

*17. Sympóziu pracovní skupiny Plicní cirkulace ČKS
Úskalí v léčbě TEN (ve spolupráci s Českou společností pro trombózu
a hemostázu JEP), Lednice 14.-15.10.2023*

Antikoagulační léčba u onkologicky nemocných

Radek Pudil

*1.interní kardiologická klinika
LF UK a FN Hradec Králové*



Specifika onkologických pacientů s KV onemocněním

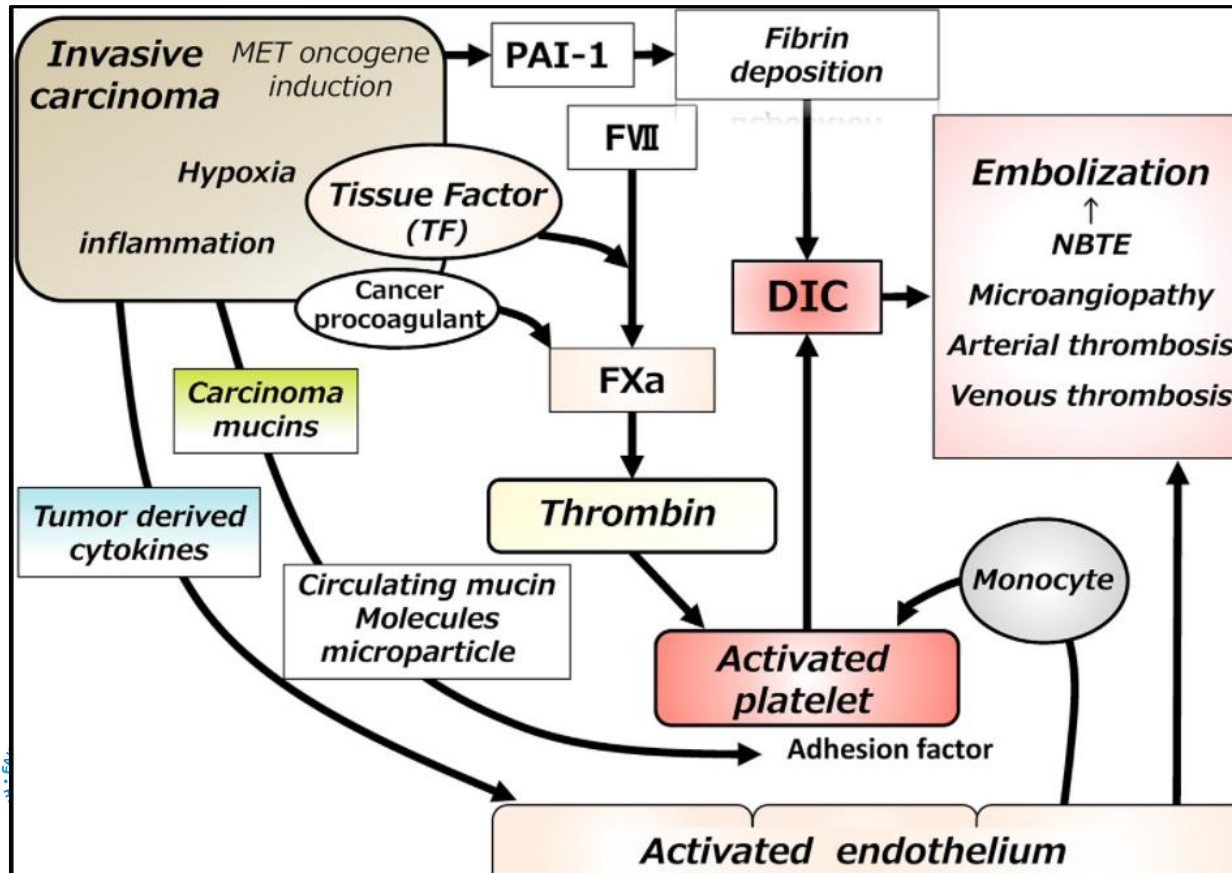
- vyšší věk
- komorbidity
- kardiotoxicita protinádorové terapie
- abnormální počet/funkce trombocytů
- interakce protinádorové terapie

Klinicky:

