

Rekurence TEN – jak stanovit výši rizika a volba délky antikoagulace



Trombotické
centrum VFN



Kvasnička T.

XXV. výroční sjezd České kardiologické společnosti
Brno, 7. - 10. května 2017

Léčiva používaná k perorální a parenterální antikoagulační terapii

Léčivo	Střední poločas	Cílový enzym	Antidotum
Antagonisté vitamínu K			
- Fenprocoumon	6 dní	Vitamin K- dependentní Y- karboxyláza	<i>Vitamin K1(p.o., i.v.), protrombinový komplex PPSB</i>
- Warfarin	35–45 h		
- Acenocoumarol	6,6 h		
Hepariny			
- Nefrakcionovaný heparin	30–60 min	Serinové proteázy	<i>Protamin</i>
- Nízkomolekulární hepariny	3–7 h		
- Fondaparinux	17–21 h		—*
Přímá perorální antikoagulancia			
Apixaban	8–18 h	Faktor Xa	—*
Rivaroxaban	7–13 h	Faktor Xa	—*
Edoxaban	10 – 14 h	Faktor Xa	—
Dabigatran	11–14 h	Trombin	Idaricizumab

NOAC – klinické indikace

- **Prevence VTE v ortopedii: elektivní náhrada kyčelního nebo kolenního kloubu**
- **Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF)**
- **Léčba DVT, léčba PE a prevence rekurence DVT a PE (VTE)**
- **Akutní koronární syn. – sekundární prevence (EMA: *rivaroxaban*)**

Fáze léčby žilní TEN

1. týden
Iniciální léčba

Thrombolýza +
UFH nebo LMWH
nebo
fondaparinux

3-6 měsíce
Sekundární
profylaxe

1 rok a ev. dále
Prodloužená
profylaxe

VKA

**NOAC (inhibitory FIIa nebo FXa)
(± UFH/LMWH)**

NOAC – úhradové podmínky ZP v ČR

Indikace	Úhradové podmínky	Délka léčby
DVT a PE - léčba a sekundární prevence (prevence rekurence)	<p>a) po dobu 12 týdnů, pokud rizikový faktor vzniku trombózy pominul - v případě "sekundární trombózy", např. po operaci, po úrazu, po porodu</p> <p>b) po dobu 6 měsíců, pokud nebyl vyvolávající faktor vzniku zjištěn, tj. jedná se o idiopatickou trombózu</p> <p>c) po dobu 12 měsíců u nemocných s významnou trombofilií, zejména vrozenou (deficience antikoagulačně působících proteinů nebo kombinace heterozygotních mutací faktoru V a II, případně jejich samostatná homozygotní forma, pozitivita lupus antikoagulans), případně jde-li o recidivu proximální flebotrombózy nebo symptomatické plicní embolie a při zvýšeném riziku recidivy na podkladě získaného, trvajících trombofilního stavu (hormonální léčba, kterou nelze ukončit nebo přerušit, nefrotický syndrom, chronické autoimunitní onemocnění, nespecifický střevní zánět, pokročilé stavy srdeční nebo respirační insuficience - NYHA III a IV).</p>	<p>Časově omezená</p> <p>Min.12 týdnů – Max.12 měsíců</p>

Žilní tromboembolie (VTE)

Antikoagulační terapie (min. 3-6 měsíců – krátkodobá léčba)

Co dále ?

STOP nebo pokračovat v „dlouhodobé“ antikoagulační terapii ?

Pokračovat:

- Antikoagulancia jsou efektivní: 80 - 90 % RRR
- Antikoagulancia mohou způsobit velké krvácení: ~ 1-2 % / rok

STOP po krátkodobé léčbě VTE ?

- v situaci recidivy VTE <5% / rok (ISTH)
- hlavním faktorem je přechodné riziko: velký chirurgický výkon, trauma...

Fáze léčby žilní TEN

Table 1. Double-blind randomized trials comparing a DOAC with placebo in patients with proximal DVT and/or PE

