

Trombóza u onkologicky nemocných pacientů

P. Kessler

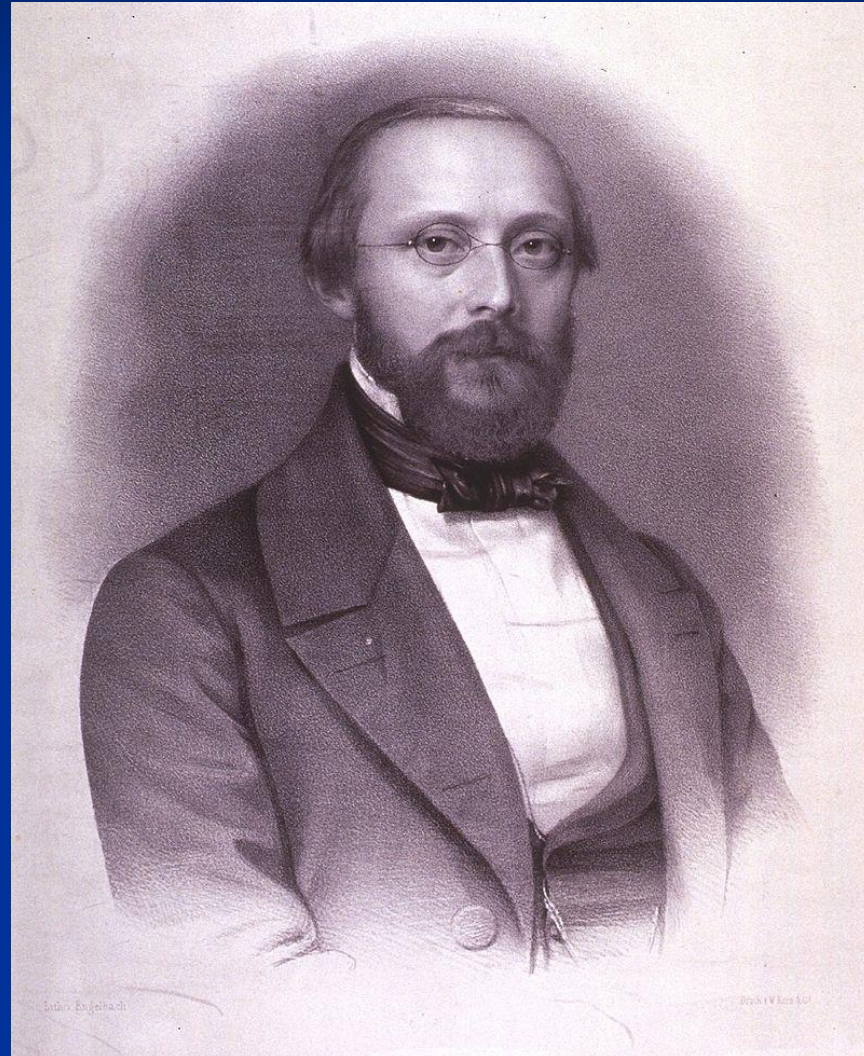
Odd. hematologie a transfuziologie

Nemocnice Pelhřimov



WORLD THROMBOSIS DAY
OCTOBER 13

Rudolf Virchow (1821—1902)



Virchowova trias v patogenezi trombózy

- Změna cévní stěny
- Změna složení krve
- Stáza krve

Virchowova trias u pacientů s nádorem

- Změna cévní stěny
 - Poškození cytostatiky
 - Endoteliální dysfunkce
- Změna složení krve
 - Elevace f. VIII
 - Tkáňový faktor
 - Aktivátor tkáňového faktoru
- Stáza krve
 - Útlak žilních kmenů nádorem

Interakce nádoru a hemostázy

Ovlivnění hemostázy
nádorem

Ovlivnění nádoru
stavem hemostázy

Trombóza a nádor – základní okruhy otázek

- Pátrání po nádoru u pacienta s idiopatickou TEN
- Profylaxe TEN u pacienta s nádorem
- Léčba TEN u pacienta s nádorem

Incidence nádorů u pacientů s TEN

- H. T. SORENSEN, L. MELLEMKJAER, F. H. STEFFENSEN, et al.:

New Engl. J. Med. 338, 1998, No 17.

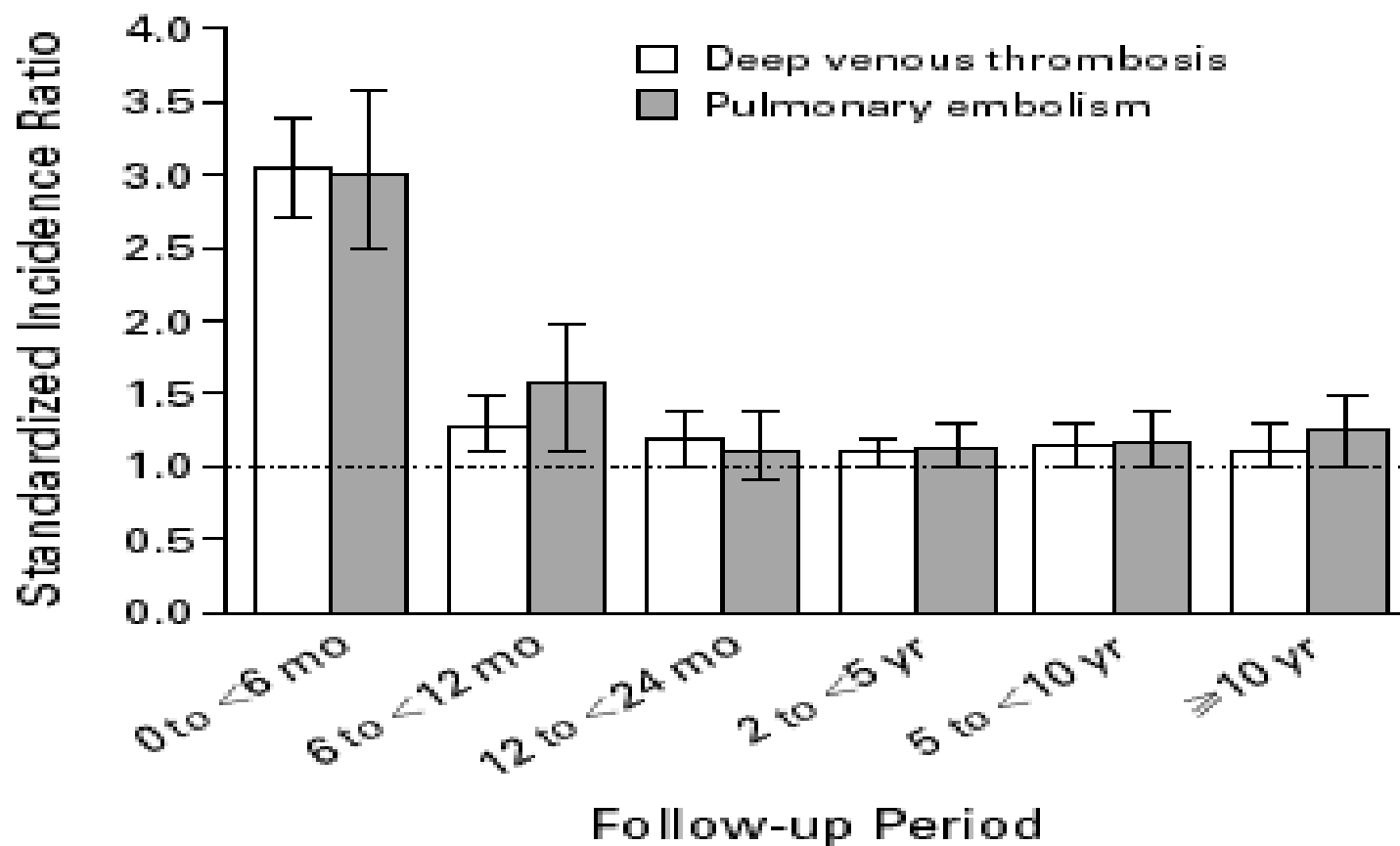
Dánská epidemiologická studie.

Pacienti:

15 348 DVT medián sledování 6,1 roku,

11 305 PE medián sledování 3,6 roku

Incidence nádorů u pacientů s idiopatickou TEN



Je u pacientů s idiopatickou TEN indikováno extenzivní pátrání po malignitě?