→ větší riziko trombotických i krvácivých komplikací

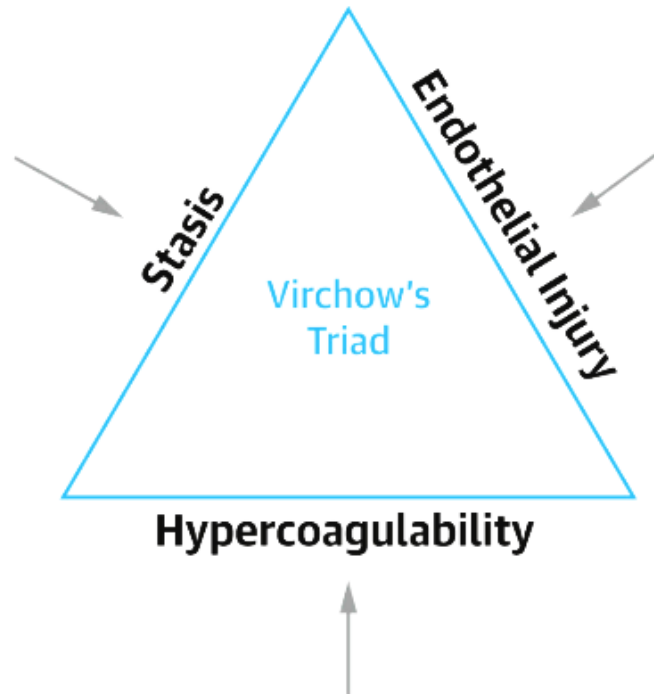
Cancer associated thrombosis (CAT)

- 1823 – Bouilland: první popis asociace ca a trombózy
- 1865 – Trousseau: první popis migrující flebitidy u onkologicky nemocných (Trousseauův syndrom)
- v současnosti: cancer associate thrombosis (CAT)
- mechanismus: komplexní



Koagulace u maligních onemocnění

- Immobility
- Frequent hospitalizations
- Mass effect/vascular compression from tumor
- Vascular invasion
- Blood hyperviscosity
- Volume depletion
- Arrhythmia
- Left atrial size/function



- Cancer treatment (chemotherapy, surgery, radiation)
- Central venous catheters
- Left atrial remodeling

- Local and circulating procoagulant factors
 - ↑ Tissue factor
 - ↑ Inflammatory cytokines
 - ↑ Platelet activation
 - ↓ Fibrinolysis
- Certain cancer therapies (e.g., hormonal therapies, erythropoiesis stimulating agents, proteasome inhibitors, immunomodulatory drugs, checkpoint inhibitors)
- Adjunctive therapies / blood products
- Patient factors and comorbidities

Trombóza a tromboembolické příhody u onkologických pacientů

Základní terminologie

- **definice:**
 - tromboembolické příhody, které se vyvinou během malignity a její léčby
- **zahrnují:**
 - žilní tromboembolismus (VTE)
 - arteriální tromboembolismus (ATE)
 - intrakardiální trombózu
- **označovány jako cancer associated thrombosis (CAT)**

Incidentální plicní embolie (IPE)

- náhodné nálezy při CT vyšetření hrudi onkologických pacientů
- incidence: 4,9 - 6,0 %/rok
- rekurence: 4,9 %
- společně s krvácivými komplikacemi - podíl na roční mortalitě onko pacientů: 3,8 %/rok
- častěji: Ca prostaty (8,6%), hepatobiliární Ca (6%), Ca slinivky (5,5%)

Terapie IPE:

- stejná (volba antikoagulancia, délka terapie) jako u idiopatické PE
- riziko krvácivých komplikací – volba optimální terapie (efektivita/bezpečnost)



**Jsme schopni efektivně predikovat
riziko VTE u onkologických pacientů?**

Faktory závislé na nádoru

- primární místo nádoru (pankreas, mozek, žaludek, ledviny, plíce, lymfomy, myelom) a typ nádoru (především adenokarcinom)
- pokročilost (metastázy)
- čas od stanovení diagnózy

Faktory závislé na pacientovi

- demografie: vyšší věk, ženské pohlaví, afroamerický původ
- přidružená onemocnění (infekce, chronické onemocnění ledvin, onemocnění plic, aterotrombotická nemoc, obezita)

