

# Rekurence TEN z pohledu délky antikoagulační léčby

**Tomáš Kvasnička**

**Trombotické centrum, ÚLBD, VFN a 1. LF UK, Praha, [www.vfn.cz](http://www.vfn.cz)**

XXVI. Výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 6. – 9.5. 2018  
Blok České společnosti pro trombózu a hemostázu ([www.csth.cz](http://www.csth.cz))



**ČSTH**  
**ČESKÁ SPOLEČNOST PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU**  
ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ

# Terapie TEN

**Prevence propagace  
trombu, vč. PE**

## Prevence

- Posttrombotického syndromu (PTS)
- Chronické tromboembolické plicní hypertenze (CTPH)

**Prevence rekurence**



# Fáze léčby žilní TEN

**7 – 10 dní**  
Iniciální léčba

**Trombolýza**

→ LMWH /UHF/  
fondaparinux

**3-6-12 měsíců**  
Dlouhodobá léčba  
Sekundární profylaxe

**1 rok a ev. dále**  
Dlouhodobá léčba  
Prodloužená profylaxe

LMWH / → VKA (Warfarin)

DOAC (rivaroxaban, apixaban)  
(LMWH /→ edoxaban, dabigatran)

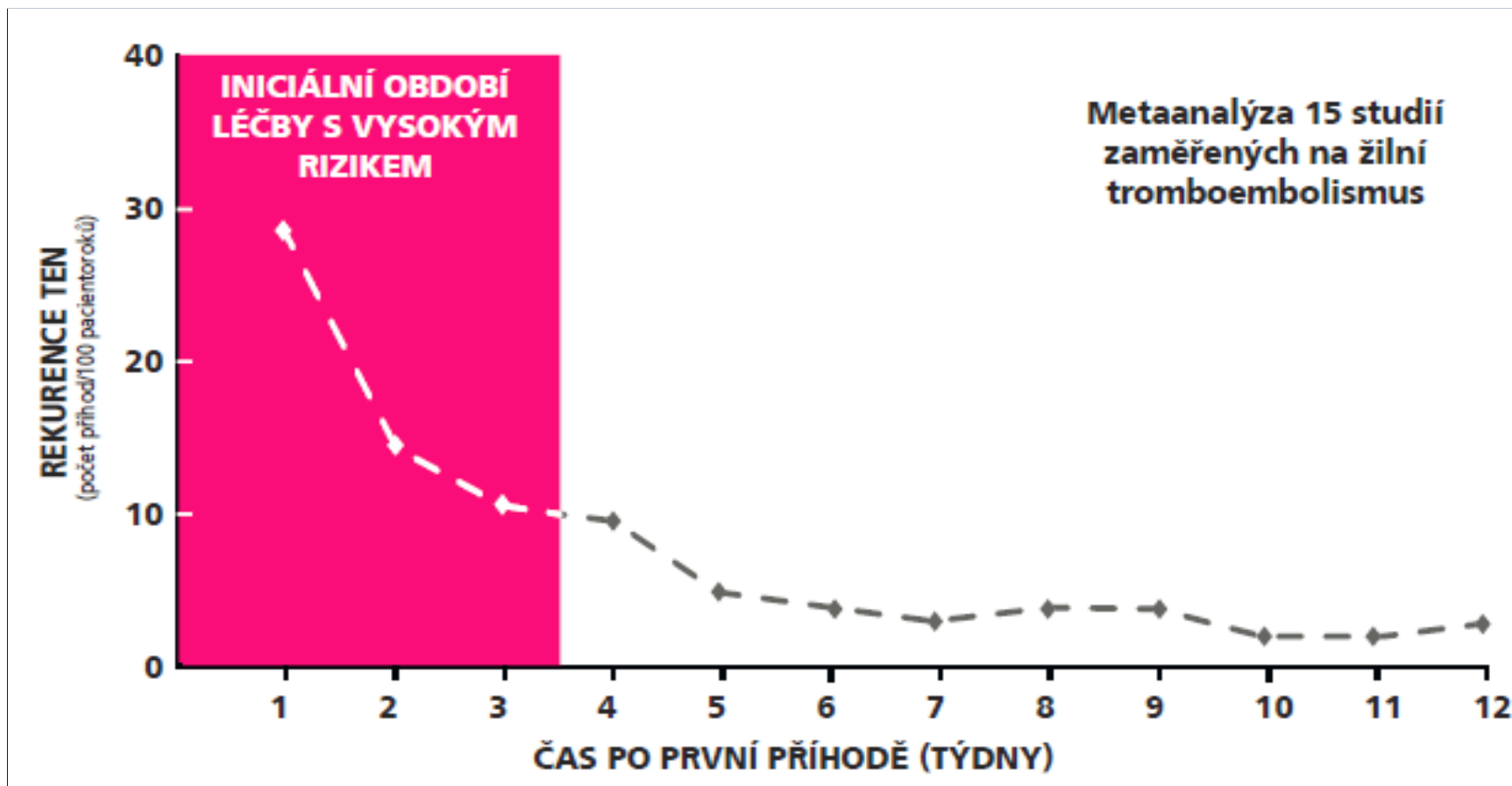


# NOAC – úhradové podmínky ZP v ČR

Indikace	Úhradové podmínky	Délka léčby
<b>DVT a PE - léčba a sekundární prevence</b>	<p>a) <b>po dobu 12 týdnů</b>, pokud rizikový faktor vzniku trombózy pominul - v případě "sekundární trombózy", např. po operaci, po úrazu, po porodu</p> <p>b) <b>po dobu 6 měsíců</b>, pokud nebyl vyvolávající faktor vzniku zjištěn, tj. jedná se o idiopatickou trombózu</p> <p>c) <b>po dobu 12 měsíců</b> 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 –</p> <p>Max. 12 měsíců</p>

