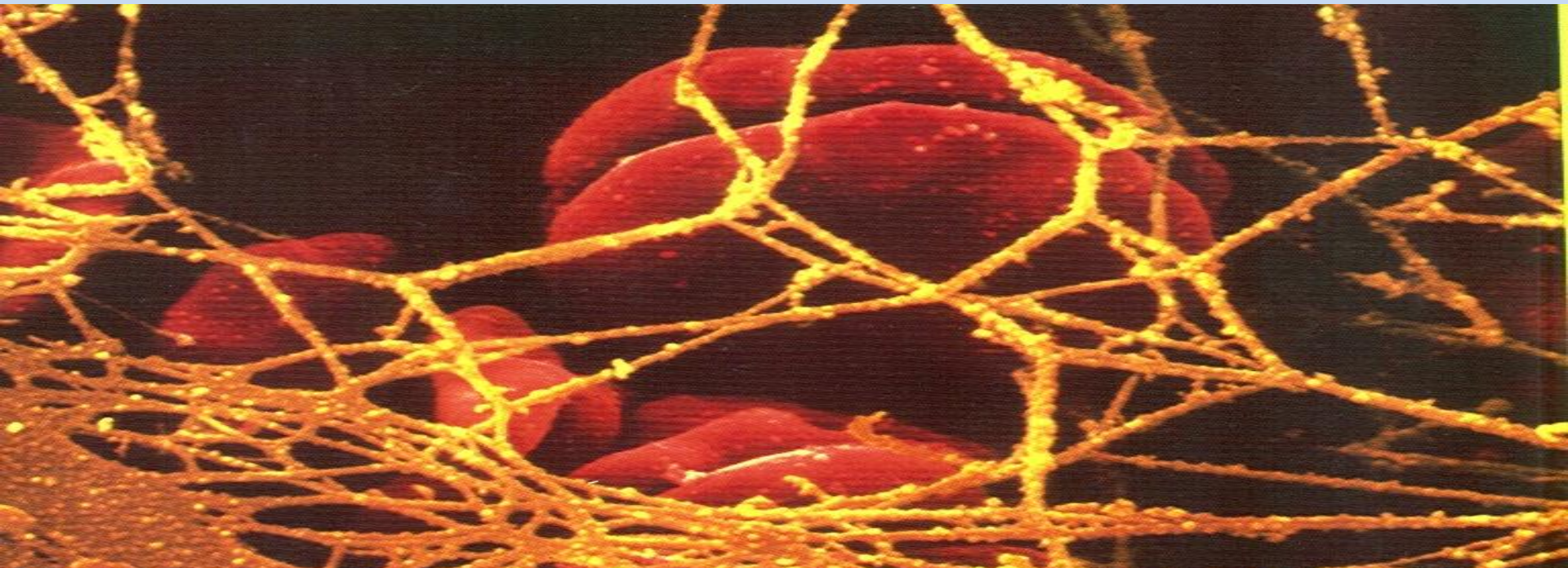


Prague ONCO 2021

Profylaxe a léčba žilní tromboembolické nemoci u onkologicky nemocných.

Prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.



Obsah přednášky

- 1. Epidemiologické údaje o výskytu TEN u onkologicky nemocných**
- 2. Patofyziologie TEN při nádorovém onemocnění**
- 3. Rizikové faktory podporujících vznik TEN u onkologických pacientů**
- 4. Léčebné možnosti profylaxe a terapie TEN u onkologicky nemocných**
- 5. Doporučení pro profylaxi TEN u onkologicky nemocných**
- 6. Léčba TEN u onkologicky nemocných**
- 7. Doporučení odborných společností pro prevenci a léčbu TEN u onkologických pacientů v ČR – souhrn.**

1. Epidemiologické údaje o zvýšeném výskytu TEN a komplikací léčby TEN u onkologicky nemocných

Z historie :

- Zvýšený výskyt tromboembolické nemoci u nemocných s karcinomem žaludku popsal v lékařském odborném písemnictví již v roce 1865 profesor Armand Trousseau.

- **Cancer-related coagulopathy
(Trousseau's syndrome)**



- Trousseau A: Phlegmasia alba dolens. Clinique Medicale de l'Hotel-Dieu de Paris, London. New Sydenham Society 3:94, 1865 2.

U nádorových onemocnění je vysoká incidence TEN

- TEN představuje častou a závažnou komplikaci u pacientů s nádorovým onemocněním
 - **Druhá nejčastější příčina jejich úmrtí** (po metastatickém rozsevu)¹

Nádorová onemocnění

- TEN (HŽT, PE nebo trombóza CŽK) u 4 % až 20 % všech pacientů s nádor. onemocněním²
- Nález TEN při pitvě u 50 % všech pacientů s nádor. onemocněním³

TEN

- 20 % všech pacientů s TEN má aktivní nádor. onemocnění⁴
- U 4 % až 12 % pacientů s idiopatickou TEN je nádorové onemocnění základní diagnózou³

