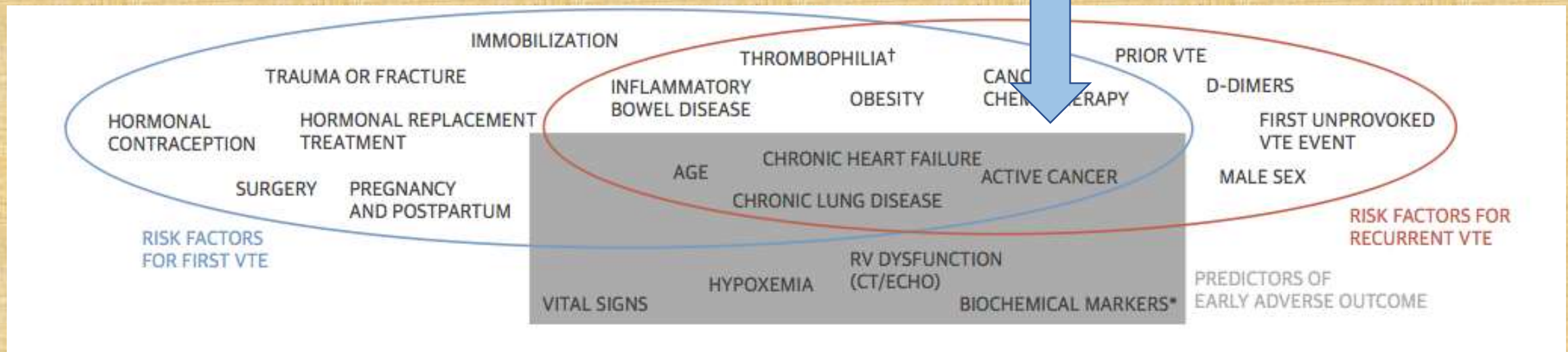


# Antikoagulácia u onkologických pacientov

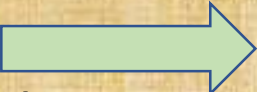
- Venózný tromboembolizmus (VTE) je tretím najčastejším srdcovo-cievnyim ochorením s významnou morbiditou a mortalitou.

→ **vyprovokovaný** (asociovaný s provokujúcim faktorom napr. chirurgický výkon, imobilita, hormonálna antikoncepcia etc.)

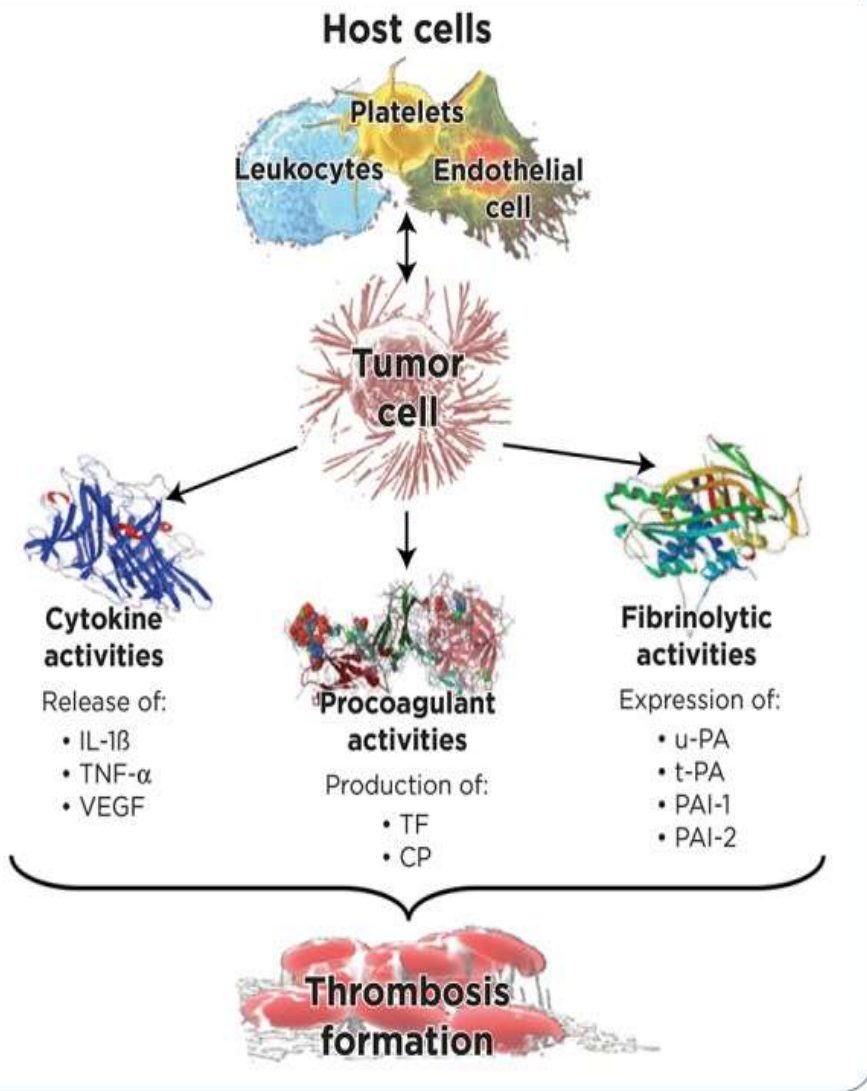
→ **nevyprovokovaný** (bez asociácie s provokujúcim faktorom)