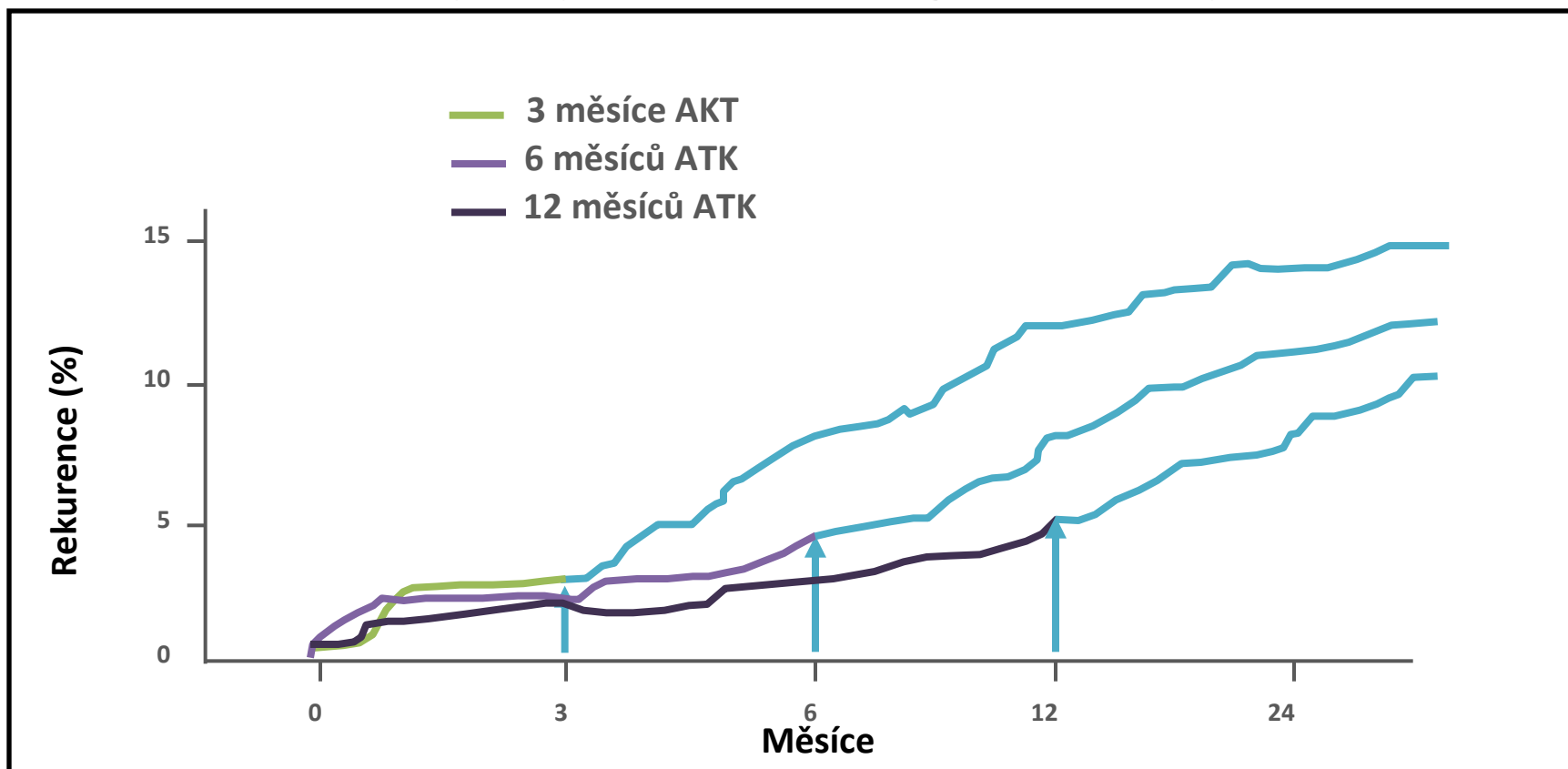


# Riziko rekurence TEN



# Jak dlouhodobá AKT je dostatečná ?

## Rekurence TEN po vysazení antikoagulační terapie (AKT)



Schulman S, et al. N Engl J Med 1995;332:1661–1665, N Engl J Med 2013;368:709–718.



**ČSTH**  
**ČESKÁ SPOLEČNOST PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU**  
ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ