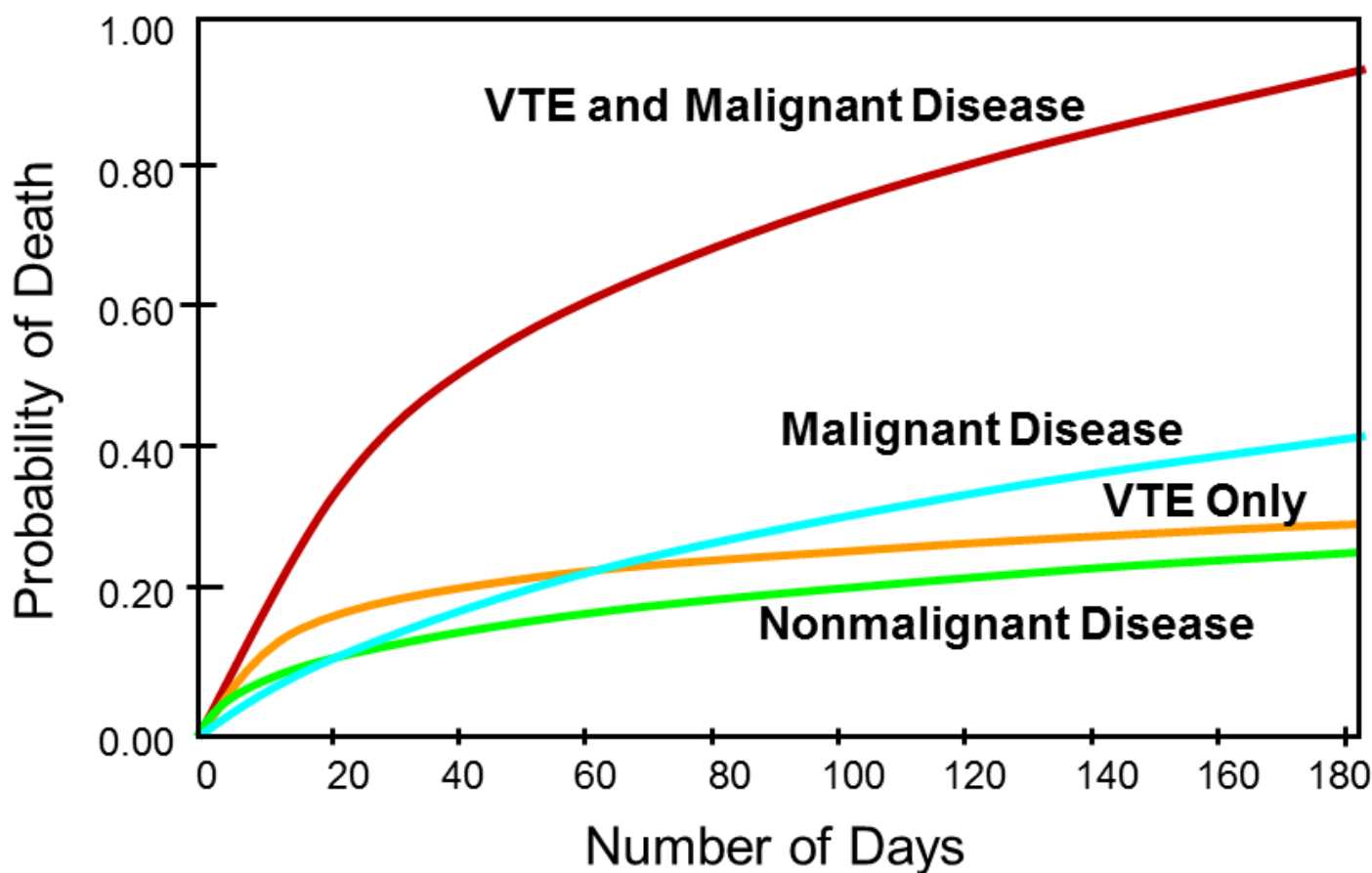
CRT, trombóza v souvislosti se zavedením katétru; HŽT, hluboká žilní trombóza; PE, plicní embolie; VTE, venózní tromboembolismus.