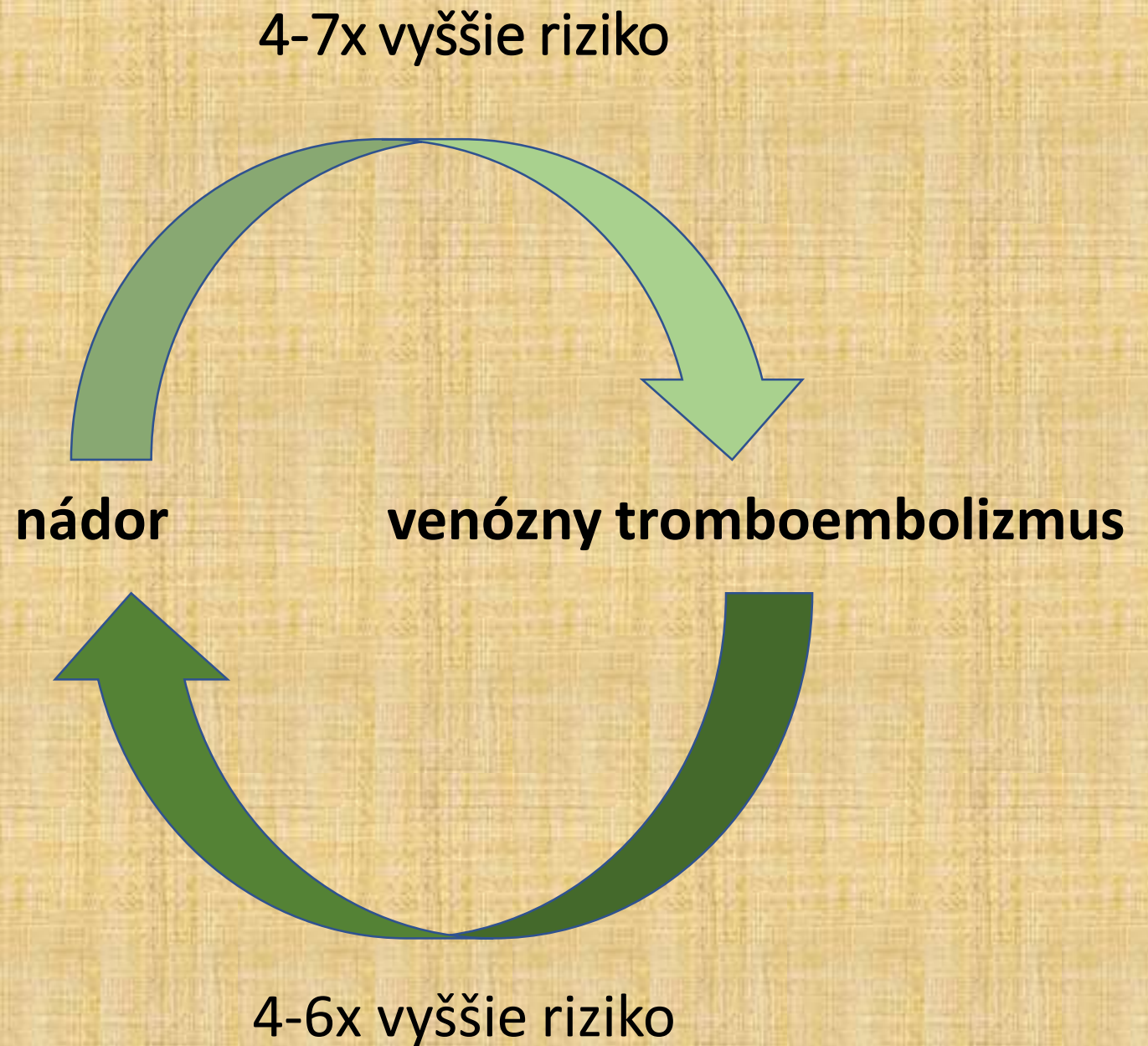
- význam kategorizovania VTE

1. Rozdielne riziko rekurencie VTE  rozdielna dĺžka sekundárnej antikoagulačnej profylaxie

2. Pátranie po príčine  trombofília ? **okultný nádor** ?



**Figure 1.** Pathogenesis of cancer-associated venous thromboembolism. Information from Caine et al. (2002), Falanga & Vignoli (2004), Gupta et al. (2005), Karimi & Cohan (2010), and Kuderer et al. (2009). IL-1 $\beta$  = interleukin-1 $\beta$ ; TNF- $\alpha$  = tumor necrosis factor- $\alpha$ ; VEGF = vascular endothelial growth factor; TF = tissue factor; CP = cancer