# Rekurence ŽTE: až 40 % pacientů do 10 let

- **Doporučení ACCP 2016**

Provokovaná  
ŽTE

12 týdnů antikoagulační  
léčby

Neprovokovaná  
/idiopatická/  
ŽTE

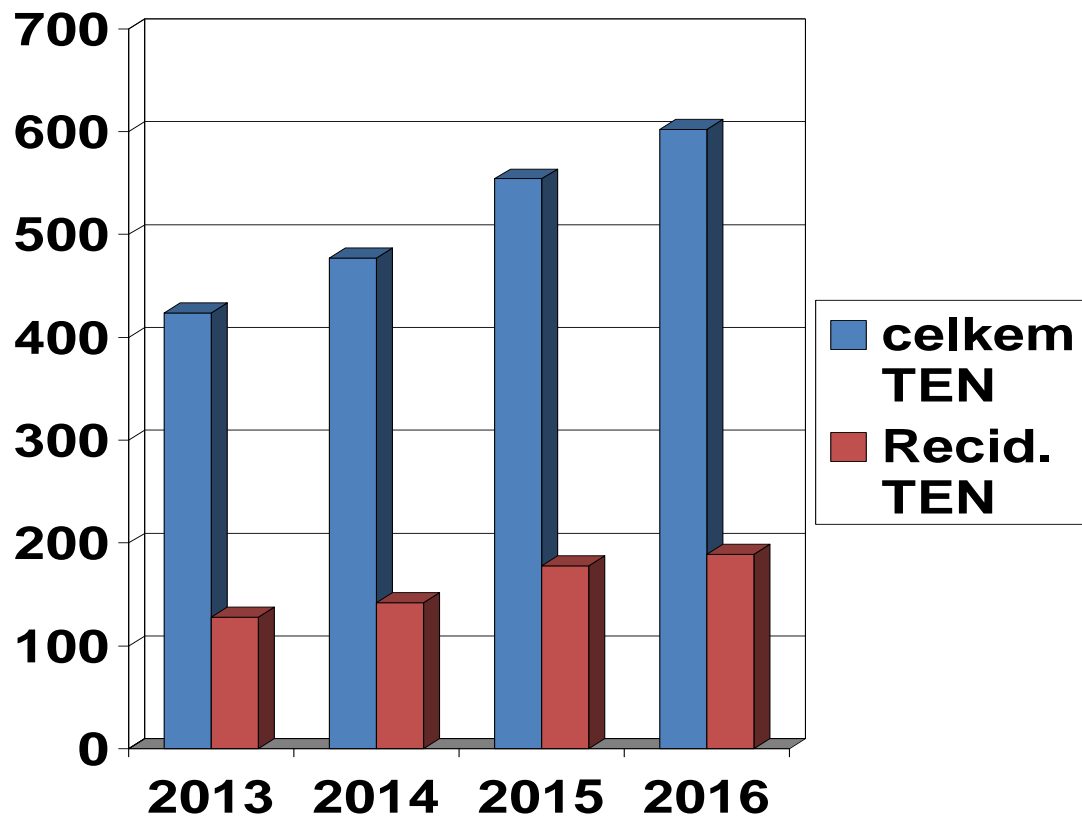
Doporučuje se pokračovat v léčbě  
bez pevného data ukončení

ŽTE při aktivním  
nádorovém  
onemocnění

Neprovokovaná  
ŽTE v anamnéze



# Pacienti s recidivující TEN (TC VFN)





# Riziko recidivy TEN

- ❑ ↑ ↑ u osob s významným trombofilním stavem (homozygotní nosiči mutací faktoru V a II)
- ❑ ↑ nemocní se zvýšenou hodnotou faktoru VIII
- ❑ ↑ riziko recidivy: stupeň rekanalizace po trombóze a elevace D-dimerů
- ❑ rizikové situace: úrazy, imobilizace či těhotenství

Trvalá antikoagulace:

- deficit AT, PC, PS a akt. APS
- pacienti s recid. TEN bez prokázaných vyvolávajících faktorů



# Vybrané genetické faktory

<b>Faktor V (Leidenská mutace G1891A)</b>	<b>Rezistence proti APC</b>
<b>Protrombin (Mutace G20210A)</b>	<b>Zvýšená prokoagulační aktivita</b>