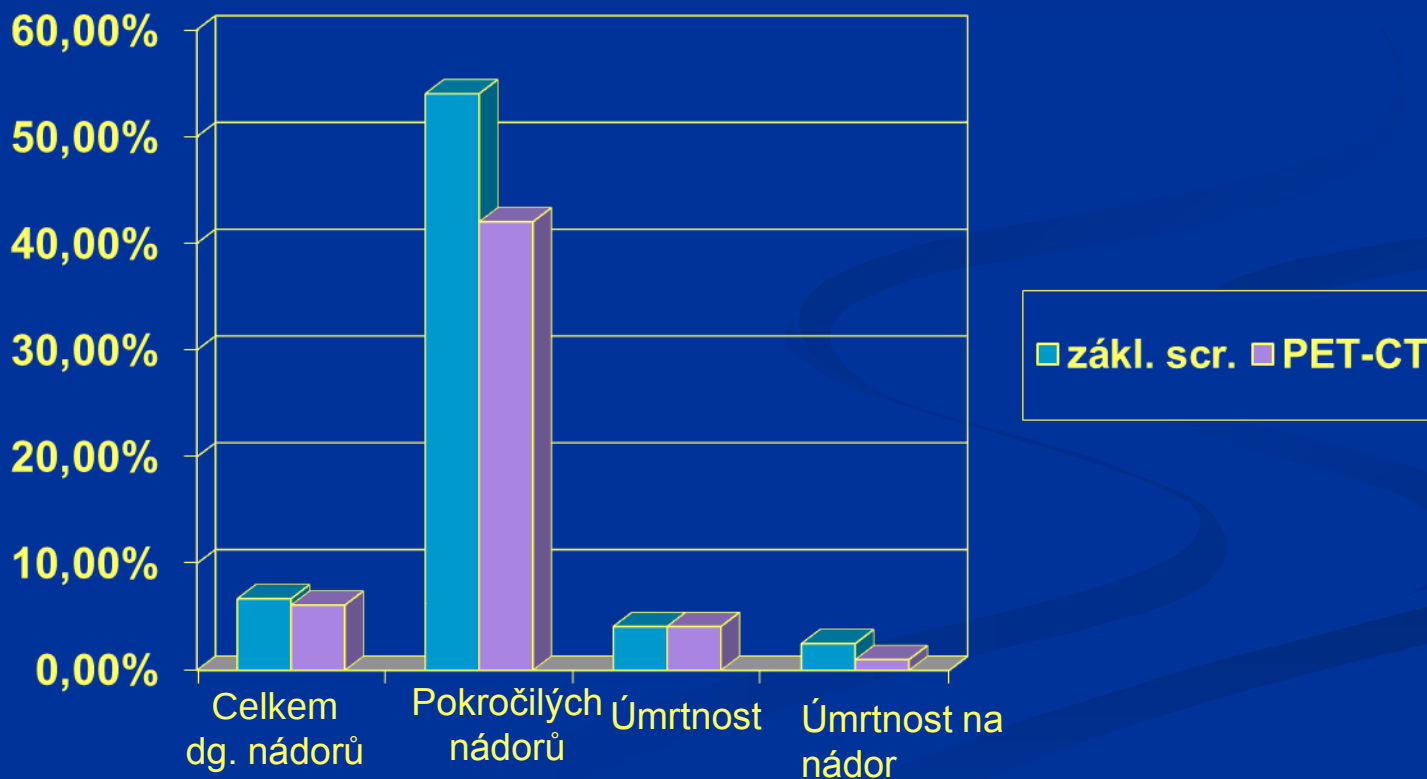
- Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, et al.: Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2015 Aug 20;373(8):697-704.
- 854 pacientů randomizováno: základní onkol. screening ± CT břicha a pánve. Sledování 1 rok.
 - Výsledky:
- 29% nádorů bylo nenalezeno při základním scr.
- 26% nádorů bylo nenalezeno při rozšířeném scr.
- Žádný rozdíl v mortalitě na nádor.

Je u pacientů s idiopatickou TEN indikováno extenzivní pátrání po malignitě?

- Robin P, Le Roux PY, Planquette B, et al.: Limited screening with versus without (18)F-FDG PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism. Lancet Oncol. 2016 Feb;17(2):193-9.
- 394 pac. randomizováno: základní scr. ±PET-CT
- PET-CT: nádor diagnostikován v 5,6%, z toho 64% časných
- Základní scr.: nádor diagnostikován v 2%, z toho 50% časných

Je u pacientů s idiopatickou TEN indikováno extenzivní pátrání po malignitě?

■ Během 2 let sledování:



Doporučené vyšetření pacienta s idiopatickou TEN:

- **Cílená anamnéza**
- **Fyzikální vyšetření včetně vyšetření
konečníku a prsů**
- **RTG plic, sonografie břicha a pánve**
- **U mužů PSA**
- **U žen gynekologické vyšetření a
mammografie.**

Doporučené vyšetření pacienta s idiopatickou TEN:

- **Další cílená vyšetření jen při konkrétním podezření.**
- **Extenzivní vyšetření (endoskopie, CT) při recidivě TEN vzniklé při adekvátní léčbě warfarinem.**

Trombóza a nádor – základní okruhy otázek

- Pátrání po nádoru u pacienta s idiopatickou TEN
- Profylaxe TEN u pacienta s nádorem
- Léčba TEN u pacienta s nádorem

Profylaxe TEN u pacientů se zhoubným nádorem

- Perioperační profylaxe
- Profylaxe při upoutání na lůžko a interních komplikacích
- Profylaxe během ambulantní léčby

Jaký postup použít v perioperační profylaxi?

- Preferovány nízkomolekulární hepariny ve vyšší profylaktické dávce dle SPC.
- Další možností je fondaparinux 2,5 mg 1x denně
- Fyzikální metody:
 - Jsou vhodným doplňkem farmakologické profylaxe.
 - IPC preferována v den operace pro mozkový nádor.
 - IPC je akceptovatelnou alternativou farmakoprofylaxe u pacientů s vysokým rizikem krvácení.

Perioperační profylaxe TEN

- Jak dlouho?

Jak dlouho podávat LMWH po operačním výkonu?

Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al., 2002

■ Enoxaparin

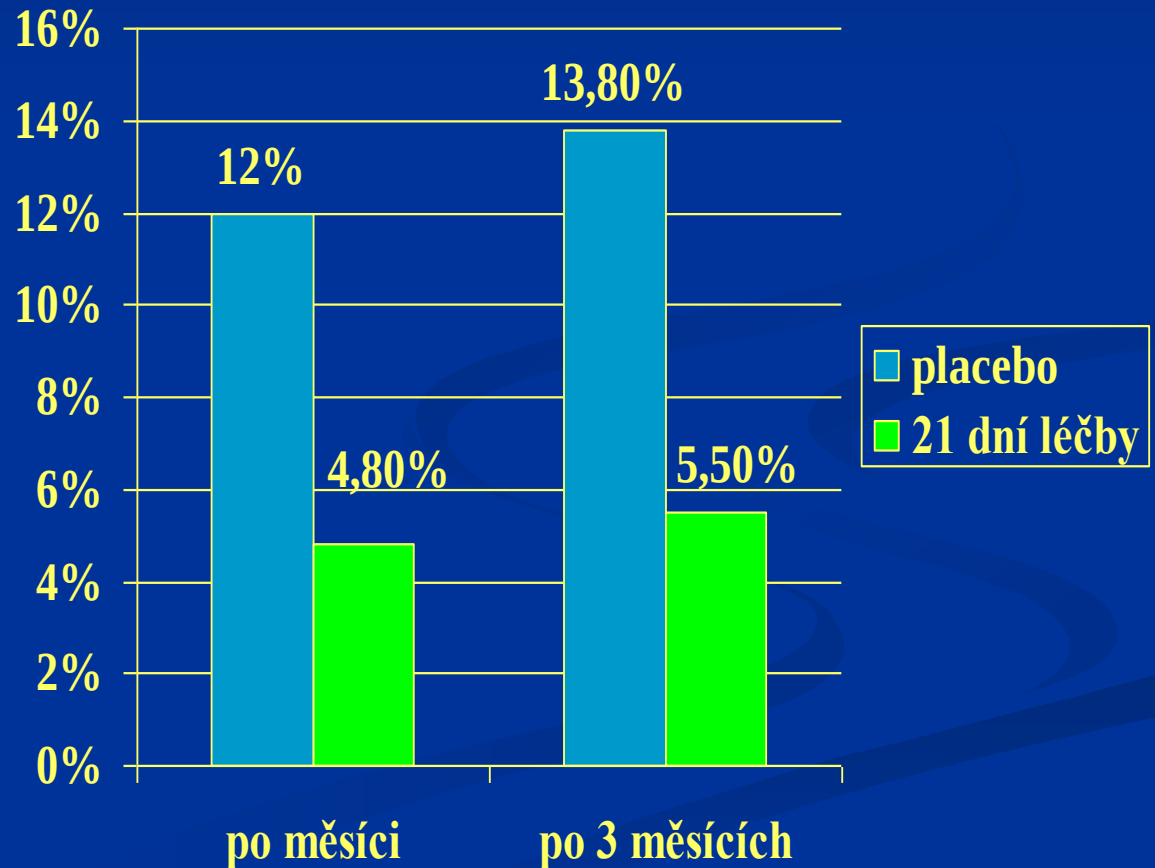
6-10 dní

■ pak randomizace:

■ placebo vs
enoxaparin

21 dní léčby

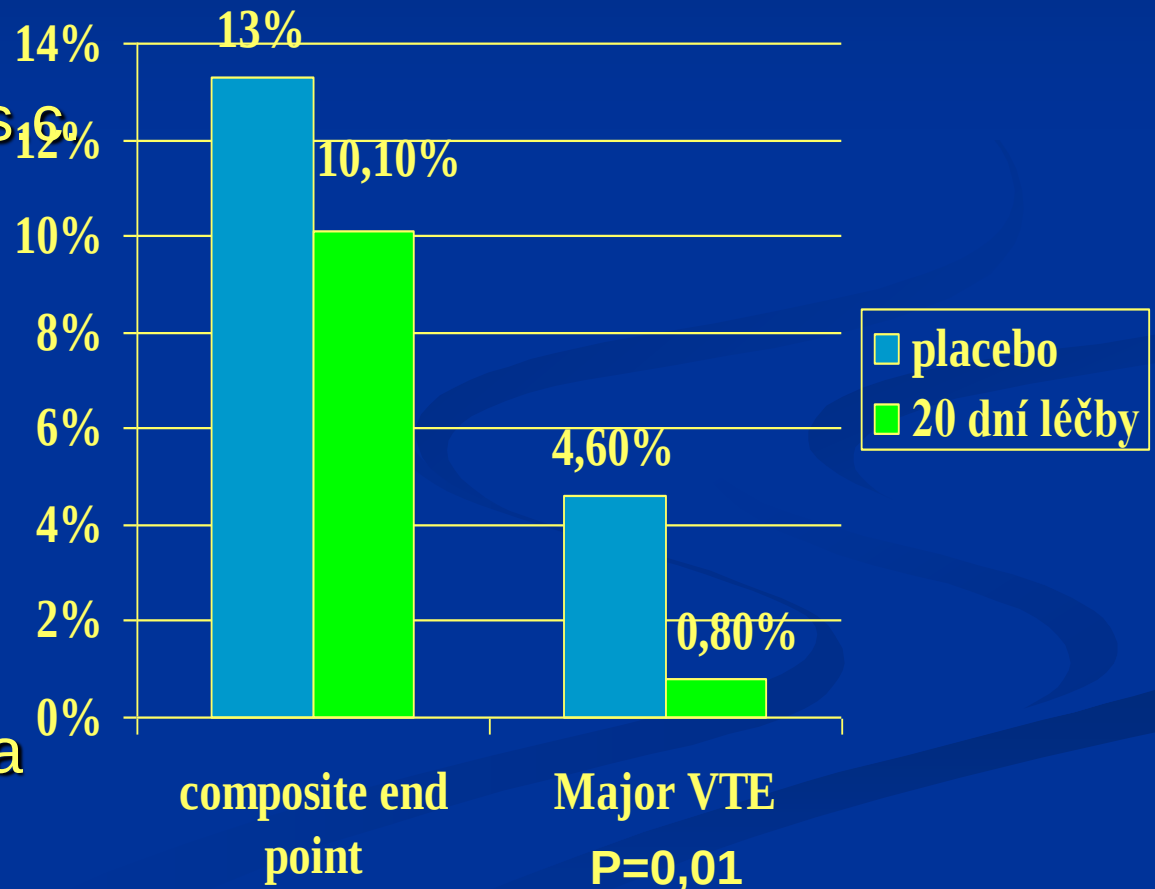
■ mandatorní
venografie



Jak dlouho podávat LMWH po operačním výkonu?