- anamnéza žilního tromboembolismu, trombofilie
- snížená pohyblivost

Faktory závislé na léčbě

- velký chirurgický výkon
- hospitalizace
- typ protinádorové léčby
- hormonální terapie
- krevní převody
- centrální žilní katétr

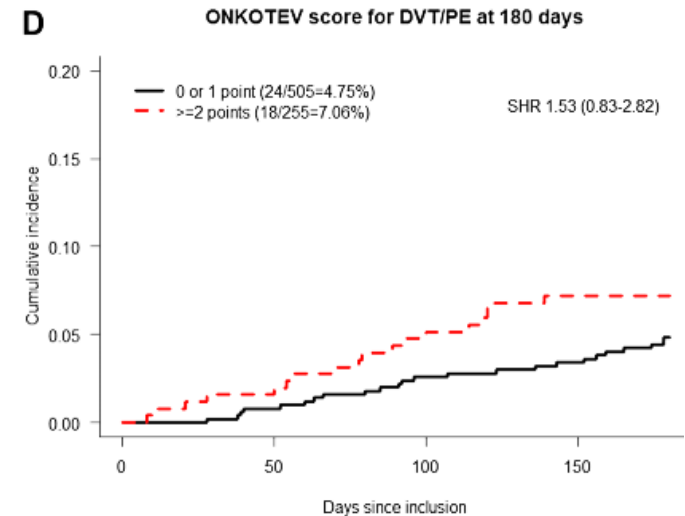
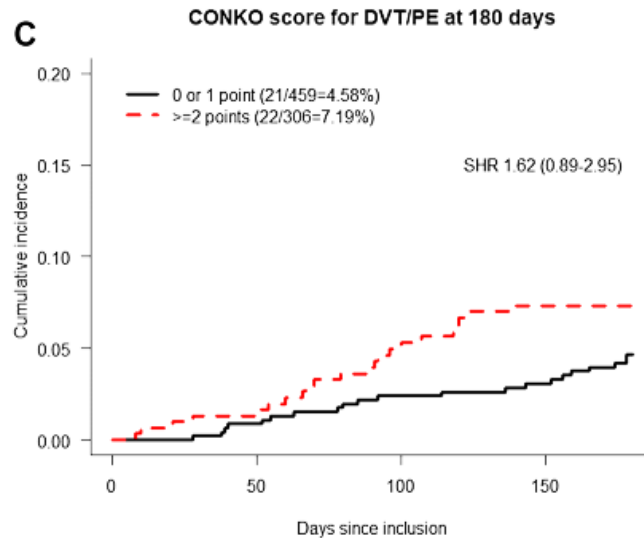
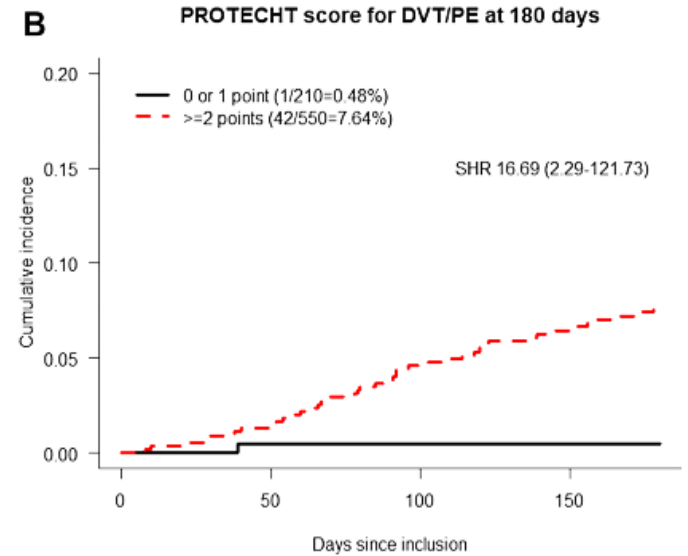
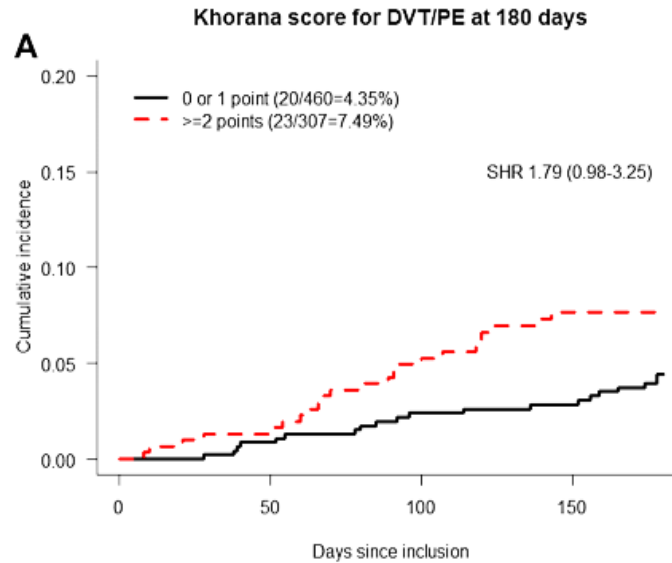
2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. Eur Heart Journal 2016, 26: 1–34.