Fibrinogen (Mutace $\beta$ -řetězce -455G/A, 854 G/A a Bc/1, mutace $\alpha$ -řetězce Thr312Ala)	Zvýšená prokoagulační aktivita
TAFI (Mutace 1542C/G, Ala147Thr)	Snížená fibrinolytická aktivita
PAI (Mutace -6754G/5G)	Snížená fibrinolytická aktivita
GP IIIa (Mutace Leu33Pro)	Aktivace a agregace trombocytů
GP1b $\alpha$ (Mutace -5T/C)	Aktivace a agregace trombocytů
GP 6 (Mutace13254T/C)	Aktivace a agregace trombocytů
Nositelé krevních skupin A, B, AB	Zvýšená prokoagulační aktivita
<i>Mutace MTHFR (677, 1298)</i>	<b>NE</b>

# Rizikové faktory rekurence TEN

<b>Rizikový faktor</b>	<b>Relativní riziko/hazard ratio (95% CI)</b>
Neprovokovaná proximál. HŽT	2.3 (1.8–2.9)
Obezita	1.6 (1.1–2.4)
Mužské pohlaví	2.8 (1.4–5.7)
Zvýšené hladiny D-dimérů	2.6 (1.9–3.5)
Reziduální trombóza	1.5 (1.1–2.0)
Vrozené trombofilie	1.5 (1.1–1.9)
Zánětlivá střevní onemocnění	2.5 (1.4–4.2)
Pozitivní APA	2.4 (1.3–4.1)



# Antikoagulační terapie - délka

Antikoagulační terapie (min. 3-6-12 měsíců)

Co dále ?