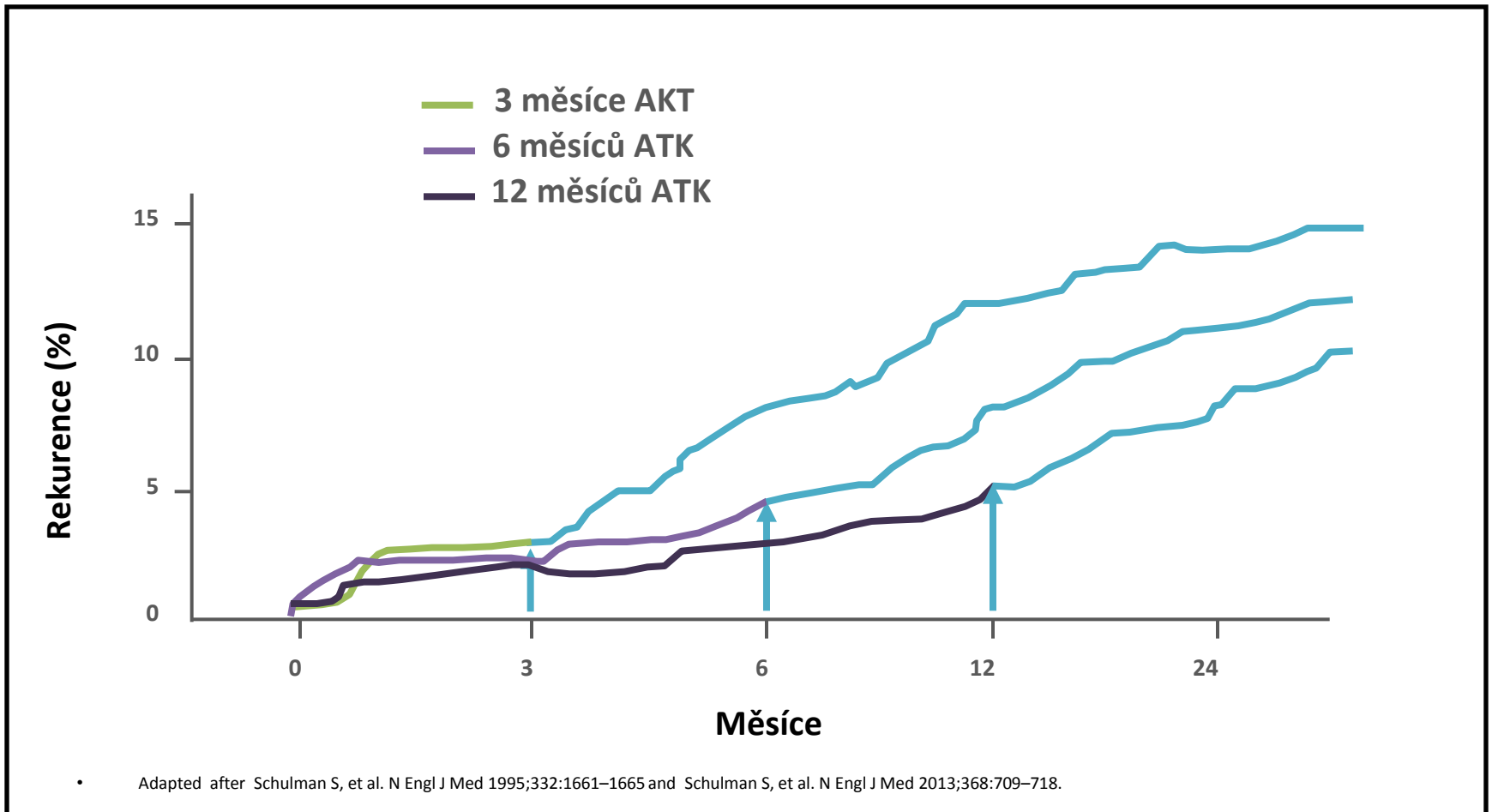
Study	Drug	Dose (mg)	N	Intended treatment duration (mo)	Recurrent VTE % vs placebo; HR (95% CI)	Major bleeding % vs placebo; HR (95% CI)	Major or CRNM bleeding % vs placebo; HR (95% CI)
EINSTEIN extension	Rivaroxaban	20 OD	1196	6-12	1.3 vs 7.1 0.18 (0.09-0.39)	0.7 vs 0	6 vs 1.2 5.19 (2.3-11.7)
RE-SONATE	Dabigatran	150 BID	1343	6-12	0.4 vs 5.6 0.08 (0.02-0.25)	0.3 vs 0	5.3 vs 1.8 2.92 (1.52-5.60)
AMPLIFY extension	Apixaban	2.5 BID 5 BID	2486	12	3.8 vs 11.6 0.33 (0.22-0.48) 4.2 vs 11.6 0.36 (0.25-0.53)	0.2 vs 0.5 0.49 (0.09-2.64) 0.1 vs 0.5 0.25 (0.03-2.24)	3.2 vs 2.7 1.20 (0.69-2.10) 4.3 vs 2.7 1.62 (0.96-2.73)

BID, twice daily; CRNM, clinically relevant nonmajor; HR, hazard ratio; OD, once daily.

Výsledky jednotlivých studií nejsou určeny k přímému srovnání

Jak dlouhodobá AKT je dostatečná ?