1. Khorana AA, et al. *J Thromb Haemost* 2007;5:632-4. 2. Farge D, et al. *Thromb Res* 2010;125(Suppl 2):S108-16.

3. Falanga A, Zacharski L. *Ann Oncol* 2005;16:696-701. 4. Monreal M, et al. *J Thromb Haemost* 2006;4:1950-6.

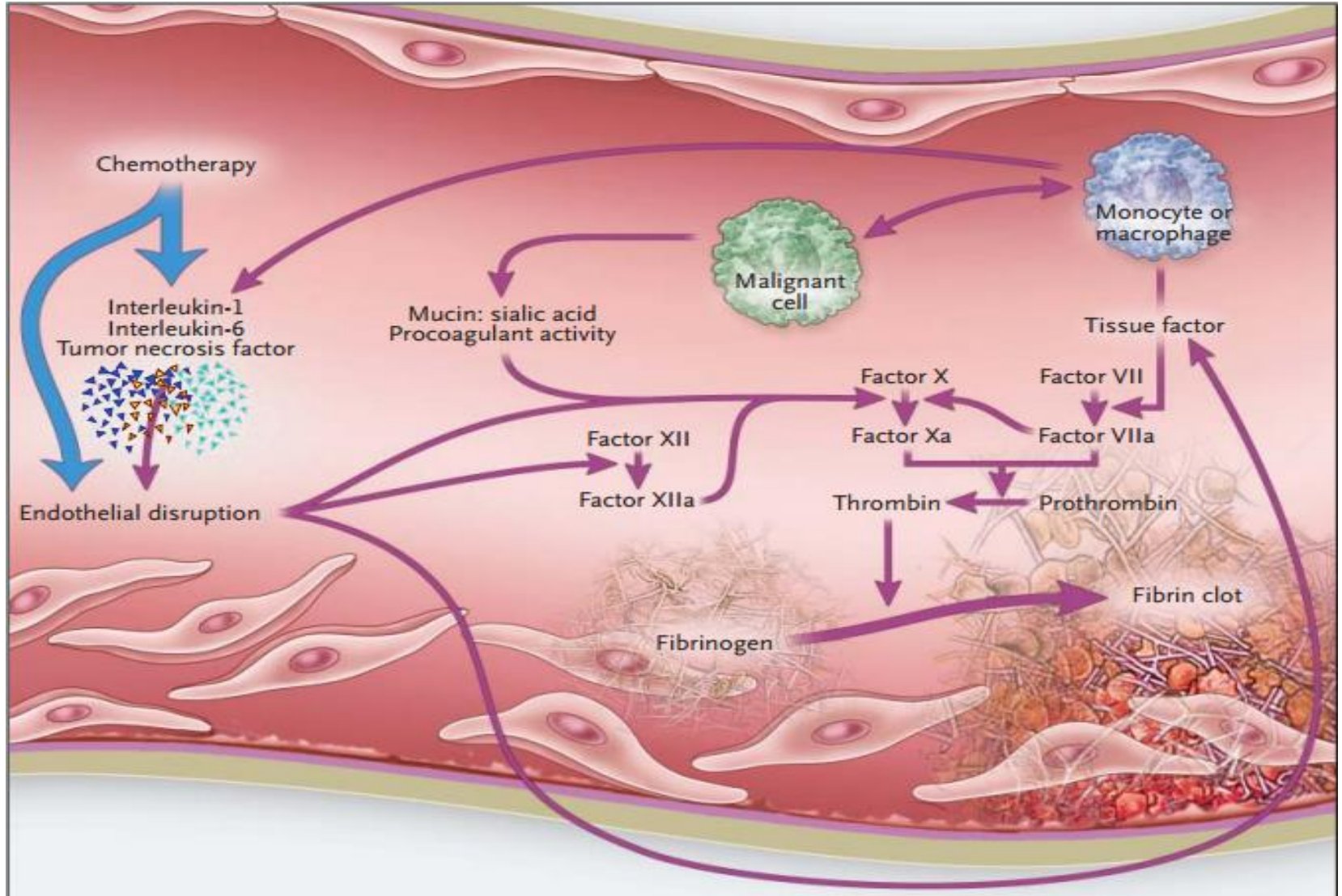
U pacientů s nádorovým onemocněním má prodělaná **TEN** negativní vliv na přežití