**STOP nebo pokračovat** v „dlouhodobé“ antikoagulační terapii ?

1/ **Pokračovat:**

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

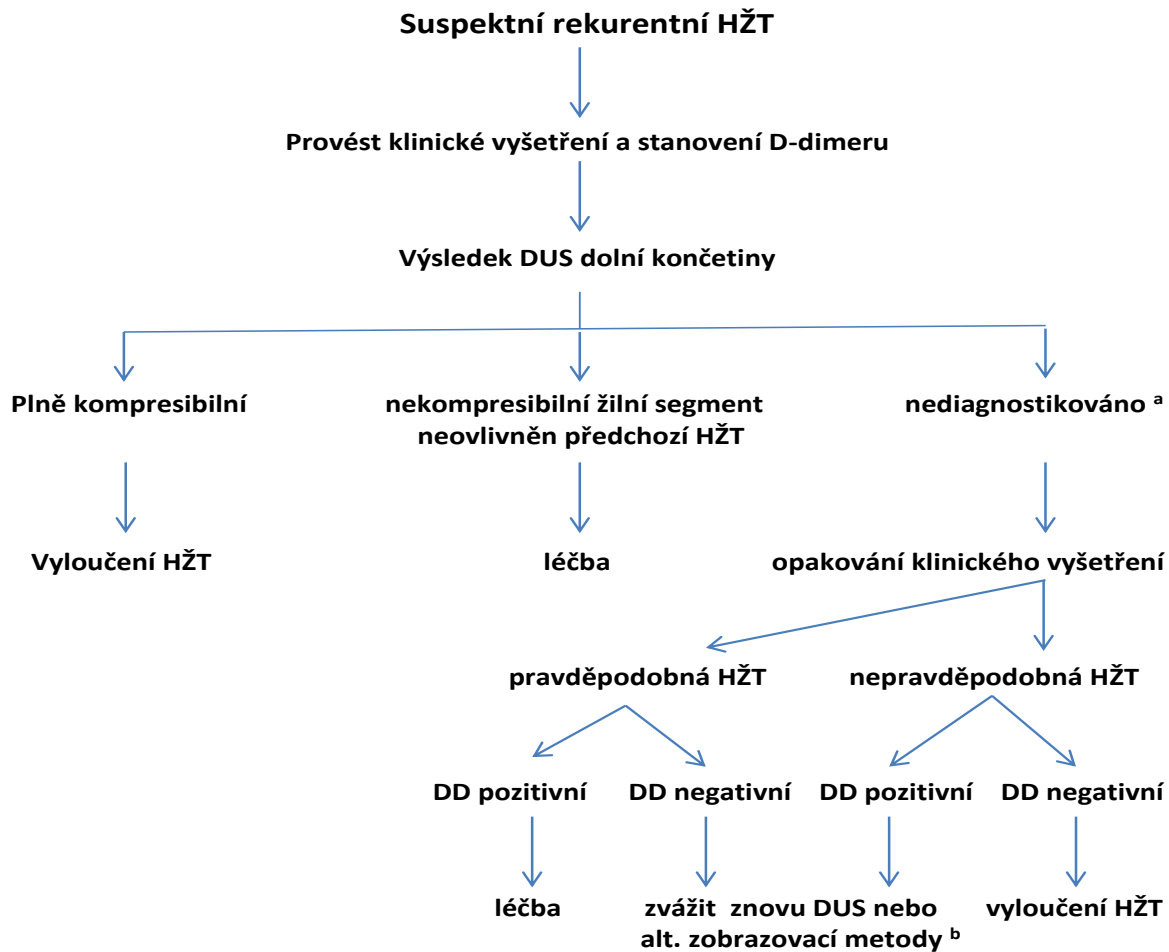
2/ **STOP** po krátkodobé léčbě VTE ?

