke prognostische factoren werden geanalyseerd, maar alleen chemotherapie was geassocieerd met een hoger risico op de ontwikkeling van een VTE. Opmerkelijk genoeg beïnvloedde het gebruik van 'low molecular weight heparin' (LMWH) gedurende 6 weken niet het risico op een VTE.

Preventie van veneuze trombo-embolieën bij centraalveneuze katheters

Een belangrijke complicatie bij het gebruik van centraalveneuze katheters (CVK's) is de ontwikkeling van een trombose. Het proefschrift geeft een systematisch overzicht van 3 verschillende populaties waarbij het effect van diverse vormen van tromboseprofylaxe op kathetergerelateerde trombose-incidentie is bestudeerd.² Bij patiënten die parenterale voeding kregen, gaf de toevoeging van heparine aan de voeding een statistisch niet-significante reductie van het trombose-incidentie (gepoold relatief risico (RR) 0,77; 95% BI 0,11-5,48). Bij patiënten met kanker bleek zowel een lage dosering warfarine, als het gebruik van LMWH de incidentie van kathetergerelateerde trombose te verminderen (respectievelijk RR 0,25; 95% BI 0,09-0,70 en RR 0,10; 95% BI 0,01-0,71). Bij patiënten op de intensive care is het effect van tromboseprofylaxe op kathetergerelateerde trombose-incidentie onvoldoende bestudeerd om conclusies te kunnen trekken. Tromboproylacti-

sche middelen leidden in geen van de bestudeerde populaties tot meer bloedingen.

Behandeling van veneuze trombo-embolieën bij kankerpatiënten

Kankerpatiënten die een VTE ontwikkelen, hebben met de conventionele therapie met (laagmoleculaire) heparine en langdurig gebruik van vitamine-K-antagonisten een grotere kans op VTE-recidieven en bloedingen dan patiënten zonder kanker.³ Een groot internationaal onderzoek in meerdere ziekenhuizen vergeleek bij deze patiëntenpopulatie de conventionele VTE-therapie met een langdurige behandeling met alleen LMWH.³ De LMWH-therapie bleek geassocieerd te zijn met een statistisch kleinere kans op VTE-recidieven (27 VTE's bij 336 patiënten die met LMWH werden behandeld versus 53 VTE's bij 336 patiënten die conventionele therapie ondergingen), terwijl er geen verhoogd risico op majeure bloedingen was.

Effecten van antistollingsmiddelen op kankerontwikkeling

Het proefschrift geeft een overzicht van (pre)klinische studies naar de effecten van antistollingsmiddelen op kanker.⁴ De belangrijkste bevindingen zijn: 1) LMWH kan een positief effect hebben op de overleving van patiënten met kanker; 2) andere middelen die het stollingsproces beïnvloeden zoals vitamine-K-antagonisten en trombolitica, kunnen de progressie van kanker in sommige subgroepen ook remmen en 3) middelen die de activering van bloedplaatjes remmen, zijn in dit opzicht ook veelbelovend, waarbij (ook) andere mechanismen dan het remmen van de plaatjesaggregatie een rol lijken te spelen.

LMWH en kankeroverleving

Het effect van LMWH op kankeroverleving werd bestudeerd bij 302 patiënten met een ongeneeslijke, maligne, solide tumor.⁵ De patiënten werden gerandomiseerd naar een behandeling met de LMWH nadroparine gedurende 6 weken of een placebo. Zij werden minstens 3 maanden gevolgd. De mediane overleving in de LMWH-groep was 8,0 maanden versus 6,6 maanden in de placebogroep ('hazard ratio' (HR) 0,75 in het voordeel van de LMWH-groep; 95% BI 0,59-0,96). Het effect van deze behandeling bleef ook na correctie voor mogelijk versturende factoren statistisch significant. Majeure bloedingen kwamen niet vaker voor in de LMWH-groep dan in de placebogroep (5 patiënten (3%) versus 1 patiënt

(10%)). Analyse van een a priori gedefinieerde subgroep, die volgens de behandelende arts bij inclusie een verwachte overleving van 6 maanden of meer had, toonde bovendien een verschil in overleving van een half jaar aan (15,4 maanden in de LMWH-groep versus 9,4 maanden in de placebogroep).