Kakkar VV, Balibrea JL, Martínez-González J, et al., 2010

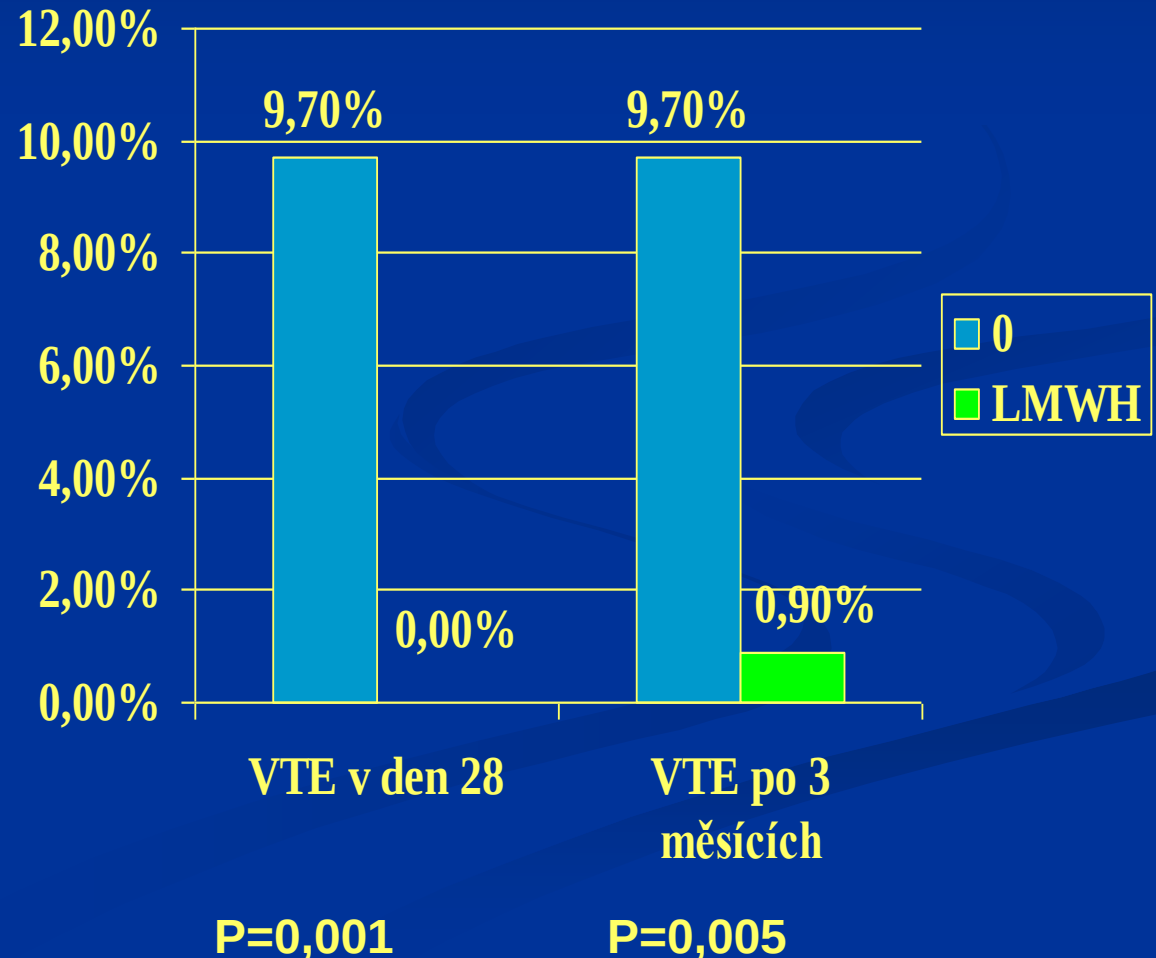
- Bemiparin 3500 j S
- 8 dní
- pak randomizace:
- placebo vs
- Bemiparin 20 dní
- Mandatorní
- Venografie
- CE: VTE + mortalita



Jak dlouho podávat LMWH po operačním výkonu?

Vedovati MC, Becattini C, Rondelli F. et al., 2014

- 225 pacientů po laparoskop. operaci kolorektálního ca.
- LMWH 8±2 dny
- Sono
- Randomizace: nic vs 3 týdny LMWH
- Sono



Jak dlouho podávat LMWH po operačním výkonu?

- Po rozsáhlém chirurgickém výkonu pro malignitu je doporučena 4 týdenní profylaxe LMWH.

Profylaxe TEN za hospitalizace pro interní komplikace

Nejsou studie zabývající se specificky
onkologickými pacienty.

Existují však analýzy podskupin pacientů
s malignitou.

Profylaxe u akutně nemocných

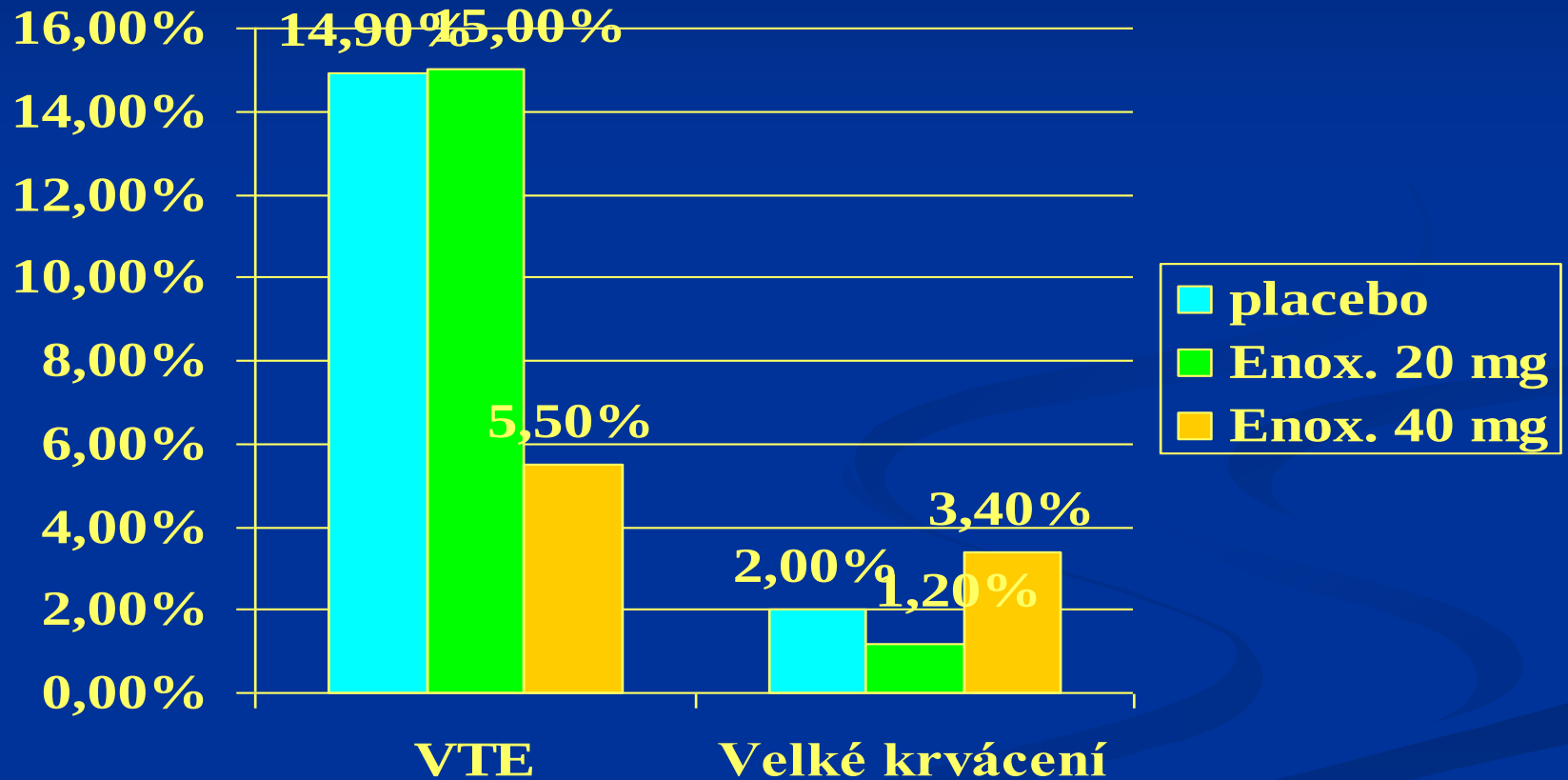
MEDENOX

(Samama, MM, Cohen, AT, Darmon, JY, et al., 1999)

- 1102 pacientů s akutním onemocněním + dalším rizikovým faktorem (Věk > 75, malignita, anamnéza TEN, obezita, varixy, hormonální léčba, chronické srdeční nebo respirační selhání)
- Randomizace:
Placebo x enox. 20mg x enox. 40mg

Profylaxe u akutně nemocných

MEDENOX



Doporučení:

- U onkologického pacienta upoutaného na lůžko nebo hospitalizovaného pro akutní interní onemocnění je doporučena farmakologická profylaxe LMWH v dávce odpovídající 40 mg enoxaparinu.