Pravděpodobnost úmrtí po proběhlé hospitalizaci

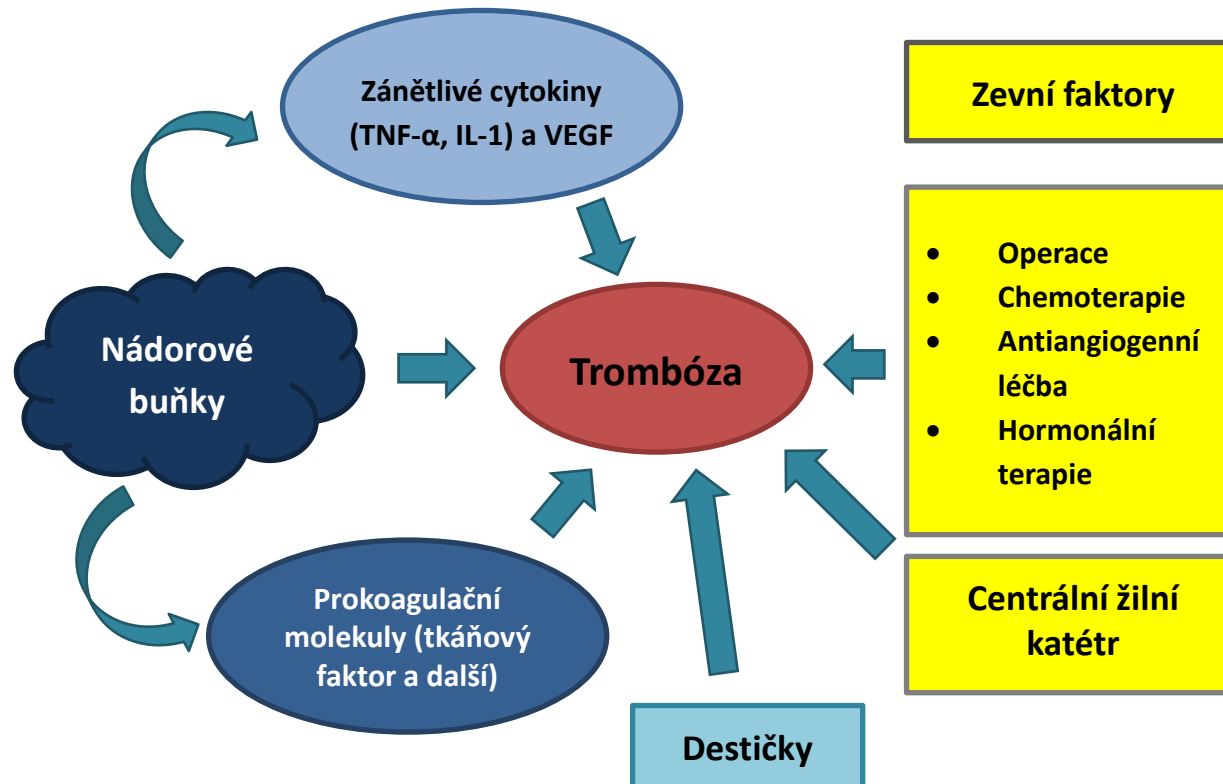


2. Patofyziologie TEN při nádorovém onemocnění

Mechanismy vzniku trombózy v přítomnosti nádorového onemocnění



Při léčbě potencují riziko vzniku trombózy u onkologicky nemocných také zevní faktory



IL, interleukin; TNF, tumor nekrotizující faktor; VEGF, vaskulární endoteliální růstový faktor.

Shelke AR, Khorana AA. *Drug Discov Today Dis Mech* 2011;8(1-2):e39-45

3. Rizikové faktory podporující vznik TEN u onkologických pacientů

Rizikové faktory pro vznik TEN v při nádorovém onemocnění , které slouží k stanovení výše rizika pomocí skórovacích systémů:

• Faktory na straně pacienta:

- **Vyšší věk** (zejména >65 let)
- Rasa (Africká > Asijská nebo Evropská)
- **Obezita**
- **Komorbidity**
- **Předchozí anamnéza TEN**
- **Dědičné protrombotické mutace**
- **Těhotenství**
- **Nepohyblivost**

• Faktory v souvislosti s nádorovým onemocněním:

- **Primární lokalizace** nádorového onemocnění (zejména slinivka, GI trakt, mozek, plíce, gynekologické, renální, hematologické nádory)
- **Nejvyšší výskyt do 3. až 6. měsíce od stanovení diagnózy**
- Probíhající **metastazující onemocnění**

• Faktory v souvislosti s léčbou:

- **Operace** v nedávné době
- **Centrální žilní katétr**
- **Aktivní chemoterapie**
- **Aktivní hormonální léčba vysokými dávkami steroidů, SERM (tamoxifen)**
- Současná **imunomodulační** nebo **antiangiogenní** léčba (thalidomid, lenalidomid, bevacizumab)
- Současná léčba **erythropoietinem** a jinými ESA

ESA, látka stimulující erythropoézu ; GI, gastrointestinální; VTE, venózní tromboembolismus.

Ay C, et al. *Blood* 2010; 116(24):5317-82.

Farge-Bancel D, et al. *Rambam Maimonides Med J* 2014;5(4):e0041.

Khorana AA, et al. *Blood* 2008;111(10):4902-7.

Lyman GH, et al. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5490-505.

Hereditární trombofilie a výskyt TEN u nemocných s nádory (MEGA)

(Blom J.W. et al., JAMA 2005; 293:715).