Rekurence TEN po vysazení AKT

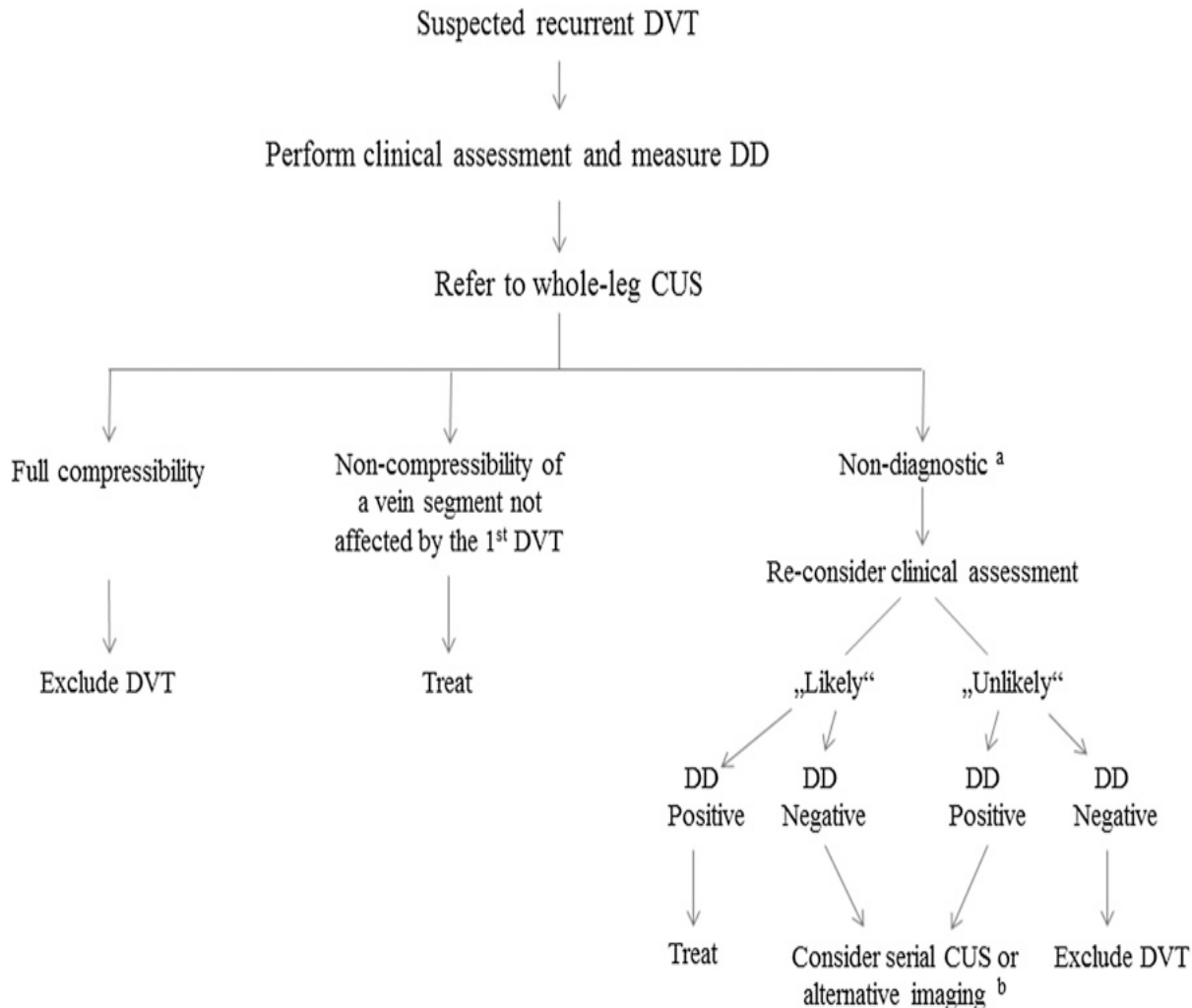


Možné důvody rekurence TEN během antikoagulační terapie

- Nedostatečně účinná antikoagulace
- Aktivní nádorové onemocnění
- Anatomické abnormality (např. May-Thurner syndrome)*
- Myeloproliferativní o. (např. polycythemia vera, esenciální trombocytémie)*
- Paroxysmální noční hemoglobinurie*
- Antifosfolipidový syndrom*
- Heparinem-indukovaná trombocytopenie

* *Nízká úroveň vědeckých poznatků*

Doporučený postup pro diagnostiku recidivující DVT



^a **DUZ** - nestlačitelnost dříve postiženého segmentu žil nebo nestlačitelnosti jakékoliv segmentu žíly (při absenci předchozího výsledku DUZ)

^b alternativní zobrazovací techniky
(**venografie, CT venografie, MR přímého zobrazování trombů**)