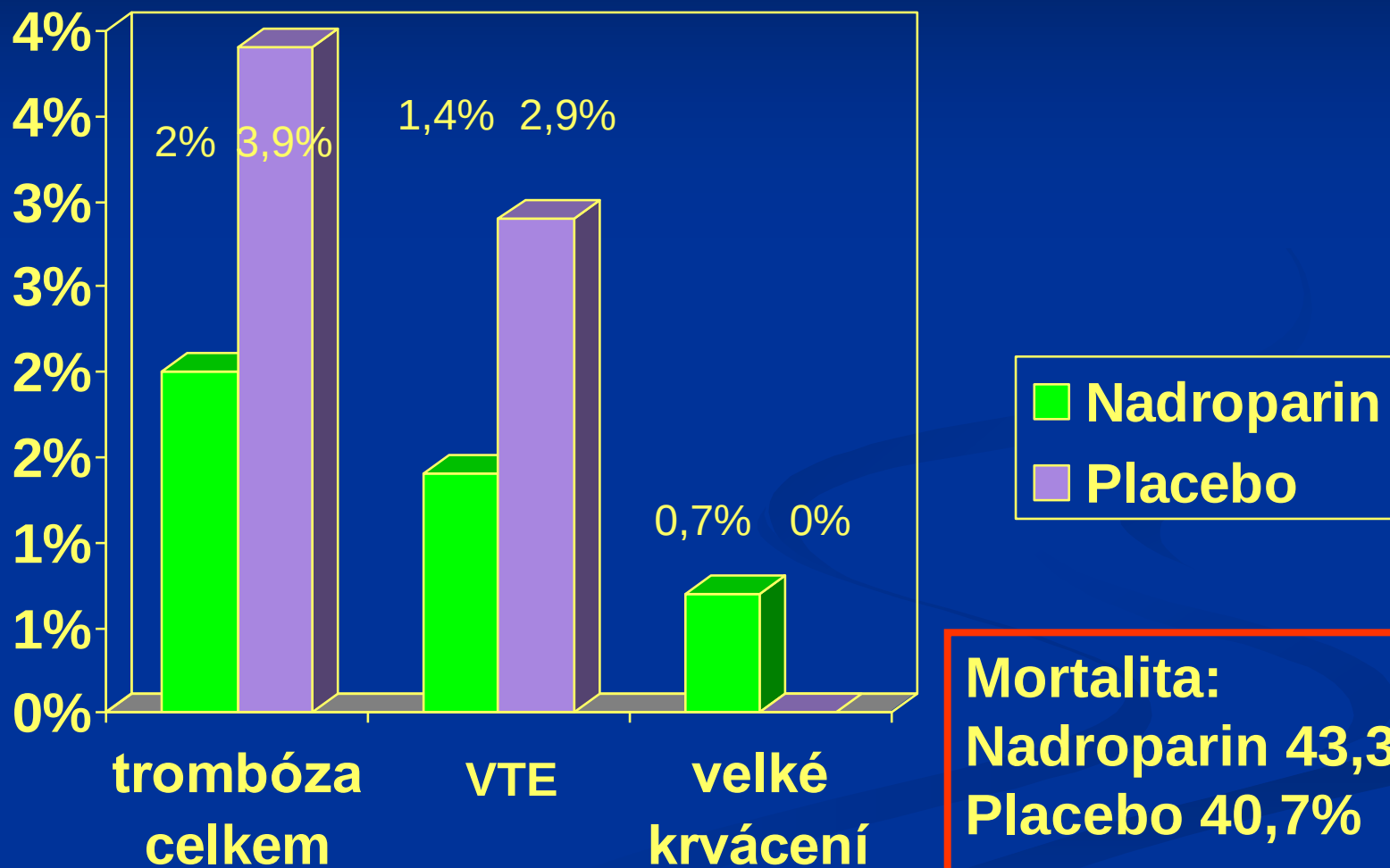
Profylaxe TEN u ambulantního pacienta s malignitou ?

Profylaxe VTE u ambulantních pacientů s malignitou

- Studie Protecht
- ambulantní pacienti s chemoterapií
s metastatickým nebo lokálně pokročilým
solidním nádorem
Léčba 4 měsíce, sledování 1 rok

Celkový počet pacientů - 1 150	
nadroparin 3 800 IU 1xd s.c.	placebo
(n=769)	(n=381)

PROTECHT - výsledky



Profylaxe TEN u ambulantního pacienta s malignitou ?

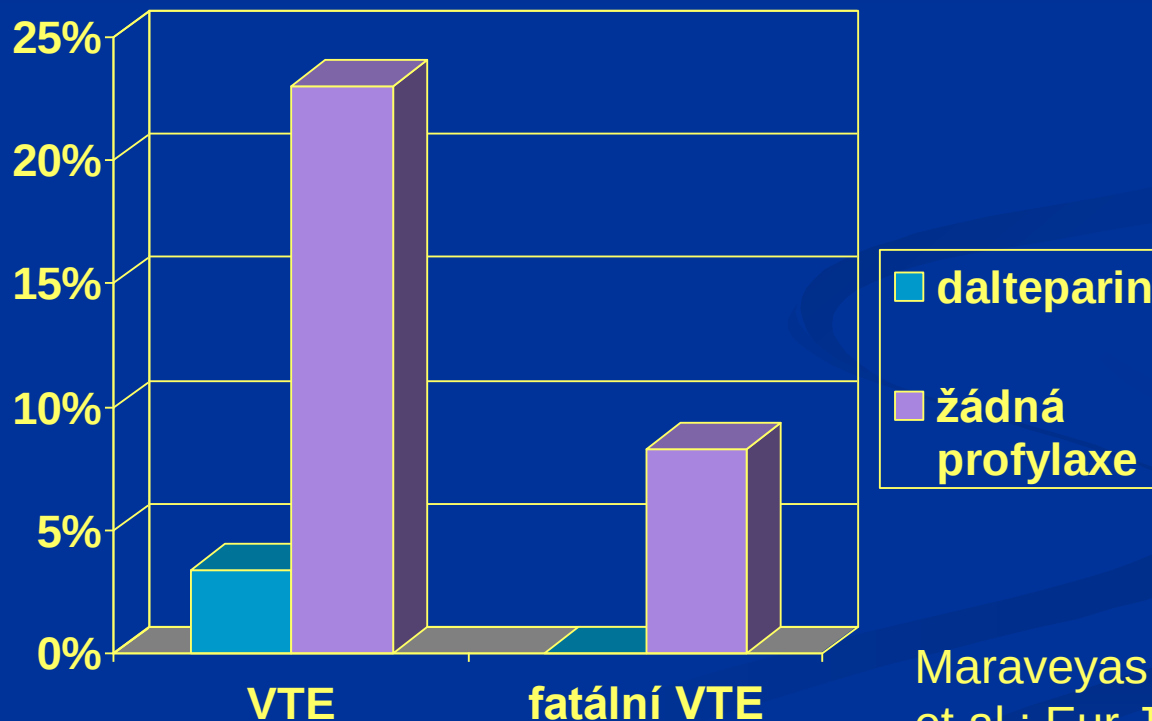
- Paušálně není indikována

Existují typy nádorů, u nichž přináší profylaxe během ambulantní chemoterapie jednoznačný benefit?

- Karcinom pankreatu
- Karcinom plic
- Mnohočetný myelom

Profylaxe TEN u ambulantních pacientů s karcinomem pankreatu

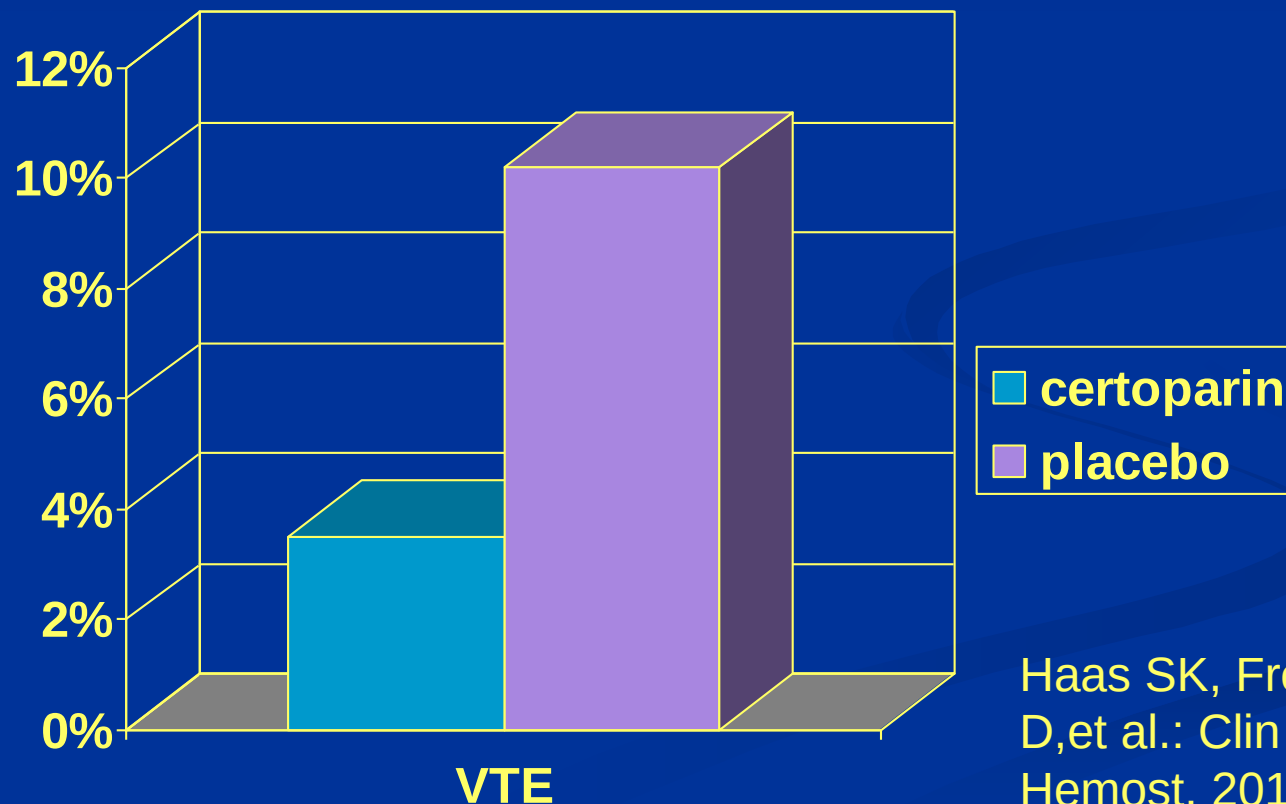
123 pacientů s pokročilým ca pankreatu
gemcitabin x gemcitabin + dalteparin



Maraveyas A, Waters J, Roy R,
et al.: Eur J Cancer. 2012
Jun;48(9):1283-92.