Kohorta : nemocní s TEN : 2706,
kontrolní skupina bez TEN : 1757

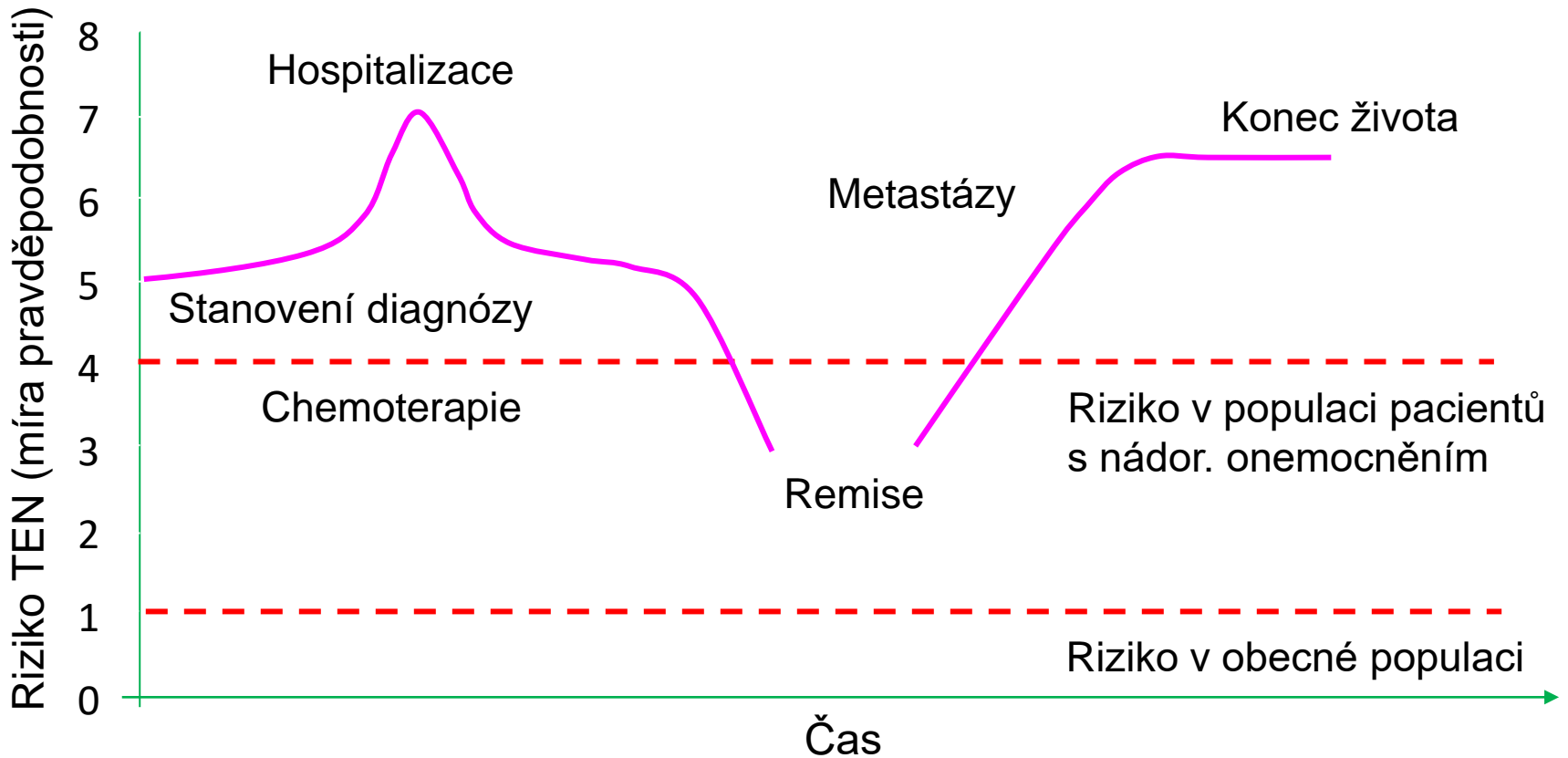
Nemocní s nádory , kteří jsou nosiči mutace FV Leiden mají 12.1 x zvýšeno riziko TEN

Nemocní s nádory a FVL měli adjustované **O.R. TEN 12.1**,
nemocní s nádory a bez FVL měli adjustované **O.R. TEN 5.1**,
kontrolní skupina s FVL měla adjustované **O.R. TEN 3.3**

u nemocných s nádory byl výskyt FVL 14,8%,
u kontrolní skupiny 5,2%

Výše rizika TEN nebo sklon ke krvácení se mění během léčby a vývoje nádorového onemocnění.

Pacienti s nádory proto vyžadují častou monitoraci a následnou individualizovanou profylaxi TEN dle výše rizika TEN/krvácení!



4. Léčebné možnosti

farmakologické profylaxe a terapie

TEN u onkologicky nemocných

Nízkomolekulární hepariny (LMWH)

Profylaxe TEN /24 hod

enoxaparin 4000j(0,4 ml) s.c.

nadroparin pro operované

3075 j (0,3 ml) s.c., pro
imobilizované, léčené
chemoterapií dle hmotnosti
≤ 70 kg 3800j(0,4 ml) s.c.,
≥ 70 kg 5700j (0,6 ml) s.c.

blíže SPC (SÚKL), to se týká i
dalších LMWH

Léčba TEN/24 hod

enoxaparin 1x 150 j (1,5 mg)/ kg s.c.,
nebo 2 x denně 100j (1,0 mg)/ kg

nadroparin

(dávkování dle hmotnosti),

například pro ≥70 kg :

1x forte 13 300j(0,7 ml) s.c., nebo
2x denně 6650 j (0,7 ml) s.c.

blíže SPC (SÚKL), to se týká i
dalších LMWH

Riziko podávání LMWH při trombocytopenii vyvolané útlumem krve tvorby při protinádorové léčbě (nejde o HIT !)

- Profylaxe TEN s profylaktickými dávkami LMWH s.c. může být v tomto případě použita **bez vyššího rizika i při mírné trombocytopenii ($\geq 80 \times 10^9/l$)**,
- Léčba TEN s terapeutickými dávkami LMWH může být vzhledem k vysokému riziku použita u onkologických nemocných s **trombocytopenií i při počtu krevních destiček $\geq 50 \times 10^9/l$ pokud není-li známek krvácení**, pod tuto hranici počtu destiček je nutno posuzovat případ od případu a je nutné pečlivé sledování pacienta spolu s laboratorní **kontrolou**.
- **Farge D.et al, J Throm Haemostas 2013, 11:56-70**

Nová přímá perorální antikoagulancia (DOAC)

přímý inhibitor trombinu: **dabigatran**

přímé inhibitory Xa: **apixaban, edoxaban a rivaroxaban**

Mají jednotné dávkování a nevyžadují
laboratorní kontrolu antikogulačního účinku.