Navrhovaný léčebný protokol pro rekurentní DVT

Confirmed diagnosis of recurrent DVT

Start DOAC^a

Consider all-oral regimen if admission is not required

Start LMWH/VKA^b

Do not use VKA in pregnancy^c or cancer^d

Evaluate duration of anticoagulation after 3 months

DVT triggered by a transient risk factor^e

DVT unprovoked

DVT triggered by a persistent risk factor^f

Discontinue

Continue

Continue as long as risk factor persists and/or it is safe to do so

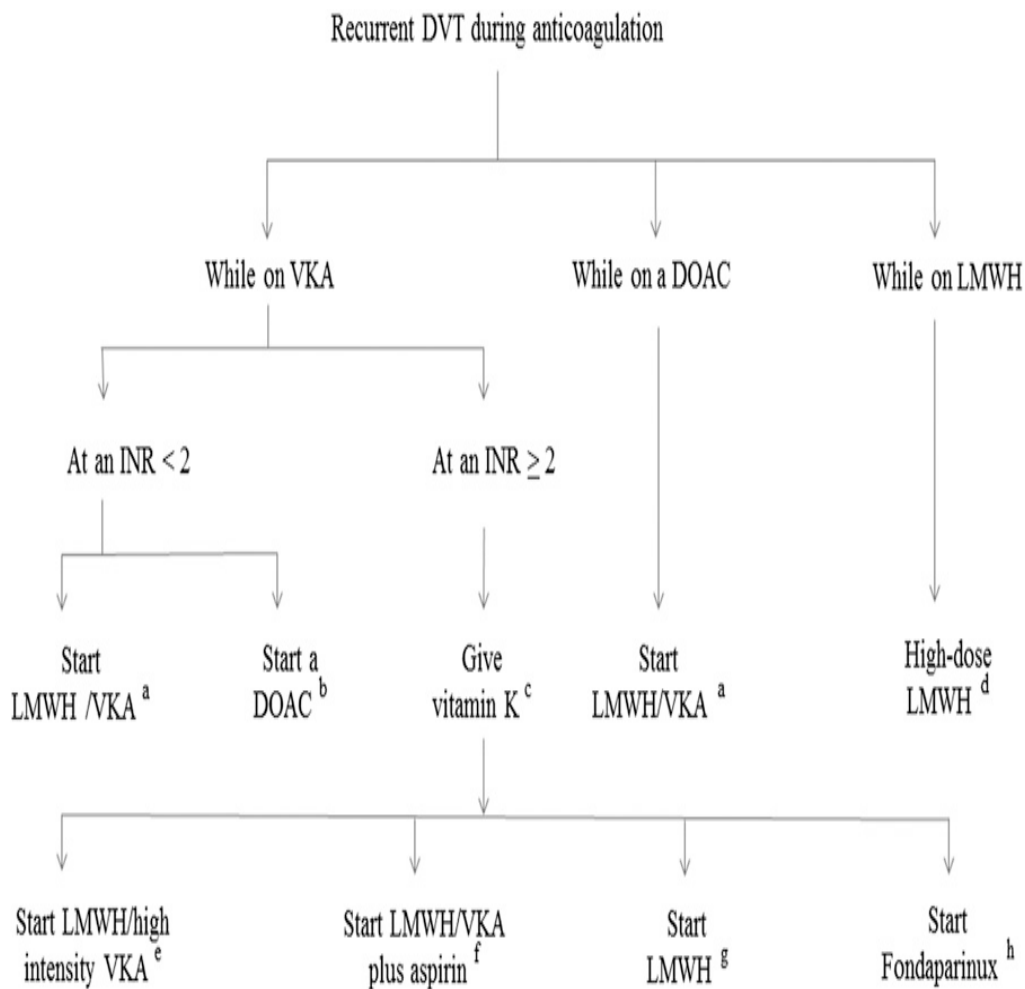
^a **Apixaban** 10 mg 2 x denně 7 dní, 5 mg 2 x denně 6 měs. a dále 2,5 mg 2 x denně; **Rivaroxaban** 15 mg 2x denně 21 dní; **LMWH** 1x nebo 2x denně v terapeutické dávce po dobu nejméně 5 dnů, po které následuje 150 mg, **Dabigatran** 2x denně nebo 60 mg **Edoxabanu** jednou denně;

^b **LMWH** 1x nebo 2x denně v terapeutické dávce společně s **VKA** (cílové INR, 2,5 +/- 0,5) a pokračovat v **LMWH** (stabilní INR min 5 dní);

^c **LMWH** v terapeutické dávce až 24 hodin před indukcí porodu nebo císařského řezu a restart s **LMWH** ve snížené dávce;