Predikce rizika VTE u onkologických pacientů

Parametr	Body
Velmi vysoké riziko (žaludek, slinivka)	2
Vysoké riziko (plíce, lymfom, gynekologické, močový měchýř, testes)	1
Počet trombocytů před zahájením léčby ($>350 \times 10^9/l$)	1
Hemoglobin $< 110g/l$ nebo terapie růstovými faktory	1
Počet leukocytů před zahájením léčby ($>11 \times 10^9/l$)	1
BMI ≥ 35	1
Hodnocení	
Původní: <ul style="list-style-type: none">• 0 ... nízké riziko, 1-2 ... střední riziko, ≥ 3 ... vysoké riziko	
Novelizované: <ul style="list-style-type: none">• < 2 ... nízké riziko, ≥ 2 ... střední či vysoké riziko	

Predikce rizika VTE u onkologických pacientů

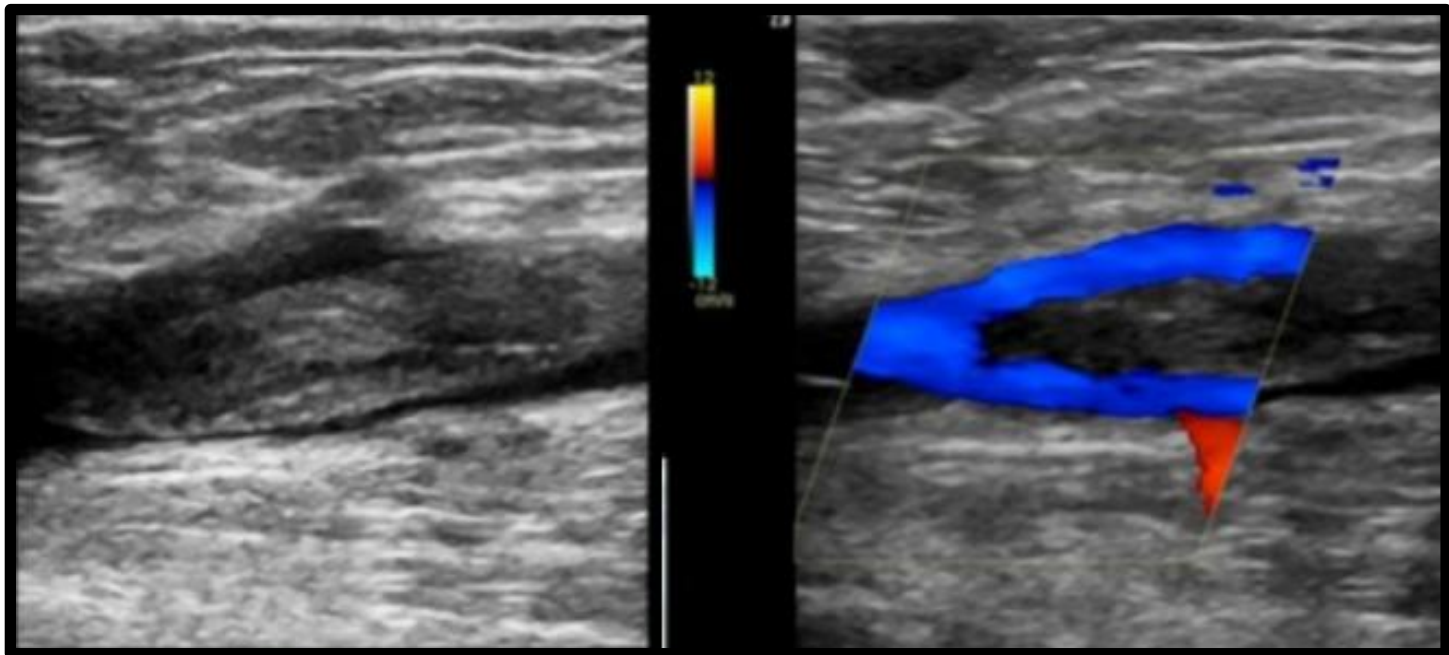
Další modely



VTE u pacienta s maligním onemocněním

Diagnostika:

- klinický obraz + dg. metody shodné s dg. DVT u ostatních pacientů
- D-dimery:
 - pozitivní u většiny pacientů s maligním onemocněním
 - vysoká negativní prediktivní hodnota zůstává zachovaná



Terapie VTE u onkologických pacientů

Terapie VTE

- **LMWH vs. VKA:**

Studie	VTE rekurence LMWH n/N	VTE rekurence VKA n/N	Velké krvácení LMWH n/N (%)	Velké krvácení VKA n/N (%)
CATHENOX	NA	NA	5/71 (7)	12/75 (16)
CLOT	27/336 (8)	53/336 (16)	19/338 (6)	12/335 (4)