Nová perorální antikoagulancia (DOAC)

- Ve studiích léčby TEN byla účinnost DOAC hodnocena jako **noninferiorní vůči VKA**.
- V této chvíli nejsou v SPC k dispozici žádná údaje pro použití DOAC k **profylaxi TEN** (EMA, SÚKL).
- K léčbě TEN je ale dnes dávana obecně přednost DOAC před VKA, s výjimkou nemocných s maligním onemocněním. Podle SPC se k léčbě TEN u onkologicky nemocných nehodí apixaban.
- U onkologických pacientů mohou mít klinický vliv **lékové interakce** s DOAC

5.

**Doporučení pro profylaxi TEN u
nemocných s nádorovým
onemocněním**

Profylaxe TEN s LMWH se zde provádí:

- a) U **hospitalizovaných** pacientů,
- b) U **ambulantních pacientů** léčených pro nádorové onemocnění,
- c) U **pacientů operovaných** pro nádorové onemocnění.

Při indikaci rozhoduje vždy individuální posouzení benefitu léčby a rizika krvácení !

- Benefit antikoagulační profylaxe byl zatím prokázán **jen u některých vysoce rizikových nádorů** – zejména pankreatu, plic a jiných,
- dále jen u nemocných s **myelomem** léčených thalidomidem nebo lenalidomidem, pokud jsou léčeni zároveň i s vysokými dávkami kortikoidů nebo chemoterapií.

IMPROVE VTE RAM:

(<https://www.outcomesumassmed.org/IMPROVE/>)

IMPROVE VTE RAM: skóre ≥ 2 indikuje vyšší riziko ŽTE	
Předešlá ŽTE	3
Známá trombofilie	2
Paralýza dolní končetiny	2
Aktivní rakovina	2
Imobilizace ≥ 7 d.	1
Pobyť na JIP	1
Věk >60 let	1

IMPROVE bleeding RAM:

(<https://www.outcomesumassmed.org/IMPROVE/>)

IMPROVE bleeding RAM: skóre ≥7 indikuje vyšší riziko krvácení	
Renální selhání (GFR 30-59 vs. ≥ 60 mL/min na m ²)	1
Muž vs. žena	1
Věk 40-80 vs. <40 let	1,5
Současná rakovina	2
Revmatické onemocnění	2
Centrální žilní katétr	2
Pobyt na JIP	2,5
Renální selhání (GFR <30 vs. ≥60 mL/min na m ²)	2,5
Jaterní selhání (INR > 1,5)	2,5
Věk ≥85 let vs. <40 let	3,5
Počet destiček <50 x 10 ⁹ /L	4
Krvácení během 3 měsíců před přijetím	4
Aktivní gastroduodenální vřed	4,5

I. Profylaxe TEN s LMWH u onkologicky nemocných hospitalizovaných pro akutní interní onemocnění

- Vysoké riziko TEN je zejména u nemocných, kteří jsou hospitalizováni pro městnavé srdeční selhání či těžké plicní onemocnění.
- Rizikovým faktorem je věk nad 75 let, anamnéza předchozí TEN, imobilita, akutní neurologické onemocnění, malignita, sepse, zánětlivé střevní onemocnění.
- Ke zhodnocení trombotického rizika u interních pacientů lze využít tzv. Padovského skóre (Padua Prediction Score)

Padua VTE RAM

www.angiology.cz

Padua VTE RAM: skóre ≥ 4 indikuje vyšší riziko ŽTE	
Snížená pohyblivost	3
Aktivní rakovina	3
Předešlý ŽTE (kromě povrchové tromboflebitidy)	3
Známý trombofilní stav	3
Nedávné trauma a/nebo operace (<1 měs.)	2
Vyšší věk (např. >70 let)	1
Srdeční a/nebo dechové selhání	1
Akutní infarkt myokardu nebo ischemická příhoda	1
Probíhající hormonální léčba	1
Obezita (body mass index >30)	1
Akutní infekce a/nebo revmatologické potíže	1

II. Profylaxe u hospitalizovaných onkologických pacientů

- Profylaxe TEN má být dále prováděna při chemoterapii u **imobilních** nemocných hospitalizovaných **s akutním nádorovým onemocněním**
- K profylaxi je zde opět indikován LMWH s.c.

III. Profylaxe TEN s LMWH u ambulantně léčených onkologických pacientů

- **Rutinní antikoagulační profylaxe TEN však obecně doporučována není.**
- *Výjimku tvoří nemocní s vysokým rizikem TEN dle Khorany, kde má být zvážena profylaxe s LMWH, pokud nehrozí riziko krvácení.*
- **profylaxe TEN s LMWH je dále doporučována u nemocných s myelomem léčených thalidomidem nebo lenalidomidem, pokud jsou léčeni zároveň i s vysokými dávkami kortikoidů (dexametazon 480mg/ měsíc), nebo chemoterapií.**
- www.asco.org/supportive-care-guidelines

Riziko TEN u ambulantních onkologických pacientů léčených chemoterapií dle Khorany.