- v situaci recidivy VTE <5% / rok (ISTH)

hlavním faktorem je přechodné riziko: velký chirurgický výkon, trauma...



# Doporučený postup pro diagnostiku recidivující HŽT



<sup>a</sup> DUZ - nestlačitelnost dříve postiženého segmentu žil nebo nestlačitelnosti jakékoliv segmentu žíly (při absenci předchozího výsledku DUZ)

<sup>b</sup> alternativní zobrazovací techniky (venografie, CT venografie, MR přímého zobrazování trombů)

# Rizikové skórovací algoritmy recid. TEN

HERDOO-2	Pohlaví	NA	<b>Vysoké riziko:</b> Muži (13.7%, 95% CI 10.8–17%) Ženy s $\geq 2$ rizikovými faktory (14.1%, 95% CI 10.9–17.3%) <b>Nízké riziko:</b> Ženy s 0–1 rizikovými faktory (1.6%, 95% CI 0.3–4.6%)
	Zn. posttrombotického syndromu	1	
	Hyperpigmentace		
	Edém		
	Zarudnutí		
	Zvýšené D-dim. během antikoagulace	1	
	BMI $>30$ kg/m <sup>2</sup>	1	
	Věk $\geq 65$	1	
Mužské pohlaví	NA		
Vienna	Proximální HŽT		Cont. HR 1.27–2.6 based on nomogram
	Plicní embolizace		
	Elevace D-dim. (3 týdny po vysazení VKA)		
	Elevace D-dim. (za 3–5 týdnů po vysazení antikoagulace)	2	
	Věk $\leq 50$	1	
DASH	Mužské pohlaví	1	<b>Anualizované riziko recurence: <math>\leq 1</math> bod (3.1%, 95% CI 2.3–3.9%)</b> <b>2 body (6.4%, 95% CI 4.8–7.9%)</b> <b><math>\geq 3</math> body (12.3%, 95% CI 9.9–14.7%)</b>
	Hormonální substituční terapie	–2	
Louzada	Ženské pohlaví	1	<b>Riziko recurence v 3–6 měs.:</b> <b>Nízké riziko: <math>\leq -1</math> bod (5.1%)</b> <b>Střední riziko: 0 bodů (9.9%)</b> <b>Vysoké riziko: <math>\geq 1</math> bod (15.8%)</b>
	Prior VTE	1	
	Primární karcinom plic	1	
	Primární karcinom prsu	–1	
	Tumor staging (TNM 1)		



# HERDOO2 pravidlo (The REVERSE II Study)

**Pravidlo HERDOO2** Rizikové faktory (určující riziko VTE recidivy):

**H**yperpigmentace jedné DK

**E**dém nebo

za**R**udnutí jedné DK

Hladina **D** dimérů > 250 µg/l (při AKT)

**O**bezita (BMI > 30)

**V**ěk **O**vě starší > 65

(≥ **2** rizikové faktory) - vysoké riziko rekurence VTE u žen

**CÍL: Identifikovat:**

- vysoce rizikového pacienta /pokračovat v antikoagulační léčbě/
- nízkorizikového pacienta /může se ukončit AKT terapie/



**ČSTH**

**ČESKÁ SPOLEČNOST PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU**

ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ

# Výsledky: HERDOO2: muži/ženy

## Roční riziko recidivy VTE po vysazení AKT

**Muži:** 13,9 %

**Ženy:**

**≥ 2 body HERDOO:** 14,1 %

**≤ 1 body HERDOO:** 1,6 %

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*)





# Klinické rozhodovací pravidlo (CDR) ESC

- ženy s první nevyprovokovanou VTE a s 0 nebo 1 kritériem HERDOO2**

mají nízké riziko pro recidivu VTE, lze u nich bezpečně zastavit AKT po absolvování krátkodobé léčby

- muži s první idiopatickou VTE (ženy se  $\geq 2$  body HERDOO)**

by měli by pokračovat v AKT (vysoké roční riziko recidivy VTE po vysazení AKT)