Profylaxe TEN u ambulantných pacientů s karcinomem plic

Ca plic st. IV
certoparin x placebo



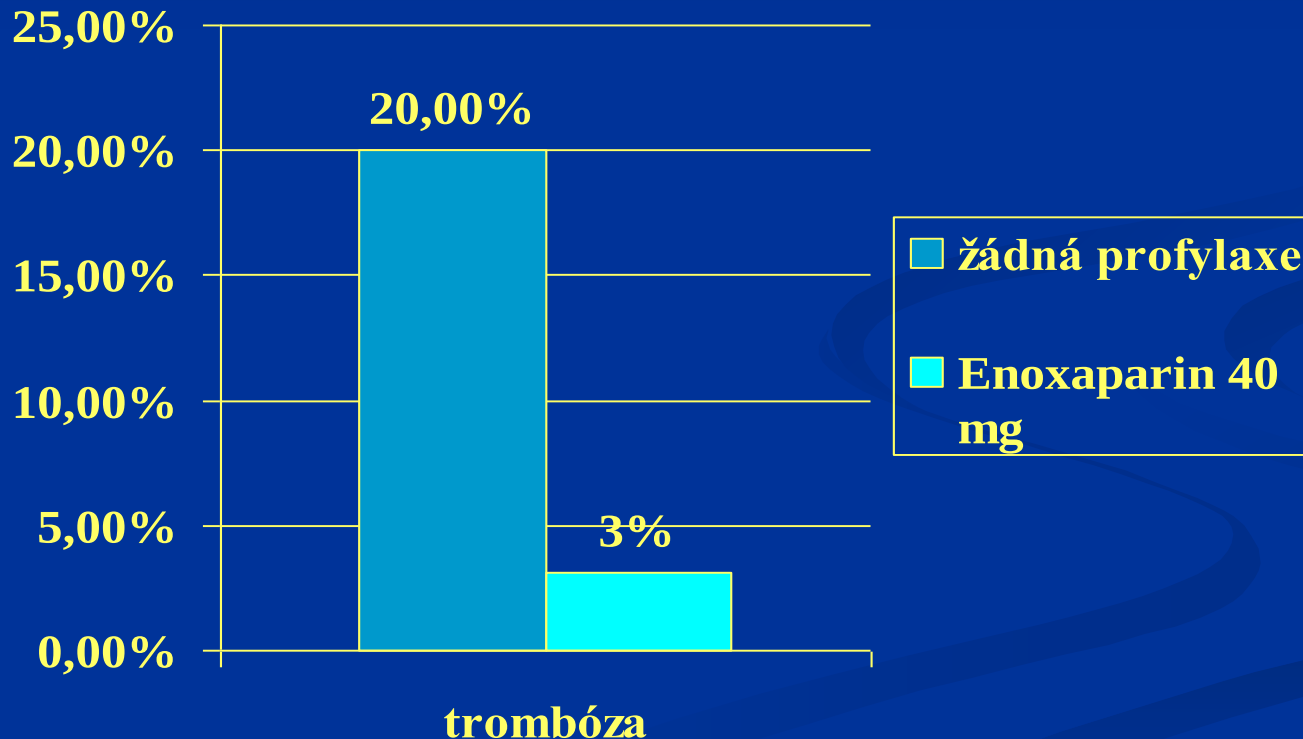
Haas SK, Freund M, Heigener D, et al.: Clin Appl Thromb Hemost. 2012

Mnohočetný myelom

Léčba: melfalan, prednison thalidomid

Žádná profylaxe x enoxaparin

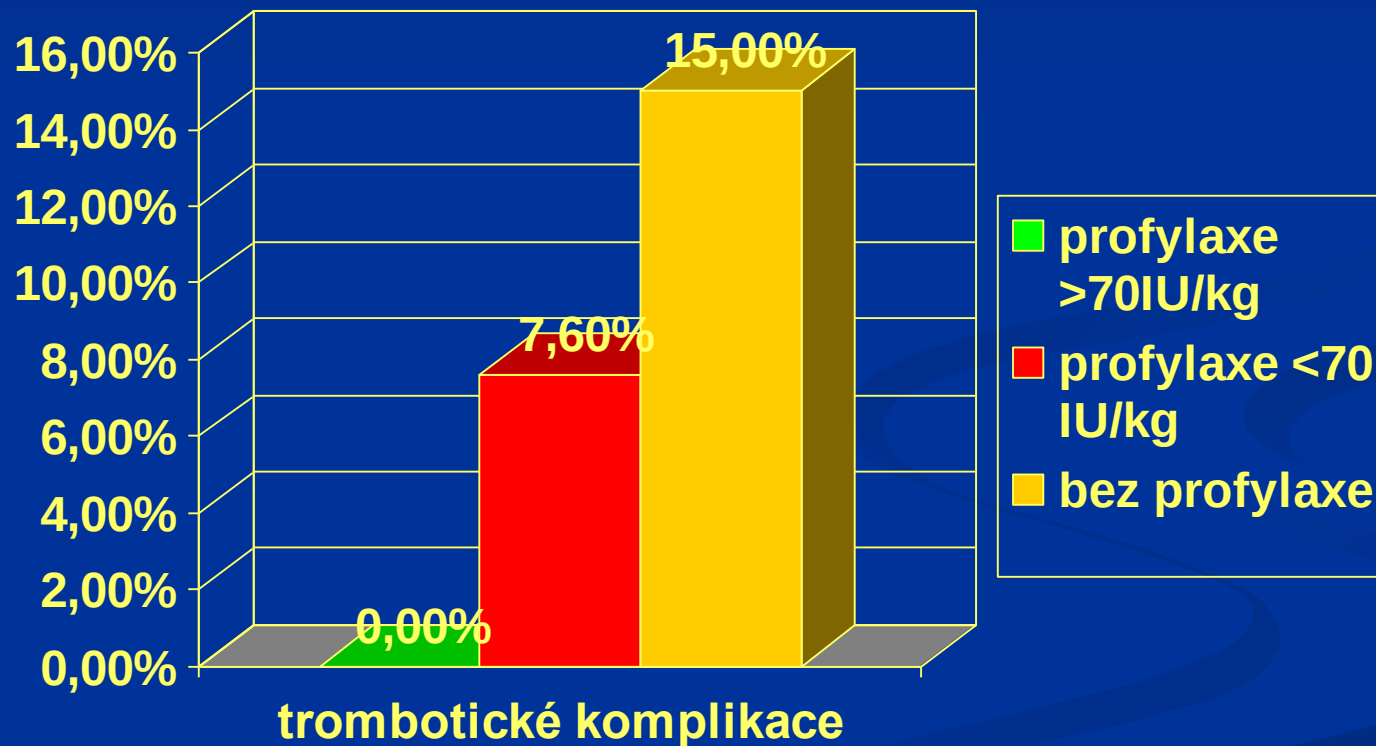
Palumbo, 2006



Výskyt trombotických komplikací v závislosti na dávce LMWH

P. Kessler, L. Pour, E. Gregora, et al. za CMG: Klin Onkol 2011; 24(4): 281-286.

104 pacientů



Profylaxe >70IU/kg vs bez profylaxe: $P=0,002$

Profylaxe <70IU/kg vs bez profylaxe: $P>0,05$

Mnohočetný myelom

Vysoké riziko trombózy provází zejména léčbu kombinacemi obsahujícími:

- Imidy
- Vysokodávkované kortikoidy
- Anthracykliny

Profylaxe TEN u ambulantního pacienta s malignitou ?

Nádory s vysokým rizikem TEN během chemoterapie

- Ca pankreatu
- Ca plic
- Mnohočetný myelom
 - léčený imidy + kortikoidy
 - léčený kombinací obsahující anthracykliny a vysokodávkované kortikoidy

Indikována farmakologická tromboprofylaxe

Profylaxe TEN u ambulantního pacienta s malignitou ?

- Ostatní nádory léčené
 - Chemoterapií
 - Antiangiogenní léčbou
 - Hormonální léčbou (estrogeny, tamoxifen)
 - Radioterapií

Farmakologická tromboprofylaxe, pokud jsou přítomny další rizikové faktory TEN.

Individuální indikace profylaxe VTE v rizikových situacích

Příklady:

- Stav po idiopatické TEN.
- Stav po TEN při hormonální stimulaci (COC, gravidita) a nový obdobný stimul (Tamoxifen).
- Závažné laboratorní trombofilní odchylky.

Trombóza a nádor – základní okruhy otázek

- Pátrání po nádoru u pacienta s idiopatickou TEN
- Profylaxe TEN u pacienta s nádorem
- Léčba TEN u pacienta s nádorem

Léčba žilního tromboembolismu u onkologických nemocných.

- Iniciální léčba: dostatek dat ze studií
- Léčba po půl roce: individuální rozhodnutí

Zahájení léčby:

Trombolýza???