Charakteristiky pacienta	Skóre rizika
Lokalizace nádoru	
Velmi vysoké riziko (žaludek, slinivka)	2
Vysoké riziko (plíce, lymfom, ovaria, močový měchýř, varlata, mozek)	1
Počet krevních destiček před chemoterapií $\geq 350 \times 10^9/l$	1
Hladina hemoglobinu $< 100 \text{ g/l}$ nebo užívání ESA	1
Počet leukocytů před chemoterapií $> 11 \times 10^9/l$	1
BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

Poznámka: nízké riziko (skóre 0), střední riziko (skóre 1-2) a vysoké riziko (skóre 3)

Souhrnné skóre ≥ 3 označuje již vysoké riziko (7% riziko vzniku VTE) u pacientů s nádorovým onemocněním

DOAC a Doporučení ASCO 2020 k ambulantní profylaxi TEN

www.asco.org/supportive-care-guidelines

- Ambulantním pacientům s Khorana skóre ≥ 2 může být před zahájením nového režimu systémové chemoterapie podána tromboprofylaxe:
- s **apixabanem** (2x2,5 mg), **rivaroxabanem** (10mg) nebo **LMWH** za předpokladu, že neexistují žádné významné rizikové faktory pro krvácení a žádné lékové interakce.
- Tato profylaxe má být probrána s pacientem (relativní výhody i komplikace, náklady na léky a délka profylaxe)
- Poznámka : v SPC DOAC není indikace pro profylaxi TEN, v ČR by to bylo *off label*.

Nově: Doporučení antitrombotické léčby v rámci COVID-19 (ČSTH, ČAS)

Ambulantní nemocní:

- s lehčím průběhem nefarmakologická tromboprotekce s důrazem na mobilizaci, hydrataci
- **individuální zvážení antikoagulační léčby při vysokém riziku tromboembolické nemoci a nízkém riziku krvácení, preferenčně volba LMWH**
- nemocné léčené antikoagulancii doporučeno ponechat na stávající léčbě, převedení z aktivatorů K na DOAC či LMWH jen při nemožnosti stabilizace INR v optimálních hodnotách

Hospitalizovaní nemocní s těžším průběhem (bez DIC) :

- stratifikace rizika TEN a rizika krvácení (dle IMPROVE score)
- **vyšší profylaktické dávky LMWH, v kombinaci s nefarmakologickou tromboprotekací**
- u selektovaných, **kriticky nemocných intermediální až terapeutické dávky LMWH**, případně užití nefrakcionovaného heparinu (UFH) – který je preferovaný při vyšším riziku krvácení nebo při nutnosti provedení invazivních zákroků (s možností podání antidota)
- při kontraindikaci farmakoprotekce zvážení indikace intermitentní pneumatické komprese
- pravidelné sledování koagulace (D-dimery, aPTT a protrombinový čas), krevní obraz (zejména počet trombocytů) provedení duplexní USG žil dolních končetin při otoku končetiny nebo při extrémním zvýšení D-dimerů
- varovným příznakem plicní embolie je hypoxie neodpovídající respiračnímu poškození, změna velikosti nebo funkce pravé komory srdeční dle echokardiografie
- farmakologická tromboprotekce i po dimisi, do doby plné rekonvalescence

IV. Profylaxe TEN u operovaných onkologických pacientů s LMWH :

- U onkologických pacientů, kteří mají vyšší riziko rozvoje TEN a nízké riziko krvácení je indikována prodloužená profylaxe (až 4 týdny), protože riziko rozvoje TEN přetrvává i po propuštění z nemocnice.
- V ČR je takto hrazena 28 denní profylaxe s vyššími dávkami LMWH s.c. po operaci tumoru v dutině břišní.
- To se týká jak oboru obecné chirurgie, tak i gynekologie.

6. Léčba TEN u onkologicky nemocných

Doporučená léčba TEN u onkologicky nemocných pacientů dle ASCO 2020.

www.asco.org/supportive-care-guidelines

- K zahájení léčby lze použít **LMWH, UFH** nebo **rivaroxaban**.
- Pro **dlouhodobou antikoagulaci** po dobu nejméně **6 měsíců** jsou doporučovány **LMWH**, nebo rivaroxaban či edoxaban (ten po zahájení s LMWH).
U DOAC však dochází ke zvýšení rizika velkého krvácení, zvláště u **GI** a potenciálně u genitourinárních malignit. Opatrnost u DOAC je rovněž nutná při provádění vyšetření, kde hrozí riziko slizničního krvácení. Před použitím **DOAC** by měla být také zkontrolována **léková interakce**
- Po 6 měsících léčby by u pacientů s aktivním onkologickým onemocněním, jako jsou pacienti s metastatickým onemocněním nebo ti, kteří dostávají chemoterapii by mělo být zváženo prodloužení antikoagulační léčby. Zde je třeba opakovaně vyhodnocovat riziko a přínos této léčby.
- zavedení filtru do vena cava. Může být nabízen pacientům s absolutními kontraindikacemi pro antikoagulancia v akutní fázi TEN, pokud je trombotická zátěž považována za život ohrožující.
- SPC Eliquis: Účinnost a bezpečnost apixabanu v léčbě DVT, léčbě PE a prevenci rekurentní DVT a PE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním nebyla stanovena