ONCENOX	2/29 (7), 2/32 (6) 1mg/kg, 1,5mg/kg	3/30 (10)	2/31 (7), 4/36 (11) 1mg/kg, 1,5mg/kg	1/34 (3)
LITE	7/100 (7)	16/100 (16)	7/100 (7)	7/100 (7)
CATCH	31/449 (7)	45/451(10)	12/449 (3)	11/451 (2.4)

→ **LMWH v doporučeních odborných společností:**

- doposud byl základní lék pro terapii VTE u onkologických pacientů
- dlouho byl lékem pro profylaxi vzniku a prevenci rekurenci VTE u onkologických nemocných

Terapie VTE

- DOAC vs. LMWH:

Studie	HOKUSAI VTE Cancer		SELECT-D		ADAM-VTE		CARAVAGGIO	
	dalteparin	edoxaban	dalteparin	rivaroxaban	dalteparin	apixaban	dalteparin	apixaban
Rekurence VTE	11,3%	7,9%	11%	4%	6,3%	0,7%	7,9%	5,6%
	HR (95% CI): 0,71 (0,48-1,06) p = 0,09		HR (95% CI): 0,43 (0,19-0,99)		HR (95% CI): 0,099 (0,013-0,78) p = 0,0281		HR (95% CI): 0,63 (0,37-1,07) p < 0,001	
Velké krvácení	4%	6,9%	4%	6%	1,4%	0%	4,0%	3,8%
	HR (95% CI): 1,77 (1,03-3,04) p = 0,04		HR (95% CI): 1,83 (0,68-4,96)		p = 0,138		HR (95% CI): 0,82, (,40-1,69) p = 0,60	
CRNMB	11,1%	14,6%	4%	13%	4,2%	6,2%	6,0%	9,%
	HR (95% CI): 1,38 (,98-1,94)		HR (95% CI): 3,76(1,63-8,96)		NA		HR (95% CI): 1,42 (0,88-2,30)	
Úmrtí	36,6%	39,5%	27,6%	23,6%	11%	16%	26,4%	23,4%
	HR (95% CI): 1,4 (1,03-1,89)		NA		HR (95% CI): NA p = 0,3078		HR (95% CI): 0,82(0,62-1,09)	



Terapie VTE

- DOAC vs. LMWH:
 - rekurence VTE:

Studie	HOKUSAI VTE Cancer		SELECT-D		ADAM-VTE		CARAVAGGIO	
	dalteparin	edoxaban	dalteparin	rivaroxaban	dalteparin	apixaban	dalteparin	apixaban
Rekurence VTE	11,3%	7,9%	11%	4%	6,3%	0,7%	7,9%	5,6%
	HR (95% CI): 0,71 (0,48-1,06) p = 0,09		HR (95% CI): 0,43 (0,19-0,99)		HR (95% CI): 0,099 (0,013-0,78) p = 0,0281		HR (95% CI): 0,63 (0,37-1,07) p < 0,001	

- všechny DOACy signifikantně efektivnější v prevenci rekurenci VTE než LMWH



Terapie VTE

- **DOAC vs. LMWH:**
 - krvácení velké a CRNMB (klinicky relevantní nevelké krvácení):

Studie	HOKUSAI VTE Cancer		SELECT-D		ADAM-VTE		CARAVAGGIO	
	dalteparin	edoxaban	dalteparin	rivaroxaban	dalteparin	apixaban	dalteparin	apixaban
Velké krvácení	4%	6,9%	4%	6%	1,4%	0%	4.0%	3.8%
	HR (95% CI): 1,77 (1,03-3,04) p = 0,04		HR (95% CI): 1,83 (0,68-4,96)		p = 0,138		HR (95% CI): 0,82, (,40-1,69) p = 0,60	
CRNMB	11,1%	14,6%	4%	13%	4,2%	6,2%	6,0%	9%
	HR (95% CI): 1,38 (,98-1,94)		HR (95% CI): 3,76(1,63-8,96)		NA		HR (95% CI): 1,42 (0,88-2,30)	

- HOKUSAI VTE: krvácení především u neresekovaných GI tumorů
HR (95% CI): 4,0 (1,5 – 10,6) p = 0,005
- SELECT-D: vyšší výskyt krvácení u pacientů s tumory GI a GU traktu
- ADAM VTE: signifikantně nižší počet pacientů s GI a GU nádory



Terapie VTE u pacienta s maligním onemocněním

T: Trombembolické riziko:

nádor + pacient + „therapy“ related risk

B: Riziko krvácení:

trombocytopenie

nádor GI/GU

intrakraniální léze

aktivní nebo recentní krvácení

pokles renálních fcí (eGFR <30ml/min)

I: mezilékové interakce (P-glp, CYP3A4):

protinádorová i podpůrná terapie (atb)

P: preference pacienta

**Opětné stanovení rizika
VTE a krvácení**

Velmi vysoké riziko krvácení:

- aktivní/recentní k. (1 měsíc), riziko intrakraniálního k.
- trombo < 20 000 / μ l
- velké krvácení: \downarrow Hb 20g/l, substituce: \geq 2 EBR
- krvácení do kritických oblastí (intrakraniální, intraspinální, perikard, oči, klouby, kompartment sy~, retroperitoneální)

A

Bez antikoagulace

Ne

Preference LMWH:

neoperovaný GI/GU, GI komorbidity, CrCl \leq 15 ml/min, trombo < 50 000/ μ l, interakce DOAC

A

LMWH

Ne

Preference pacienta

DOAC nebo LMWH

VTE u pacienta s maligním onemocněním

- **pro léčbu symptomatického/incidentálního VTE u pacientů s malignitou je doporučena terapie api/edo/rivaroxabanem, pokud nejsou přítomny kontraindikace (IA):**
 - vysoké riziko GIT nebo GU krvácení, problematické vstřebávání v gastrointestinálním traktu, významné lékové interakce, těžká porucha funkce ledvin ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$), významná porucha funkce jater ($\text{AST/ALT} > 2 \times \text{ULN}$) nebo významná trombocytopenie ($< 50\,000/\mu\text{l}$)

Pozn.: absence bezpečnostních dat pro některé DOACy u pacientů s primárním nádorem nebo metastázami v mozku a akutní leukemií (vyloučení z klíčových studií)
- **pro léčbu symptomatického/incidentálního VTE u pacientů s malignitou a počtem trombocytů $> 50\,000/\mu\text{l}$ je doporučena terapie LMWH (IA)**