LMWH

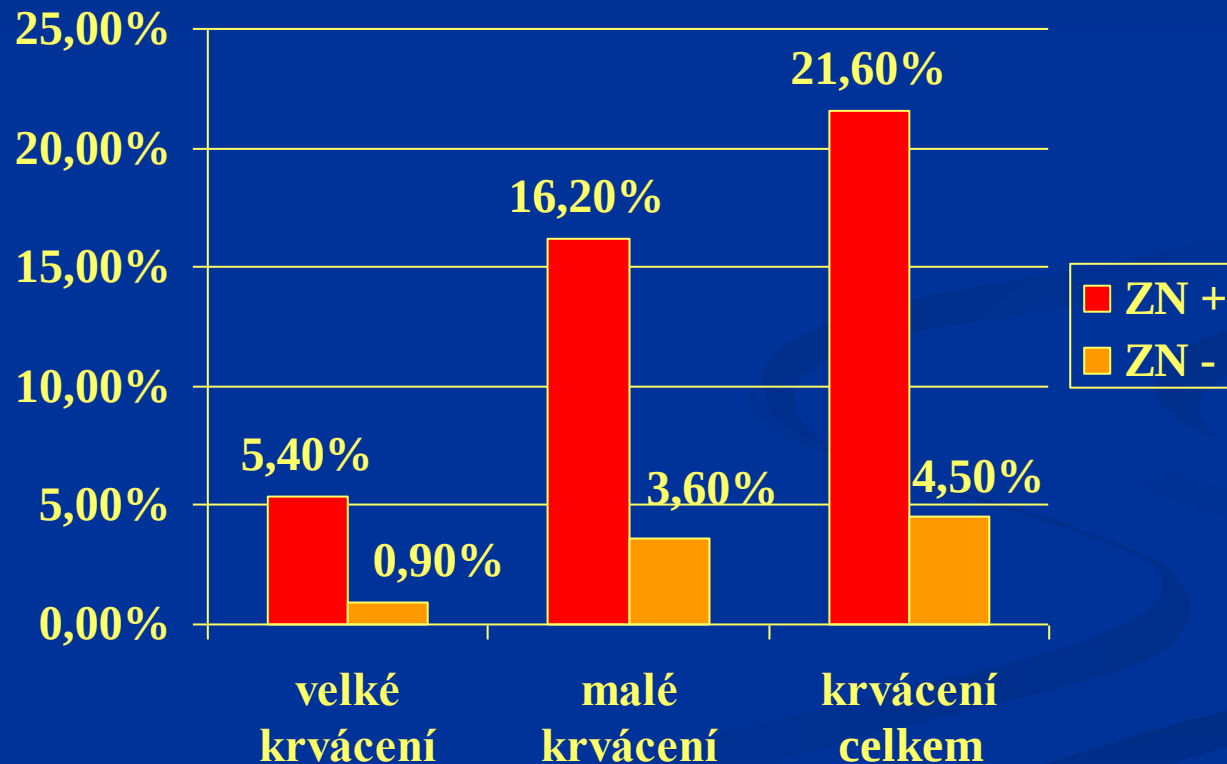
Zahájení léčby:

LMWH

Jak dál?

Krvácivé komplikace při léčbě warfarinem

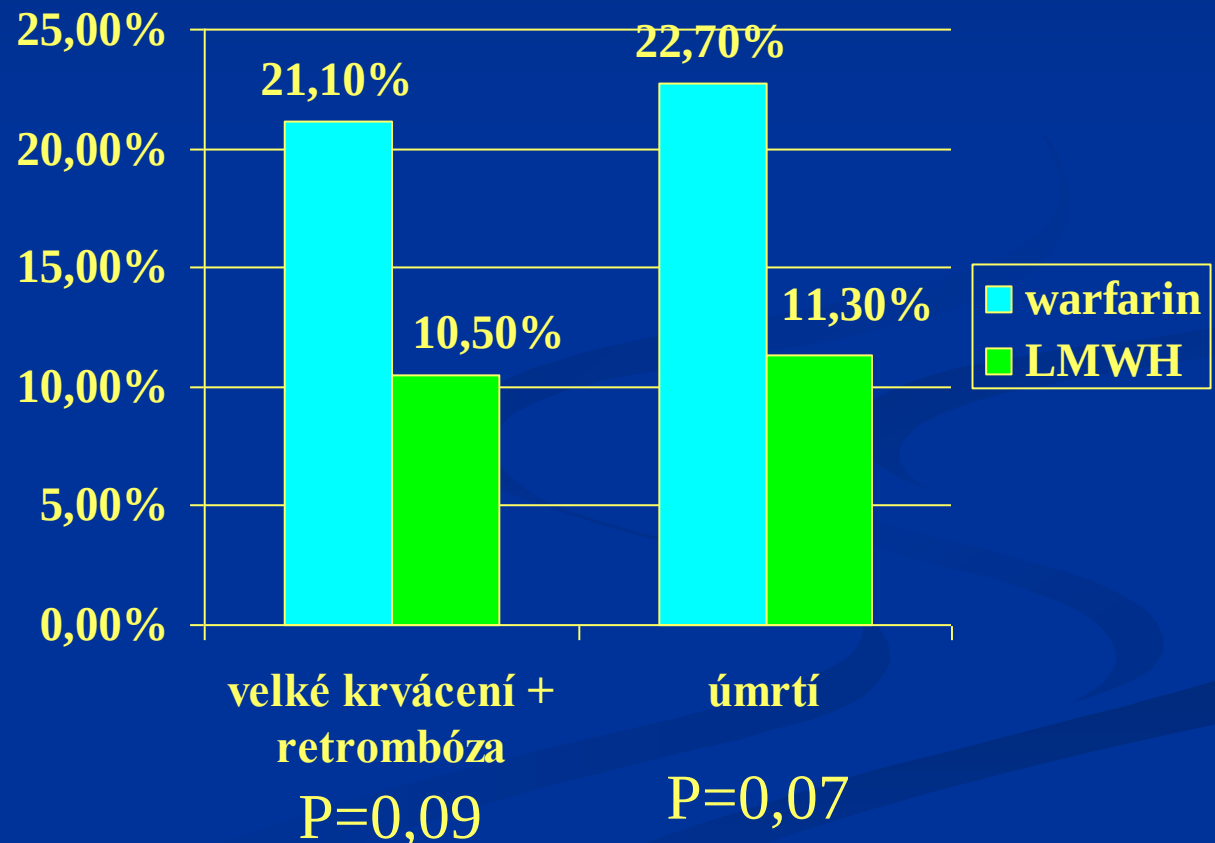
Palareti, Thromb Haemost 2000



Warfarin vs enoxaparin

Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, 2002

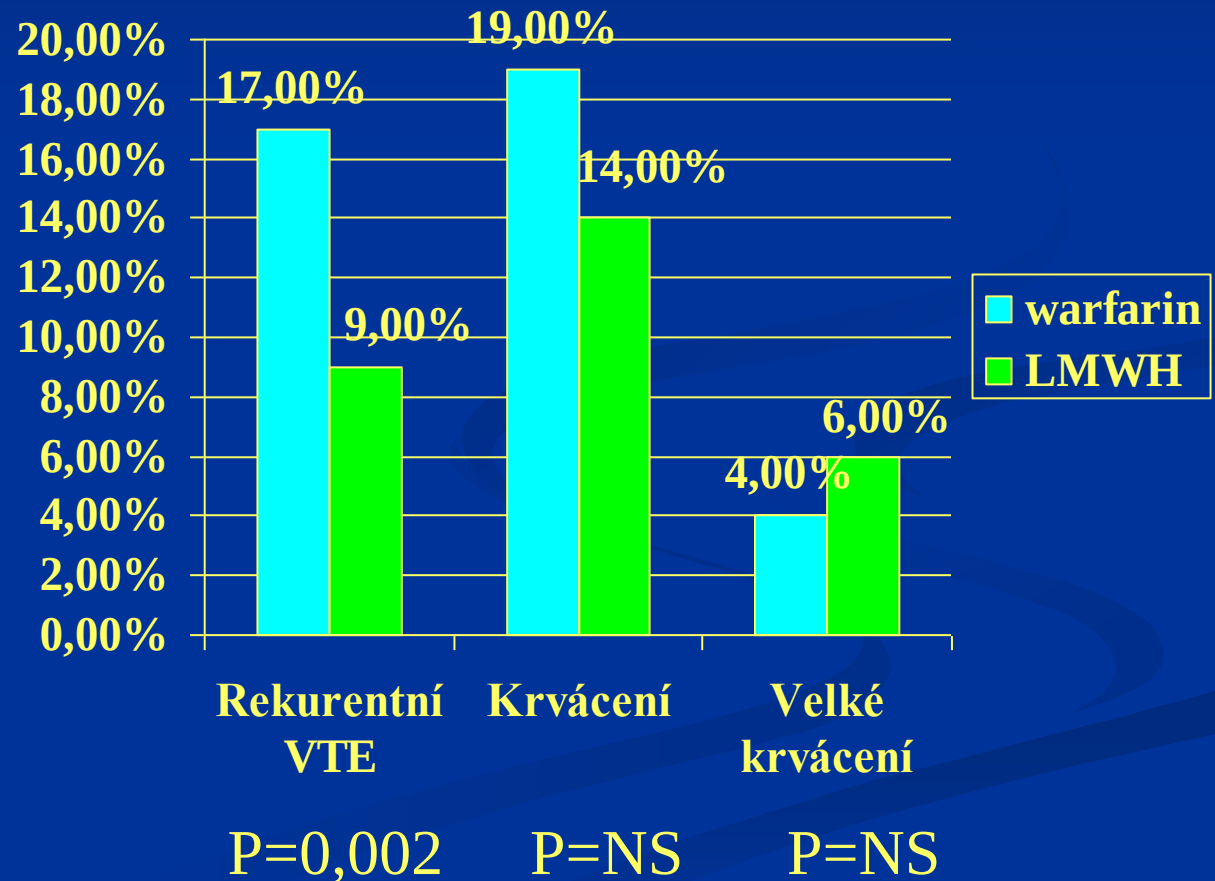
146 pacientů
3 měsíce léčby
Enoxaparin 1,5 mg/kg
1x denně