# Doporučení: prodloužení antikoagulace

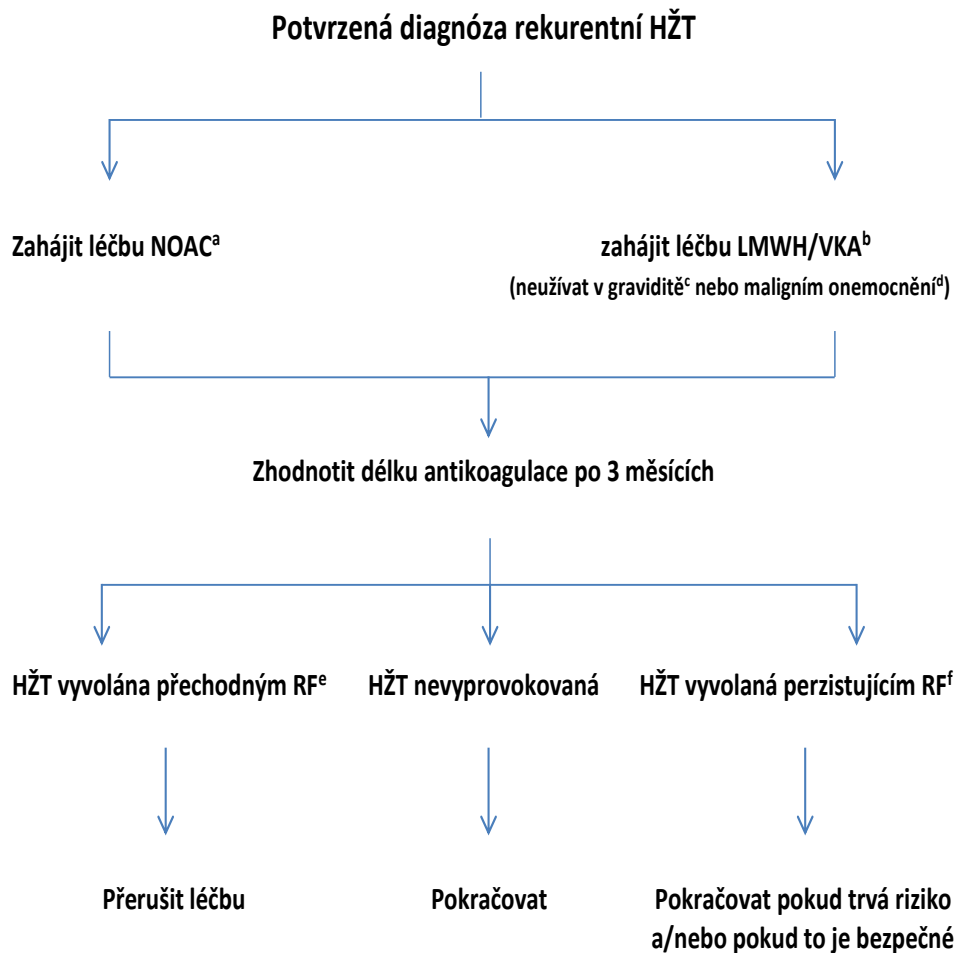
- pacienti s prvním neprovokovaným výskytem proximální HŽT dolní končetiny nebo PE a s nízkým či středním rizikem krvácení (stupeň 2B)
- pacienti s druhým neprovokovaným výskytem ŽTE a s nízkým (stupeň 1B) či středním rizikem krvácení (stupeň 2B)
- pacienti s trombózou při nádorovém onemocnění bez vysokého rizika krvácení (stupeň 1B) či s vysokým rizikem krvácení (stupeň 2B)

Prandoni P., Noventa F., Ghirarduzzi A. *et al.* The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007;92(2):199–205.

Kearon C., Akl E.A., Ornelas J. *et al.* Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149(2):315–52.