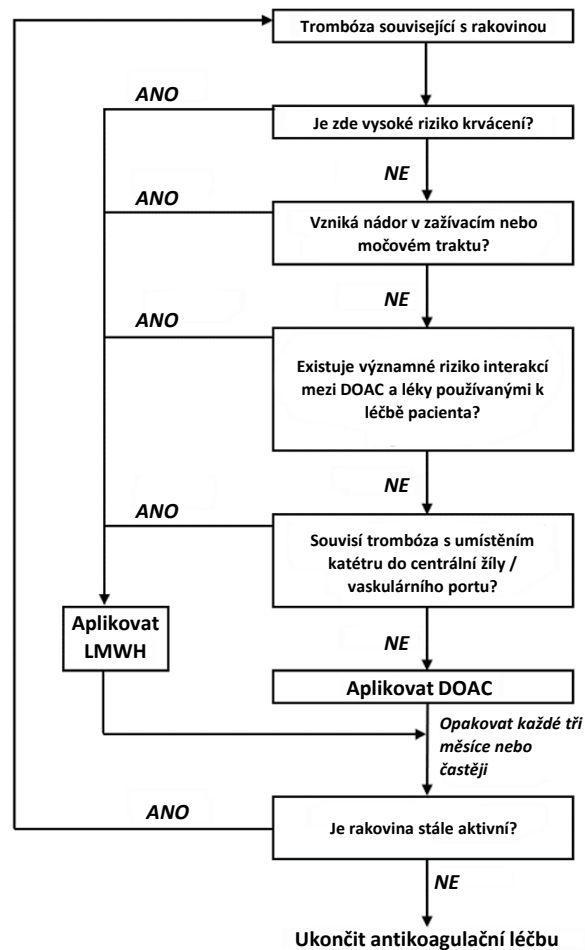
Léky používané v onkologické terapii se známými účinky na cytochrom P450 a / nebo P-glykoprotein.

Typ interakce	CYP3A4	P-Glykoprotein
Induktory (mohou zvýšit plazmatické hladiny DOAC)	<p>Cytostatika: paclitaxel, docetaxel, vincristine, vinorelbine</p> <p>Hormonální léky: enzalutamide *</p> <p>Imunomodulátory: dexamethasone, prednisone</p>	<p>Cytostatika: vinblastine, doxorubicin</p> <p>Inhibitory tyrosinkinázy: vandetanib, sunitinib</p> <p>Imunomodulátory: dexamethasone</p>
Inhibitory (mohou snížit plazmatické hladiny DOAC)	<p>Cytostatika: etoposide, doxorubicin, idarubicin, ifosfamide, cyclophosphamide, lomustine</p> <p>Inhibitory tyrosinkinázy: imatinib, crizotinib, nilotinib, lapatinib, dasatinib</p> <p>Hormonální léky: abiraterone, anastrozole</p> <p>Imunomodulátory: cyclosporine, tacrolimus, temsirolimus</p>	<p>Inhibitory tyrosinkinázy: imatinib, crizotinib, nilotinib, lapatinib</p> <p>Hormonální léky: abiraterone, enzalutamide, tamoxifen</p> <p>Imunomodulátory: cyclosporine, tacrolimus</p>
Další substráty pro CYP3A4 nebo/a P-glykoprotein	<p>Cytostatika: vinblastine, irinotecan, busulfan</p> <p>Inhibitory tyrosinkinázy: vemurafenib, vandetanib, sunitinib, erlotinib, gefitinib</p> <p>Monoklonální protilátky: brentuximab</p> <p>Hormonální léky: bicalutamide, tamoxifen, flutamide, letrozole, fulvestrant</p> <p>Imunomodulátory: everolimus</p>	<p>Cytostatika: paclitaxel, docetaxel, vincristine, vinorelbine, methotrexate, irinotecan, etoposide, daunorubicin, bendamustine</p>

*Upraveno podle Steel et al., 2018 [37]; * obzvláště silné interakce jsou zvýrazněny tučně.*

Navrhovaný algoritmus pro usnadnění bezpečné volby mezi přímými perorálními antikoagulancii a nízkomolekulárním heparinem pro léčbu trombózy u pacientů se zhoubnými nádory.

Převzato z Suryanarayan, 2019



Souhrn

- Onkologičtí pacienti mají 4-7x zvýšeno riziko TEN.
- Profylaxe s LMWH je prováděna u **hospitalizovaných** imobilních pacientů s chemoterapií, nebo pokud jsou hospitalizováni pro jiné akutní interní onemocnění (nově i s COVID-19), dále u operovaných pacientů.
- U **ambulantně** léčených pacientů má být zvažována profylaxe s LMWH (DOAC), pokud mají riziko TEN dle Khorany ≥ 2 .
- **Léčba TEN** má být prováděna s **LMWH**, nebo s DOAC **rivaroxabanem** nebo **edoxabanem**.

Děkuji za pozornost !