procoagulant; u-PA = urokinase-type activator; t-PA = tissue-type plasminogen activator; PAI-1 = plasminogen activator inhibitor-1; PAI-2 = plasminogen activator inhibitor-2.



# HVT a nádor

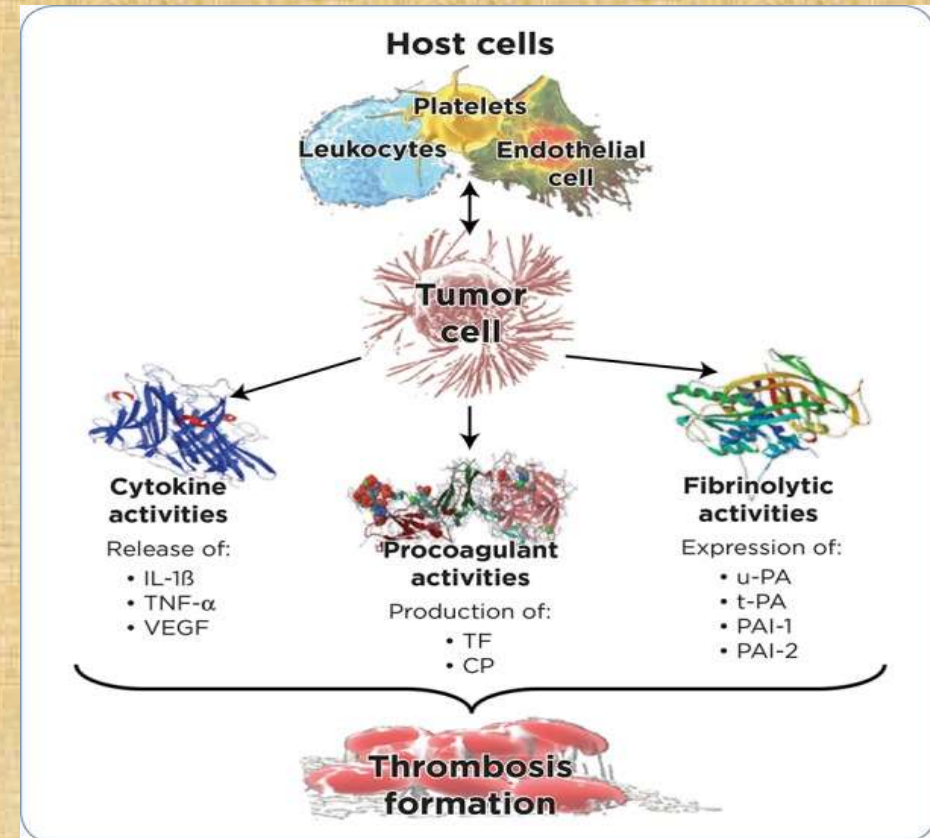
- Armand Trousseau (1865)
- Trousseauov syndróm= paraneoplastický VTE (cancer associated thrombosis CAT)
- Heterogénna skupina (vek, pohlavie, druh nádoru, liečba, rozsah, lokalizácia, MTS)
- 2. najčastejšia príčina úmrtia u pacientov s nádorom
- V porovnaní so zdravými rovnakého veku je riziko VTE 4-7x vyššie s prevalenciou 20% vs. 5% so zdravou populáciou