Stollingsactivering en kankeroverleving

De correlatie tussen plasma-D-dimeer (DD)-waarden, een belangrijke marker van stollingsactivering, en kankeroverleving, werd getest bij patiënten met ongeneeslijke, solide, maligne tumoren.⁶ Er werd een omgekeerde relatie tussen de DD-concentraties en de overleving gevonden bij patiënten die niet werden behandeld met LMWH: bij hoge DD-waarden was de overleving kort. Deze relatie werd niet gevonden bij patiënten die werden behandeld met LMWH. Zodra echter de behandeling met LMWH werd gestaakt, kon de relatie wel worden aangetroffen. Aan de hand van de initiële DD-waarden kon niet worden voorspeld welke patiënten gebaat zijn bij een behandeling met LMWH. Patiënten die werden behandeld met LMWH toonden wel vaker een daling van de DD-waarden dan patiënten die een placebo kregen. Dit was geassocieerd met een langere overleving.

LMWH en kanker in dierexperimentele studies

Dierexperimenten werden verricht om de oorzaak te achterhalen van de in de klinische studie gevonden effecten van LMWH op kanker. In een experimenteel levermetastase-model, waarbij coloncarinoomcellen werden ingespoten in de vena porta van muizen, werd het effect bestudeerd van een behandeling met LMWH gedurende minstens veertien dagen. De LMWH werd toegediend via in de buik geïmplanterde osmotische pompjes, waardoor anti-Xa-activiteit werd bewerkstelligd gedurende ten minste negen dagen. Tussen de behandelde en onbehandelde dieren werden geen verschillen gevonden in aantallen, maat, fibrine- en fibrinogeeninhoud of vaatdichtheid van de tumoren.

In een gevalideerd longmetastase-model werden diverse behandelingschema's met LMWH getest. Hierbij werden melanoomcellen in de staarten van muizen ingespoten en werd de tumorbelasting per muis non-invasief gemeten door bioluminescentie. Die muizen die een eenmalige grote hoeveelheid LMWH hadden gekregen nadat de kankercellen waren ingespoten, leken aan het einde van het experiment minder kankercellen te hebben dan de muizen die aan een ander doseringsschema waren blootgesteld. In dit experiment

kon echter ook geen verschil in tumorgroei of in de microscopische aspecten van de tumoren worden gevonden tussen behandelde en onbehandelde dieren.

Conclusie

Trombose is een belangrijk probleem bij de gevorderde stadia van kanker. In specifieke klinische situaties dient tromboprofylaxe te worden overwogen bij patiënten met kanker. Enerzijds kunnen kankerpatiënten voor de behandeling van VTE gebaat zijn bij nieuwe behandelingschema's. Anderzijds lijken sommige antistollingsmiddelen de kankerprogressie te beïnvloeden, hoewel het onderliggende mechanisme van hun antikankereffect nog niet bekend is.

Referenties

1. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. MEDENOX Study. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med* 2004;164:963-8.

2. Klerk CP, Smorenburg SM, Büller HR. Thrombosis prophylaxis in patient populations with a central venous catheter. *Arch Intern Med* 2003;163:1913-21.

3. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakker AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *New Engl J Med* 2003;349:146-53.

4. Klerk CP, Smorenburg SM, Büller HR. Antithrombotic properties of antithrombotic agents. In: Lugassy G, Falanga A, Kakkar AK, Rickles FRR, editors. *Thrombosis and cancer*. London: Martin Dunitz, Taylor & Francis Group Publishers; 2004:207-22.

5. Klerk CP, Smorenburg SM, Otten JM, Lensing AW, Prins MH, Piovella F, et al. The effect of low-molecular-weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 2005;23:2130-5.

6. Di Nisio M, Klerk CP, Meijers JCM, Büller HR. The prognostic value of the D-dimer test in cancer patients treated with and without low-molecular-weight heparin. *J Thromb Haemost* 2005;3:1531-3.

Ontvangen 4 oktober 2005, geaccepteerd 16 november 2005.

Correspondentieadres

Mw. dr. C.P.W. Klerk, internist in opleiding

Ziekenhuis Gooi-Noord
Afdeling Interne Geneeskunde
Postbus 900
1250 CA Laren
Tel.: 035 539 11 11
E-mailadres: c.p.klerk@amc.nl

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: een gedeelte van het onderzoek is gefinancierd door het Centrum voor Richtlijnonderzoek, Amsterdam.