^d **LMWH** v terapeutické dávce snížena na cca 75% po 4 týdnech po dobu nejméně 6 měsíců nebo pokud je to bezpečné; (rizikové faktory zahrnují chirurgický zákrok, trauma, prodloužený pobyt na lůžku, orální antikoncepci, hormonální substituční léčba, těhotenství/puerperium; zánětlivé onemocnění střev, antifosfolipidový syndrom, nefrotický syndrom, paroxysmální noční hemoglobinurie, myeloproliferativní neoplasma, Behcetův syndrom, posttrombotický syndrom a vrozená cévní malformace)

Navrhovaný léčebný protokol pro rekurentní DVT během antikoagulační léčby



^a **LMWH** 1x nebo 2x denně v terapeutické dávce spolu s a **VKA** (cíl INR, 2,0-3,0) a pokračujte v **LMWH** až do stabilního INR (min. 5 dní);

^b **Apixaban** 10 mg 2x denně po dobu 1 týdne a dále 5 mg 2x denně; **Rivaroxaban** 15 mg 2x denně po dobu 3 dnů a dále po 20 mg 1x denně; **LMWH** 1x nebo 2x denně v terapeutické dávce po dobu nejméně 5 dnů následované 150 mg **Dabigatranu** 2x denně nebo 60 mg **Edoxaban** 1x denně;

^c **Vitamin K** p.o. 10 mg;

^d **LMWH** zvýšení dávky o 25 %;

^e **LMWH** 1x nebo 2x denně v terapeutické dávce spolu s **VKA** (cílové stabilní INR min. 5 dní 2,5 - 4,0);

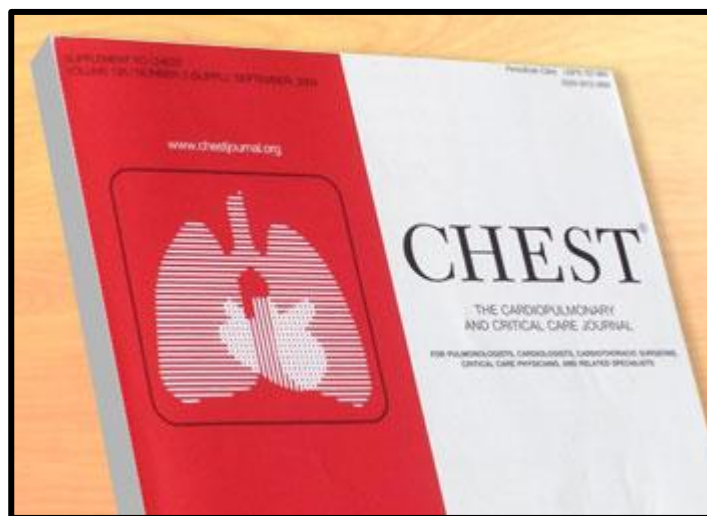
^f **LMWH** 1x nebo 2x denně v terapeutické dávce spolu s a **VKA** (cíl INR, 2,5 +/- 0,5) a **aspirin** (100 mg 1x denně) a pokračujte s **LMWH**, dokud nebude stabilní INR po dobu min. 5 dnů;

^g **LMWH** 1x nebo 2x denně v terapeutické dávce;

^h **Fondaparinux** - hmotnostně upravená terapeutická dávka.

10. ACCP doporučení

Neexistují žádné randomizované nebo prospektivní kohortové studie, které by hodnotily vedení antikoagulační terapie u pacientů s recidivující VTE...



Nevyprovokované VTE

Pokračovat v antikoagulační terapii (ATK) dlouhodobě ?

ACCP (2016) a ESC (2014) konsensus:

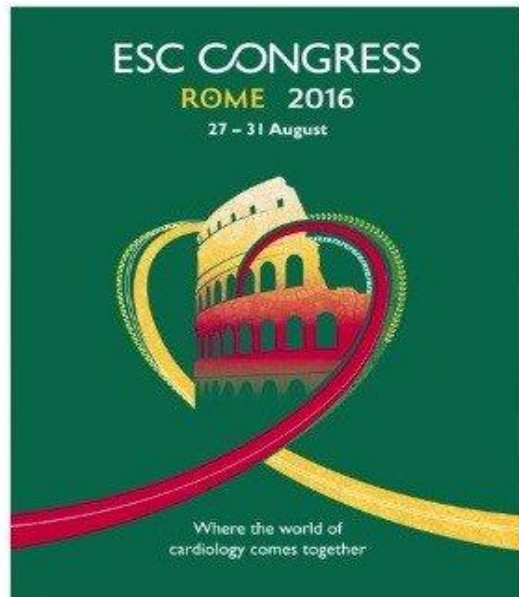
Návrh:

- **s antikoagulační terapií by se mělo pokračovat „dlouhodobě“ u nevyprovokované VTE: u pacientů s nízkým rizikem krvácení (třída 2B)**

Kearon, Chest, 2016

Konstantinides, Eur Heart J 2014

HERDOO2 Rule to Guide Treatment Duration for Unprovoked Venous Thrombosis: The REVERSE II Study



Hot Lines

REVERSE II

Multi-national validation of the men continue and HERDOO2 rule to identify low risk unprovoked venous thromboembolism patients who can discontinue anticoagulants

HERDOO2 Rule to Guide Treatment Duration for Unprovoked Venous Thrombosis: The REVERSE II Study

Marc A. Rodger, Gregoire Le Gal, David R. Anderson, Jeannot Schmidt, Gilles Pernod, Susan R. Kahn, Marc Righini, Patrick Mismetti, Clive Kearon, Guy Meyer, Antoine Elias, Tim Ramsay, Thomas L. Ortel, Menno V. Huisman and Michael J. Kovacs for the **REVERSE II Study Investigators**

HERDOO2 - pravidlo

- **H**yperpigmentace jedné DK
- **E**dém nebo za**R**udnutí jedné DK
- Hladina **D** dimérů > 250 µg/l (při ATK)
- **O**bezita (BMI > 30)
- Věk**O**vě starší > 65
- Vysoké riziko rekurence VTE u žen
(≥ **2** rizikové faktory)

HERDOO2 pravidlo

Pravidlo HERDOO2 rizikové faktory (určující riziko VTE recidivy):

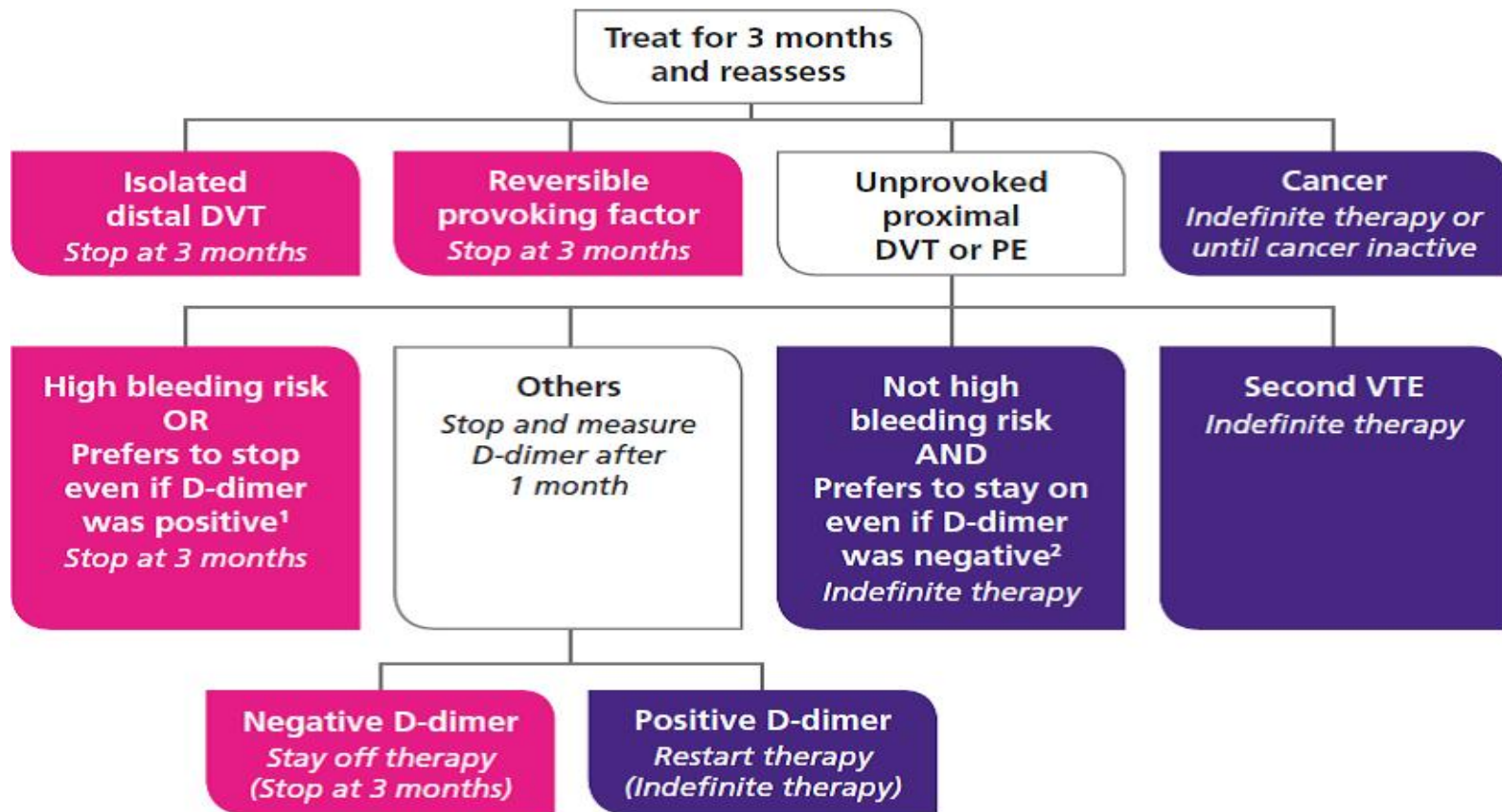
Podle tohoto pravidla jsou ženy (ne muži) považovány za nízkorizikové z hlediska recidivy VTE, pokud mají jen jeden, nebo žádný z těchto rizikových faktorů.