# Navrhovaný léčebný protokol pro rekurentní HŽT



<sup>a</sup> 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; <sup>b</sup> 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); <sup>c</sup> LMWH v terapeutické dávce až 24 hodin před indukcí porodu nebo císařského řezu a restart s LMWH ve snížené dávce; <sup>d</sup> LMWH v terapeutické dávce snížena na cca 75% po 4 týdnech po dobu nejméně 6 měsíců nebo pokud je to bezpečné; <sup>e</sup> (rizikové faktory zahrnují chirurgický zákrok, trauma, prodloužený pobyt na lůžku, orální antikoncepci, hormonální substituční léčba, těhotenství/puerperium; <sup>f</sup> zánětlivé onemocnění střev, antifosfolipidový syndrom, nefrotický syndrom, paroxysmální noční hemoglobinurie, myeloproliferativní neoplasma, Behcetův syndrom, PTS a vrozená cévní malformace

# Závěr: prolongovaná antikoagulace

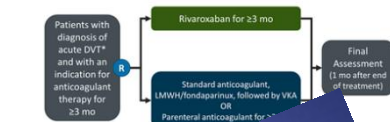
## Combined Analysis of ASPIRE, WARFASA

- Aspirin dose 100 mg/day
- 32% reduction in the rate of recurrence of VTE ( $P = .007$ )
- 34% reduction in the rate of major vascular events ( $P = .002$ )
- No excess risk of bleeding

## XALIA

### A Prospective, Non-Interventional Study

- Objective: collect real-life data in patients with acute DVT treated with rivaroxaban or standard anticoagulation



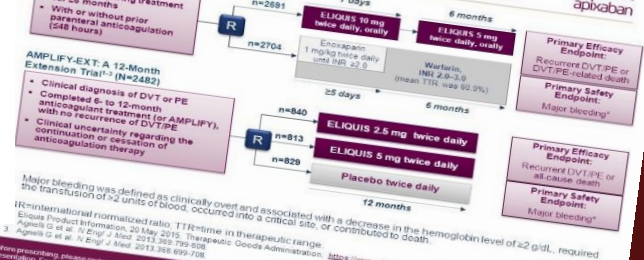
- Primary outcomes: Major bleeding, recurrent DVT/PE, and all-cause mortality
- Investigators to collect data on safety and efficacy

## EINSTEIN Extension: study design

Randomized, double-blind, placebo-controlled, event-driven superiority study



## Eliquis: Overview of AMPLIFY and AMPLIFY-EXT Trial Designs for DVT/PE Treatment and Prevention of Recurrence



EudraCT Number: 2009-016923-77 Sponsor Protocol Number: SUT001  
 Start Date\*: 2010-08-25

**SURVET** Sponsor Name: Alfa Wassermann SpA

Full Title: Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled study on long-term treatment with Sulodexide for prevention of recurrent DVT in patients with venous thromboembolism

Medical condition: Venous Thromboembolism  
 Disease: Venous thromboembolism  
 Version: 10066899  
 SOC Term: Venous thromboembolism  
 Classification Code: LLT  
 Term Level: 12.1

Population Age: Adults, Elderly  
 Gender: Male, Female  
 Trial protocol: SK (Completed) PL (Completed) CZ (Completed) PT (Completed) IT (Completed)

## EINSTEIN CHOICE Study Design



- Primary endpoint: fatal or nonfatal symptomatic recurrent VTE
- Secondary outcome measures: major bleeding

Weitz J, et al. *Thromb Haemost.* 2015;114:645-650; [Clinicaltrials.gov/NCT02064439](http://Clinicaltrials.gov/NCT02064439)



**ČSTH**  
**ČESKÁ SPOLEČNOST PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU**  
 ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ

**Děkuji za pozornost**

**Doc. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc**

**Trombotické centrum**

ÚLBDL, VFN a 1. LF UK Praha

Karlovo nám. 32, Praha 2, 121 11

Tel.: + 420 224 966 786-7

[www.vfn.cz](http://www.vfn.cz)



**ČSTH**

**ČESKÁ SPOLEČNOST PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU**

ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