<b>Nádory s nižším RR vzniku VTE</b>	
Prsník	2,87
Prostata	3,25
Hrubé črevo a rektum	3,93
Kosť	4,97
<b>Nádory s vyšším RR vzniku VTE</b>	
Pľúca	7,27
Mozok	10,40
Hematologické malignity	12,65
Pankreas	15,56

- **Ostatné RF:** vek, pohlavie, etnikum, nadváha, obezita, imobilizácia, trombofília, anamnéza VTE, liečba Ca (cisplatina, bevacizumab,erytropoetin)

- Incidencia CAT narastá (dlhšie prežívanie)
- Nádorové ochorenie zvyšuje riziko prvej epizódy VTE ako aj recidívy a to aj na antikoagulačnej liečbe
- Antikoagulácia zvyšuje riziko krvácania cca 6krát
- CAT zvyšuje morbiditu, mortalitu a liečebné náklady
- Antikoagulácia môže interferovať s diagnostikou a liečbou ochorenia



**Figure 1.** Pathogenesis of cancer-associated venous thromboembolism. Information from Caine et al. (2002), Falanga & Vignoli (2004), Gupta et al. (2005), Karimi & Cohan (2010), and Kuderer et al. (2009). IL-1 $\beta$  = interleukin-1 $\beta$ ; TNF- $\alpha$  = tumor necrosis factor- $\alpha$ ; VEGF = vascular endothelial growth factor; TF = tissue factor; CP = cancer procoagulant; u-PA = urokinase-type activator; t-PA = tissue-type plasminogen activator; PAI-1 = plasminogen activator inhibitor-1; PAI-2 = plasminogen activator inhibitor-2.

# Prevenencia a liečba venózneho tromboembolizmu spojeného s malignitou – interdisciplinárny konsenzus

**Ivar Vacula<sup>1</sup>, Zuzana Rusiňáková<sup>2</sup>, Denisa Čelovská<sup>3</sup>, Peter Jackuliak<sup>4</sup>, Ján Slopovský<sup>5</sup>, Patrik Palacka<sup>5</sup>, Matej Moščovič<sup>6</sup>, Stanislav Špánik<sup>7</sup>, Ján Staško<sup>8</sup>, Alexander Wild<sup>9</sup>, Angelika Bátorová<sup>10</sup>, Juraj Maďarič<sup>11</sup>**

<sup>1</sup>Angiologická-interná ambulancia, Trnava

<sup>2</sup>Klinika onkohematológie LF UK a NOÚ, Bratislava

<sup>3</sup>I. interná klinika LF UK a UN, Bratislava

<sup>4</sup>V. interná klinika LF UK a UN, Bratislava

<sup>5</sup>II. onkologická klinika LF UK a NOÚ, Bratislava

<sup>6</sup>Klinika angiológie VÚSCH, a. s., Košice

<sup>7</sup>I. onkologická klinika LF UK a OÚSA, Bratislava

<sup>8</sup>Klinika hematológie a transfúziológie JLF UK Martin


<sup>9</sup>Hematologické oddelenie, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

<sup>10</sup>Klinika hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UN, Bratislava