Identifikovat:

- Vysoce rizikového pacienta /pokračovat v antikoagulační léčbě/
- Nízkorizikového pacienta /může se ukončit ATK terapie/

- Jednotlivé prediktory samostatně v rozhodování nestačí
 - Pohlaví
 - D-Dimer
 - DUZ: zbytková žilní trombóza

Prodloužená terapie VTE: Jak dlouho léčit ?



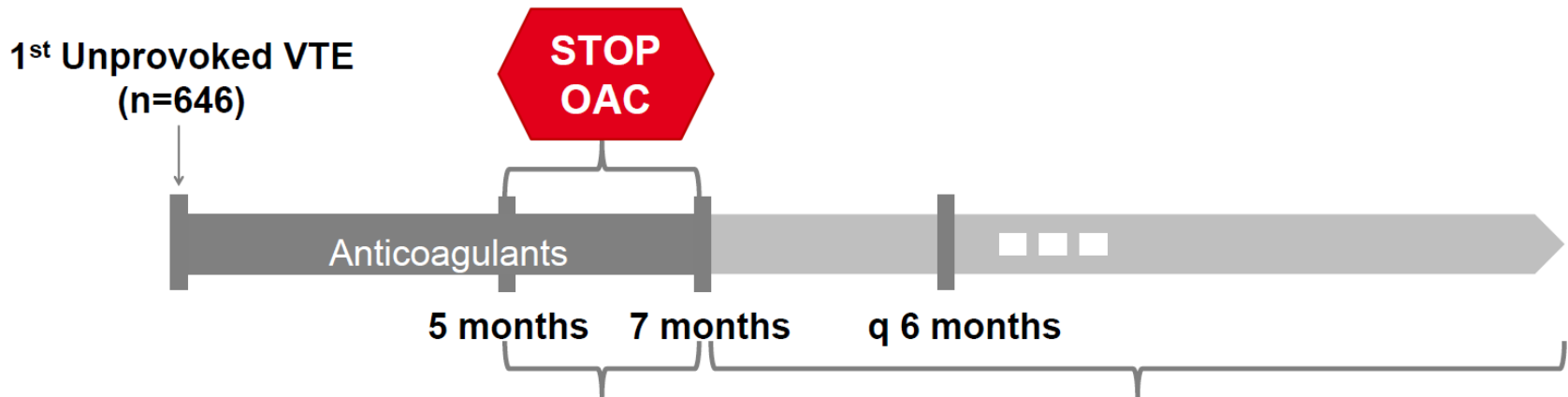
¹Male would stop even if recurrence risk 16% in first year
Female would stop even if recurrence risk 10% in first year

²Male would stay on if recurrence risk 8% in first year
Female would stay on even if recurrence risk 5% in first year

HERDOO2 Rule to Guide Treatment Duration for Unprovoked Venous Thrombosis: The REVERSE II Study

The REVERSE* I (RI) study

Prospective cohort to derive a CDR to guide duration



- Enrolled
- Baseline predictors (n=69):
 - History
 - Physical
 - Lab (including D-dimer)
 - VTE imaging
- Adjudicated outcome symptomatic major
 - DVT
 - PE

*REVERSE: REcurrent VEnous thromboembolism Risk Stratification Evaluation

REVERSE II – HERDOO2 kritéria

Trvání AKT pro prevenci recidivy VTE po prvním nevyprovokované VTE ?

Studie REVERSE II (testováno dle pravidel HERDOO2) celkem 2,779 pacientů (průměrný věk 54,4 let) s první, nevyprovokovanou VTE byli zařazeni do studie, po dokončení alespoň 5 - 12 měsíců antikoagulační terapie.