Warfarin vs dalteparin

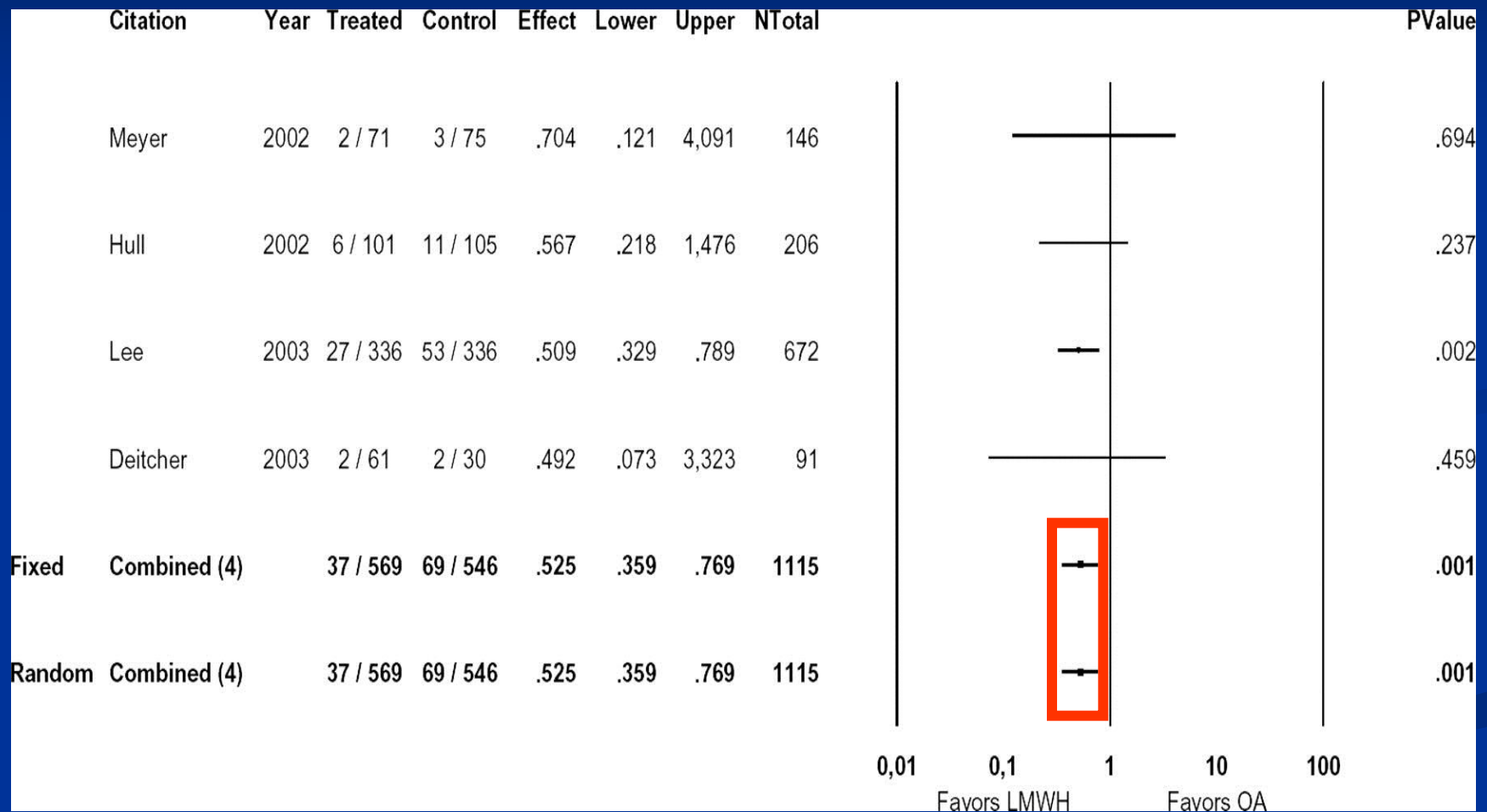
Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al.: CLOT study, 2003

2x336 pacientů
Warfarin vs
Dalteparin 1x denně,
200IU/kg 1. měsíc
150IU/kg 2.-6. měsíc



LMWH vs Warfarin – metanalýza.

Rekurence VTE během léčby



Ferretti, G. et al. Chest 2006;130:1808-1816

Doporučení pro první půlrok:

- Zahájit LMWH v plné dávce.
- V této dávce pokračovat 1 měsíc
- Potom pokračovat dalších 5 měsíců v nižší dávce (Cca $2/3$ - $3/4$ původní dávky).

Doporučení pro první půlrok:

- Zahájit LMWH v plné dávce.
- V této dávce pokračovat 1 měsíc
- Potom pokračovat dalších 5 měsíců v nižší dávce (Cca $2/3$ - $3/4$ původní dávky).

Jak dál?

Jak dál po půl roce?

- Nejsou jasné doklady ze studií, ale:
- Při přetrvávajícím vyvolávajícím faktoru je riziko rekurence VTE vysoké.

→ pokračovat v léčbě

Individuální rozhodnutí mezi možnostmi:

- LMWH ve stejné dávce?
- LMWH v profylaktické dávce?
- Warfarin?

Jak dál po půl roce?

Terapii možno ukončit při splnění podmínek:

- Maligní nádor je v kompletní remisi.
- Protinádorová léčba je ukončena.
- Došlo k plné rekanalizaci cévního řečiště.
- *Nejde o nádor, jehož časná recidiva je pravděpodobná*

Real life data

- Pelhřimov, 2003-2015
- 87 pacientů (49 mužů a 38 žen) ve věku 27 až 87 let (medián 63 let)

Šmrha J, Kessler P, Poul H, Harudová M.: Dlouhodobá léčba tromboembolické nemoci u pacientů se zhoubným nádorem. Vnitř Lek. 2016;62(6):449-52.

Soubor pacientů

Čas diagnózy trombózy	N	%
Před diagnózou nádorového onemocnění	15	17,2
Mezi diagnózou a zahájením léčby	7	8,0
V pooperačním období	9	10,3
Během protinádorové léčby	39	44,8
Po ukončení léčby	14	16,1
Během progresu onemocnění	3	3,5

Soubor pacientů

	N	%
Trombóza hlubokých žil DKK	36	41,4
Trombóza hlubokých žil DKK s plicní embolií	14	16,1
Plicní embolie	28	32,2
Trombóza v. portae a v. lienalis	5	5,7
Ostatní	4	4,6

Výsledky

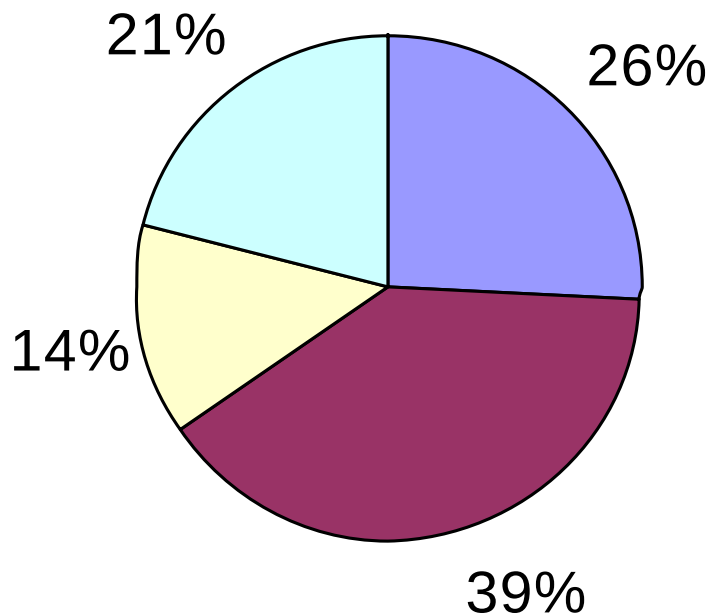
- Medián doby sledování 445 dní
- Průměr doby sledování 743 dní
- Převezeno na warfarin: 33 (38%) pacientů
- Průměrná doba léčby LMWH před převedením na warfarin 196 dní

Výsledky

Důvody převedení na warfarin během prvních 3 měsíců

- 3 před r. 2005
- 1 fibrilace síní
- 1 odmítnutí aplikace LMWH
- 4 více než rok od diagnózy ZN
 - po ukončení protinádorové léčby
 - nádor v kompletní remisi
- 1 porušení protokolu