<sup>11</sup>Klinika angiológie LF UK a NÚSCH, a. s., Bratislava



# Primárna prevencia VTE u onkologických pacientov

- **Primárna profylaxia VTE** u onkologických pacientov predstavuje stále **problém**
- Štúdie **LMWH vs. placebo** síce priniesli rozdiel v **poklese relatívneho rizika** (pokles počtu VTE medzi oboma skupinami) avšak **pokles absolútneho rizika** (pokles počtu VTE o pacientov liečených profylakticky vo vzťahu ku všetkým takto liečeným) bol **nízky**  
 **rutínna profylaxia nie u všetkých**
- Štúdie **NOAK (apixaban 2x2,5mg, rivaroxaban 10mg) vs. placebo** dokázali vyšší pokles absolútneho rizika ako pri štúdiách s LMWH
- Dĺžka prežívania bola v oboch skupinách **rovnaká**

# Primárna prevencia VTE

- Riziko vzniku VTE u ambulantne liečených pacientov: **KHORANA score**

	Skóre
<b>Lokalizácia nádoru:</b>	
Veľmi vysoké riziko (žalúdok, pankreas)	2
Vysoké riziko (pľúca, lymfom, urogenitálna malignita)	1
Trombocyty pred liečbou > 350 000/mm <sup>3</sup>	1
Hemoglobín pred liečbou < 100 g/l	1
Leukocyty pred liečbou > 11 000/mm <sup>3</sup>	1
BMI ≥ 35 kg/m <sup>2</sup>	1
<b>Skóre = 0, nízke riziko TEN Skóre = 1–2, stredné riziko TEN Skóre ≥ 3, vysoké riziko TEN</b>	

Incidencia VTE (2,5m): nízke riziko 0,3%, stredné riziko 2%, vysoké riziko 6,8%

# Odporúčania I.

	<b>Doporučená tromboprofylaxia</b>
<b>Hospitalizovaní onkologickí pacienti</b>	Aktívna malignita (bez krvácania alebo iných kontraindikácií) a akútne interné ochorenie alebo imobilizácia (2 B)
<b>Ambulantná systémová chemoterapia</b>	Malignita s vysokým rizikom TEN (Khoranovo skóre $\geq 2$ pred zahájením novej systémovej chemoterapie) • <b>Doporučená profylaxia:</b> Apixaban, rivaroxaban (2 A/B) LMWH (2 B) Pacienti s <b>mnohočetným myelomom</b> na chemoterapii thalidomidem alebo lenalidomidem a/nebo dexametazonem by mali dostávať pri nízkom riziku kys. acetylosalicylovú, pri vysokom riziku LMWH (1 B)
<b>Operácie u pacientov s malignitou</b>	<b>U všetkých pacientov</b> , pokiaľ nekrvácajú alebo nemajú vysoké riziko krvácania (1 A) <b>Doporučená profylaxia:</b> UFH alebo LMWH + kompresia • profylaxiu zahájiť pred operáciou (2 B) • u vysoko rizikových pacientov vhodná kombinácia farmakologickej a mechanickej tromboprofylaxie (2 B) • minimálne trvanie lieby 7–10 dní • u závažných brušných alebo pánvových operácií (otvorených alebo laparoskopických) minimálne 30 dní (1 A/B)
<b>Aktivna malignita</b> – malignita diagnostikovaná alebo liečená pred $\leq 6$ mesiacami, lokálne pokročilé ochorenie, metastazujúce ochorenie, hematoonkologická malignita bez kompletnej remisie (Key, 2020)	

Enoxaparine 0,4ml (4000IU) – Dalteparine 0,2ml (5000IU)- Nadroparine 0,4 ml (3800IU) resp. 0,6ml (5700IU)  
UFH 5000IU 3x – Fondaparinux 2,5mg

# Liečba VTE u onkologických pacientov

- **Komplikovaný proces** (interferencia s liečbou, riziko recidivy aj počas liečby, riziko krvácivých komplikáci)
  - Až do začiatku 21. storočia rovnaká liečba ako u neonkologických (warfarin)
  - prelomová štúdia **CLOT** (dalteparin vs. warfarin) a následne ďalšie (LMWH vs. warfarin) s uniformným zistením: LMWH významne redukuje výskyt recidív pri rovnakej mortalite, krvácania, trombocytopenie
- ➔ LMWH štandard terapie v liečbe CAT (min. 6 mesiacov)