VTE u pacienta s maligním onemocněním

- u pacientů s malignitou a počtem trombocytů 25 000–50 000/ μ l může být zvážena poloviční dávka LMWH na základě posouzení multidisciplinárním týmem (II Bc)
- u vybraných pacientů s aktivní mal. onemocněním či metastázami má být zváženo prodloužení antikoagulační terapie nad 6 měsíců (II Aa)
- v případě vzniku VTE asociovaného s katétrem je doporučena minimální délka antikoagulační terapie 3 měsíce a v případě ponechání katétru *in situ* by měla pokračovat dále (I C)

Profylaxe VTE u pacienta s maligním onemocněním

Profylaxe VTE u pacienta s maligním onemocněním

- u nemocných s malignitou, kteří podstupují velkou otevřenou či laparoskopickou operaci břicha či pánve s nízkým rizikem krvácení a vysokým rizikem VTE (↓ mobilita, obezita, anamnéza VTE), je doporučeno prodloužení pooperační profylaxe LMWH na 4 týdny (I B)
- u hospitalizovaných pacientů s malignitou, dlouhodobým klidem na lůžku nebo sníženou mobilitou je při absenci krvácení či jiných kontraindikací pro primární prevenci VTE indikováno profylaktické podání LMWH (I B)

Profylaxe VTE u pacienta s maligním onemocněním

- u ambulantních onkologických pacientů s vysokým rizikem trombózy léčených systémovou terapií může být zváženo profylaktické podání DOAC (apixabanu nebo rivaroxabanu) či LMWH v případě absence kontraindikací (IIB b)

Pozn.:

- vysoce riziková terapie: lokálně pokročilé nebo metastazující nádory pankreatu či plic nebo skóre Khorana ≥ 2 , rizikové faktory pro krvácení, významné lékové interakce, těžké postižení funkce ledvin

Interakce DOACs a medikace onko pacientů

Drug class and name	Interaction effect			Drug class and name	Interaction effect		
	Edoxaban ^a	Rivaroxaban ^b	Apixaban ^b		Edoxaban ^a	Rivaroxaban ^b	Apixaban ^b
Antimitotic agents				Protease inhibitors			
Vinblastine	↓	↓	↓	Indinavir	↑	↑	↑
Anti-mycotic agents				Nelfinavir	↑	↑	↑
Azithromycin	↑	↑	↑	Ritonavir	↑	↑	↑
Clarithromycin	↑	↑	↑	Saquinavir	↑	↑	↑
Erythromycin	↑	↑	↑	Tyrosine kinase inhibitors			
Itraconazole	↑	↑	↑	Imatinib	—	↓	↓
Ketoconazole	↑	↑	↑	Lapatinib	↑	↑	↑
Posaconazole	—	↑	↑	Nilotinib	↑	↑	↑
Voriconazole	—	↑	↑	Sunitinib	↑	↑	↑
Anthracyclines							
Doxorubicin	↓	↓	↓				
Hormonal agents							
Tamoxifen	↑	↑	↑				
Immune-modulating agents							
Cyclosporine	↑	↑	↑				
Dexamethasone	↓	↓	↓				
Tacrolimus	↑	↑	↑				



LMWH vs. DOACs u onko pacientů s DVT a PE

Další faktory ke zvážení při volbě:

- preference pacienta:
 - nutná informace o rizicích a benefitech
- hmotnost pacienta:
 - LMWH při BMI > 40kg/m²
- faktory nádoru a VTE:
 - LMWH při těžkém průběhu, ileofemorální VTE, dále VTE horních končetin nebo kanyl, větších plicních embolií
- renální funkce:
 - LMWH při GFR 30-50ml/min
- stav gastrointestinálního traktu:
 - LMWH po operacích GIT a při poruchách absorpce
- konkomitující medikace, antiagregační léčba



Závěr

- **zvýšené riziko VTE u pacientů s malignitami**
- **v terapii xabany (Api/edo/rivaroxaban) či LMWH**
- **individuálně zvažovat bezpečnost**
- **preferance pacienta**
- **vyhodnocování efektivity/bezpečnosti**
- **zvažovat prolongaci terapie (profylaxe VTE u rizikových nemocných)**

.... děkuji za pozornost