Verkorte productinformatie MabCampath®

Samenstelling Een flacon bevat 30 mg alemtuzumab (30 mg/ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie). **Indicaties** MabCampath® is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die zijn behandeld met alkylerende stoffen en die na behandeling met fludarabinefosfaat geen volledige of gedeeltelijke respons of slechts een korte remissie (minder dan 6 maanden) hebben bereikt. **Dosering en wijze van toediening** Alle doses dienen te worden toegediend door middel van intraveneuze infusie gedurende ongeveer 2 uur. Tijdens de eerste behandeling dient MabCampath® te worden toegediend in stijgende doses: 3 mg op dag 1, 10 mg op dag 2 en 30 mg op dag 3 (zie voor details over dosisescalatie de SmPC). Daarna is de aanbevolen dosis 30 mg per dag, 3 keer per week tot een maximum van 12 weken. **Premedicatie** Analgeticum en antihistaminicum moeten voorafgaand aan iedere infusie worden toegediend. Er wordt aangeraden om tijdens de dosisverhoging voor elke MabCampath-infusie 100-200 mg hydrocortison (of equivalent) te geven. **Contra-indicaties** Hypersensitiviteit of anafylactische reacties op murine proteïnen of op een van de hulpstoffen. Bij patiënten met actieve systemische infecties, besmetting met HIV, actieve secundaire maligne tumoren en bij zwangerschap en borstvoeding. **Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgsmaatregelen bij gebruik** Wanneer langer dan 7 dagen wordt gestopt met de behandeling, dient herbehandeling wederom te starten met een dosisescalatie. **Infectieprofylaxe** Tijdens de behandeling dienen patiënten antibiotica (co-trimoxazol) en antivirale middelen (vb valacyclovir) toegediend te krijgen en te continueren na de behandeling tot CD4+ > 0,2 x 10⁹/l. Indien CD4+-tellingen niet verkrijgbaar zijn, moet men de infectieprofylaxe nog 4 maanden continueren. Bij patiënten die MabCampath® hebben gekregen heeft zich hypotensie van voorbijgaande aard voorgedaan. Men dient voorzichtig te zijn bij het behandelen van patiënten met ischemische hartziekte, angina pectoris en/of patiënten die anti-hypertensiva ontvangen. **Bloedproducten** dienen bestraald te worden in verband met het potentieel voor transfusie-geassocieerde GVHD. **Bijwerkingen** **Infusie-gerelateerde reacties** Zeer frequent (> 10%) gemelde reacties waren koorts, rigors, misselijkheid, braken, hypotensie, vermoeidheid, uitslag, urticaria, dyspneu, hoofdpijn, pruritus en diarree (vnl. Graad 1-2). Ernstige reacties gerelateerd aan een "cytokine release syndrome" waaronder bronchopneumonie, syncope, pulmonale infiltraten, ARDS en myocardinfarct hebben zich voorgedaan met in met zeldzame gevallen een fatale afloop. Acute infusiegerelateerde reacties komen voornamelijk voor tijdens de eerste behandelingsweek. In zeldzame gevallen heeft zich een tumorlysisyndroom of een intracraniale hemorrhagie voorgedaan. **Infecties** Ernstige infecties (graad 3 of 4) zijn zeer frequent (>10%) gemeld waaronder herpes simplex en pneumonie. Opportunistische infecties waaronder Pneumocystis carinii pneumonie (PCP), cytomegalovirus (CMV), Aspergillus pneumonie en herpes zoster doen zich frequent voor (>1-10%). **Hematologische reacties** Frequent (>1-10%) zijn ernstige bloedingreacties en pancytopenie gemeld. AIHA en auto-immuun thrombocytopenie zijn in zeldzame gevallen opgetreden met fatale afloop. **Handelsvorm** Doos met 3 flacons van 2 ml met een inhoud van 1 ml kleurloos concentraat. **Registratienummer** EU/1/01/193/002 **Naam en adres registratiehouder** Schering Nederland B.V., Postbus 116, 1380 AC Weesp - tel. (0294) 46 24 24. **Datum van goedkeuring/herziening van deze tekst** 16 augustus 2005. **Afleveringsstatus** UR. **Stand van informatie** april 2006. Uitgebreide informatie (SmPC) is op aanvraag verkrijgbaar.

www.schering.nl

References:

- Keating MJ et al. *Blood* 2002; 99: 3554-61
- SmPC MabCampath®, Schering Nederland BV

SCHERING
Oncology
making medicine work

MABCAMPATH®
alemtuzumab

U-1144-NL-0406