# NOAK

- Edoxaban vs. dalteparin(Hokusai-VTE Cancer)
- Rivaroxaban vs. dalteparin(Select-D)
- Apixaban vs. dalteparin (Caravaggio)
  - exklúzne kritéria: hematoonkologickí pacienti a pacienti s primárnym alebo sekundárnym postihnutím CNS
- **Výsledky:** rovnaká účinnosť (noninferiorita) v redukcii rizika recidívy ale významné zvýšenie riziko krvácania (edoxaban) v podskupine nádorov GITu a urogenitálnych nádorov
- **Dalteparin: 1.mesiac 200IU/kg/deň + 5 mesiacov 150 IU/kg/deň**

# Odporúčania I.

- **DOAC (apixaban, edoxaban, rivaroxaban)**

u malignít mimo tráviaci a urogenitálny trakt (cystostomia a nefrostomia)  
pokiaľ nehrozí krvácanie z tráviaceho traktu (vred, gastritída, kolitída) a liekové interakcie  
nie je prítomné pokročilé renálne zlyhanie  
nie je nauzea, zvracanie, poruchy absorpcie

- **LMWH**

lieky prvej voľby pri kontraindikácii DOAC

- **Antagonisty vitamínu K**

u závažnej renálnej insuficiencii ( $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ ) alebo kolísavej funkcii obličiek, pri extrémnych odchýlkách telesnej hmotnosti, u stabilných pacientov

**Prednosť má domáca liečba pred hospitalizáciou (1 B)**

**Kaválne filtre se u proximálnej hlbkej žilovej trombózy ani pľúcnej embolii nedoporučujú (1 B)**

**Dalteparin: 1.mesiac 200IU/kg/deň + 5 mesiacov 150 IU/kg/deň**

# Odporúčania II.

## Doporučená dĺžka liečby

### **3–6 mesiacov**

#### **Extenzia liečby nad 6 mesiacov:**

1. pri vysokom riziku recidív (aktívna malignita s pokračujúcou liečbou, metastázy atd.) a nízkom alebo strednom riziku krvácania
2. bez redukcie dávky DOAC alebo LMWH
3. zväžiť klinický stav (štádium nádorového ochorenia, celková prognóza)
4. po dohode s pacientom

## Hodnotenie rizika krvácania

Neexistuje overený skórovací systém k odhadu rizika krvácania pri antikoagulačnej liečbe u onkologických pacientov. V úvahu je treba brať:

- ▣ typ protinádorovej liečby
- ▣ typ a lokalizácia primárneho tumoru
- ▣ prítomnosť metastáz
- ▣ anamnézu krvácania
- ▣ koagulopatie
- ▣ trombocytopenie
- ▣ hepatálna a renálna dysfunkcia
- ▣ infekcia

# Odporúčania III.

<b>Trombolytická liečba</b>	<b>Antikoagulačná liečba má prednosť pred trombolýzou (2 C)</b> <b>Trombolýza:</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. katérová trombolýza u rozsiahlej ileofemorálnej trombózy a systemová trombolýza pri masívnej plicnej embolii na základe individuálneho hodnotenia celkového stavu a prognózy</li><li>2. onkologická diagnóza nie je automaticky považovaná za kontraindikáciu trombolýzy</li><li>3. absolútnou kontraindikáciou je postihnuté CNS (štrukturálne ochorenie predchádzajúce krvácanie, ischemická CMP <math>\leq 3</math> mesiace, aktívne krvácanie, nedávna operácia mozgu alebo miechy, trauma)</li></ol>
<b>Asymptomatická (incidentálna) TEN</b>	<b>Je častým nálezom u onkologických pacientov (opakované a podrobnejšie zobrazovacie vyšetrenia)</b> Riziko recidivy a mortalita sú zrovnateľné so symptomatickou TEN, preto sa doporučuje liečba
<b>Zlyhanie antikoagulačnej liečby</b>	<b>Až u 20 % onkologických pacientov dôjde k recidive pri účinnej antikoagulaci</b> Faktory spojené s vyšším rizikom recidivy TEN: nádory v určitých lokalizáciách (mozog, pľúca, myeloproliferácie, myelodysplazie, karcinom ovária, karcinom pankreasu) nádorové ochorenia v pokročilom štádiu (progredujúce metastazujúce), adenokarcinomy