HERDOO2 kritéria:

1/ Nízké riziko recidivy VTE: 622 žen

2/ Vysoké riziko recidivy VTE: 591

3/ Kohorta 1,534 lidí (pravidlo HERDOO2 nepoužitelné, vysoké riziko) s ATK

Po 1 roce sledování:

1/ Nízké riziko recidivy VTE: 3 % míra recidivy VTE

2/ Vysoké riziko recidivy VTE: 8,1 % míra recidivy VTE

3/ s ATK

Rozdělení pacientů

The Population

	Whole Population (n=2747)	Low-risk Women (n=622)
Age (SD)	54.4 (16.7)	41.3 (14.2)
Caucasian (n=2287)	83.7%	85.3%
<i>Type of Index VTE</i>		
Isolated DVT (n=1113)	40.5%	28.8%
Isolated PE (n=1068)	38.9%	55.1%
DVT and PE (n=566)	20.6%	16.1%
Exogenous Estrogen (n=397)	14.4%	51.9%

HERDOO2 Rule to Guide Treatment Duration for Unprovoked Venous Thrombosis: The REVERSE II Study

Rozdělení:

- **Muži**
- **Ženy**
- Nízké riziko recidivy VTE
- Vysoké riziko recidivy VTE
- Po menopauze (nad 50 let věku), dle HERDOO2 vyšší než očekávanou míru recidivy, recidiva VTE (5,7 %) po vysazení ATK - nutné další sledování dle kritérií HERDOO2 v této skupině

Podskupiny pacientek dle rizika

Subgroups of Low Risk Women: Pre/post Menopausal

Sub-Group	Recurrent VTE per 100 pt yrs
Age < 50 (n=429)	2.0 (0.8-3.9)
• Estrogen (n=291)	1.4 (0.4-3.7)
• No Estrogen (n=138)	3.1 (0.8-7.9)
Age ≥ 50 (n= 162)	5.7 (2.6-10.9)

Výsledky: HERDOO2: muži/ženy

Muži:

měli by pokračovat antikoagulační terapii:

-13,9% roční riziko recidivy VTE po vysazení AKT

Ženy:

≥ 2 body HERDOO (pokračovat v ATK)

(14,1% roční riziko recidivy VTE po vysazení ATK)

≤ 1 body HERDOO (možnost vysazení ATK)

(1,6% roční riziko recidivy VTE po vysazení ATK)

Podskupina: ženy po menopauze žen a věk 50 let a výše: měli vyšší riziko recidivy VTE

(3,1 %, resp. 5,7 %) po ukončení ATK (*nutné další sledování*)

HERDOO2

HERDOO2 - největší prospektivní kontrolovaná kohorta

nevyprovokované VTE:

- bezpečné přerušení ATK (nízké riziko)
u žen: (HERDOO2 skóre: 0 nebo 1)
- U cca 50 % žen s nevyprovokovanou VTE: snížení „zátěže“, nákladů a rizikovosti v souvislosti s dlouhodobou ATK terapií
- „Silné“ argumenty pro použití výsledků v klinické praxi:
Velká homogenní populace s minimální ztrátou ze sledování (2,2 %)

Klinické rozhodovací pravidlo (CDR), ESC 2016

Pravidlo HERDOO2: v současné době jediné ověřené CDR v pomoci lékařům, pacientům a politikům rozhodnout, kdo může ukončit antikoagulační terapii po nevyprovokované VTE (Marc Rodger, MD, University of Ottawa, Ontario, Kanada)

CDR: může být aplikováno na ženy po první, nevyprovokované manifestaci VTE – schopnost identifikovat ty s nízkým rizikem recidivy (mohou bezpečně zastavit antikoagulační terapii /ESC kongres 2016/)

Více než polovina žen s nevyprovokovanou formou VTE může bezpečně ukončit antikoagulační terapii (↓ „zátěže“, nákladů a rizik z celoživotní antikoagulační terapie)

HERDOO2 (CDR) - Závěr

- **Ženy s první nevyprovokovanou VTE a s 0 nebo 1 kritériem HERDOO2** mají nízké riziko pro recidivu VTE
- Lze u nich bezpečně zastavit antikoagulační léčbu po absolvování krátkodobé léčby
- **Muži s první idiopatickou VTE** by měli pokračovat v antikoagulační terapii (vysoké roční riziko recidivy VTE po jejím vysazení)

-

Děkuji za pozornost

Doc. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc

Trombotické centrum

ÚLBLD, VFN a 1. LF UK Praha

Karlovo nám. 32, Praha 2, 121 11

Tel.: + 420 224 966 787

E-mail: objednavkytc@vfn.cz

www.vfn.cz