Terapie 6 měsíců od dg. trombózy



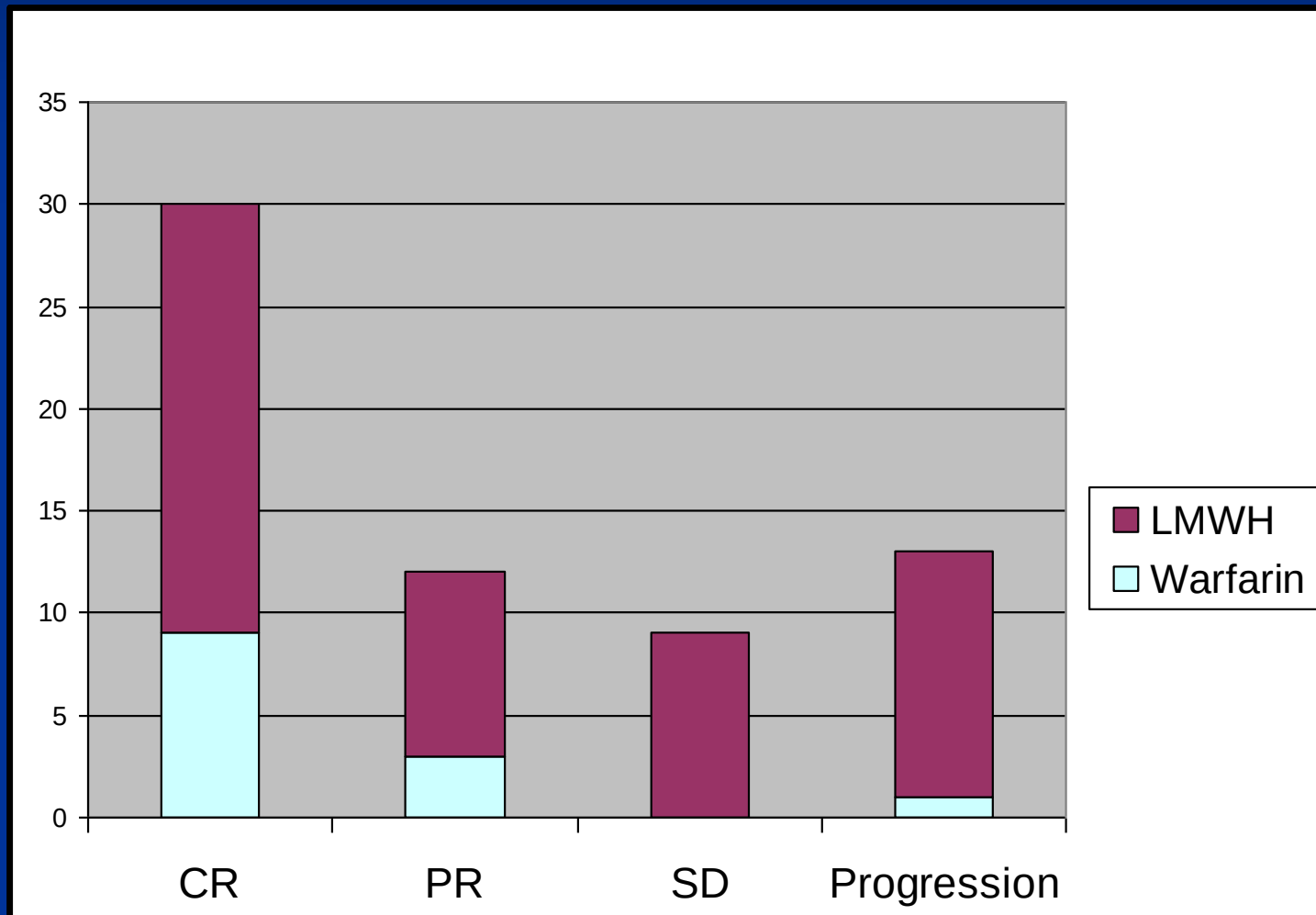
Terapeutická
dávka LMWH

Intermediární
dávka LMWH

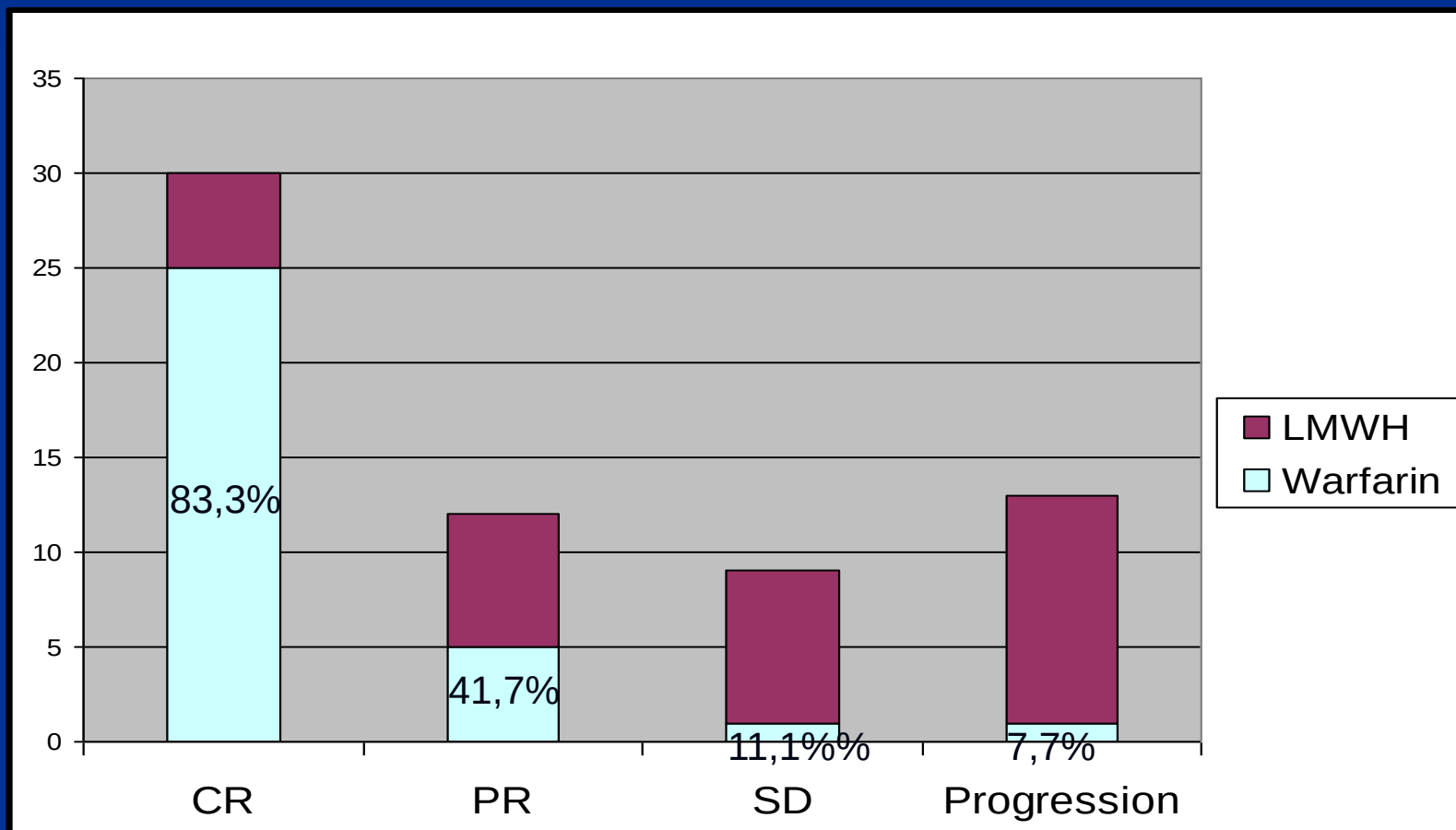
Profylaktická
dávka LMWH

Warfarin

Terapie 6 měsíců od dg. trombózy podle stavu ZN



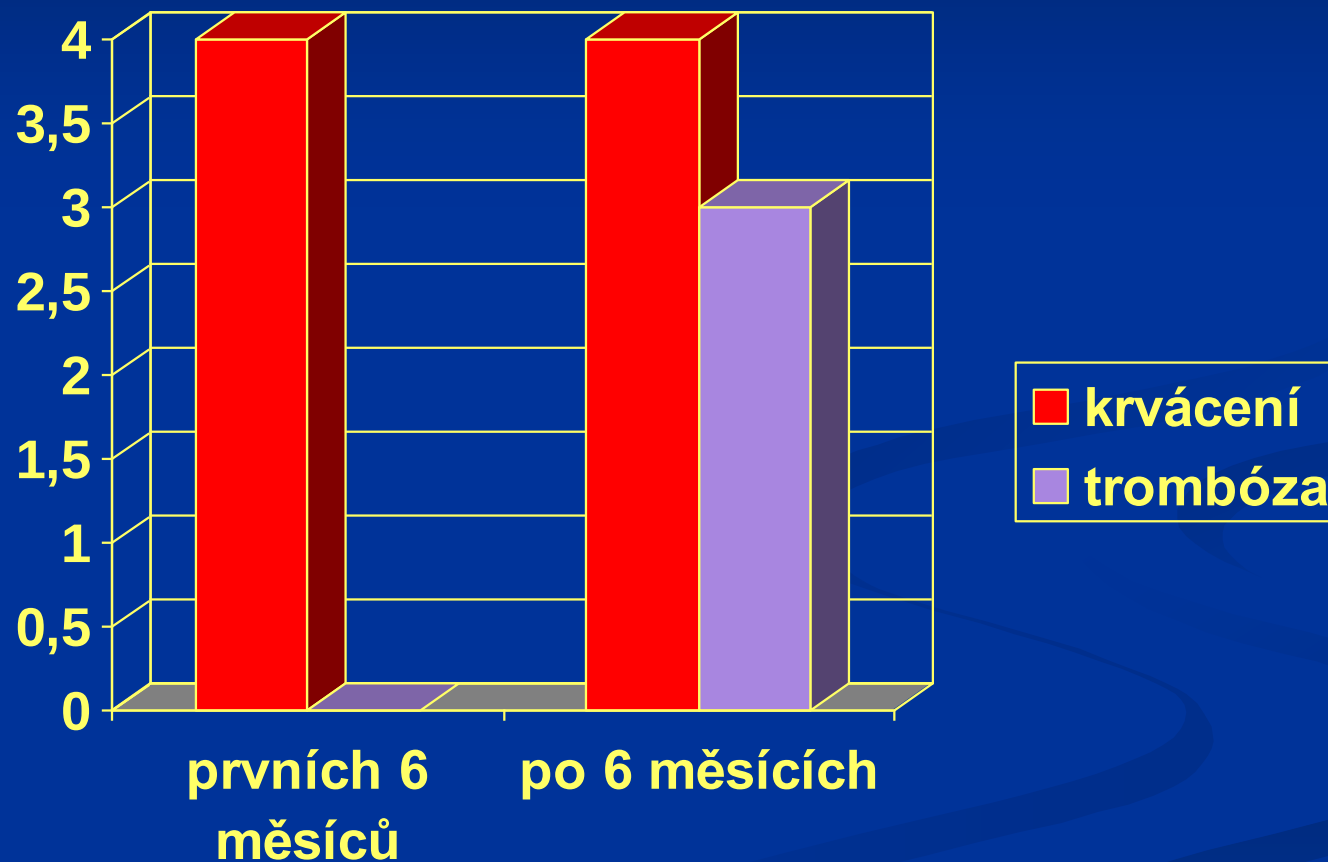
Antitrombotická terapie na konci celého sledování podle stavu nádoru 6 měsíců od dg. trombózy



Antitrombotická terapie na konci celého sledování podle stavu nádoru 6 měsíců od dg. trombózy

- Podíl pacientů v CR, převedených na warfarin byl vyšší než podíl pacientů
 - v PR ($P=0,007$)
 - v SD ($P=0,0003$)
 - s progresí nádoru ($P<0,0001$).

Velké krvácení a trombotické komplikace



Krvácivé a trombotické komplikace

- Rekurence trombózy vždy v souvislosti s progresí nádoru
- Incidence velkého krvácení 4,5/100pac.let
- Incidence rekurence trombózy 1,7/100 pac.let

Závěry:

- Dodržení současných doporučení pro léčbu trombózy u onkologických pacientů je v reálné denní praxi uskutečnitelné.
- Incidence rekurentní trombózy a velkého krvácení je při pečlivém sledování pacientů akceptovatelná.

Závěry:

- Průběh maligního onemocnění hraje důležitou roli ve výběru léčby trombózy.
 - Pacienti v kompletní remisi ZN jsou častěji převedeni na warfarin.

Děkuji za pozornost.