



# Antikoagulačná liečba venózneho tromboembolizmu v špecifických situáciách

*Juraj Maďarič*

*Klinika kardiológie a angiológie NÚSCH, a LF  
SZU Bratislava*



# Agenda

- ▣ **Onkologickí pacienti**
- ▣ **Renálna insuficiencia**
- ▣ **Gravidita**
- ▣ **Iné situácie**



# Agenda

- ▣ **Onkologickí pacienti**
- ▣ Renálna insuficiencia
- ▣ Gravidita
- ▣ Iné situácie



# Liečba VTE u pacientov s onkologickým ochorením

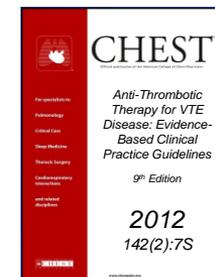
**Circulation** American Heart Association  
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION  
Learn and Live.

Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Hemothorax, Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association

- Onkologickí pacienti s IF HVT majú byť liečení **monoterapiou LMWH minimálne počas 3 – 6 mesiacov**, alebo až do vyliečenia onkologického ochorenia, resp. počas podávania onkologickej liečby (chemoterapia) (Trieda I, LOE A)

*Jaff MR, Circulation 2011*

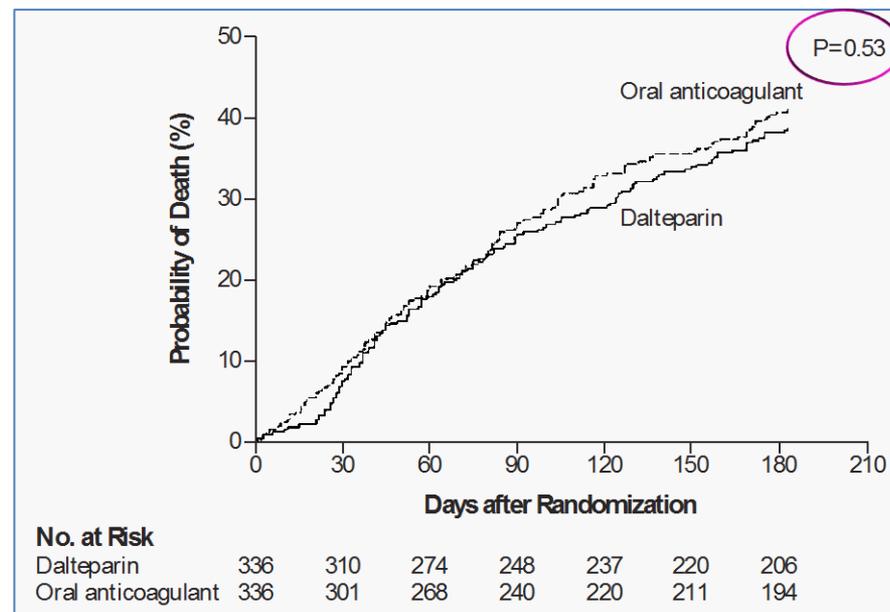
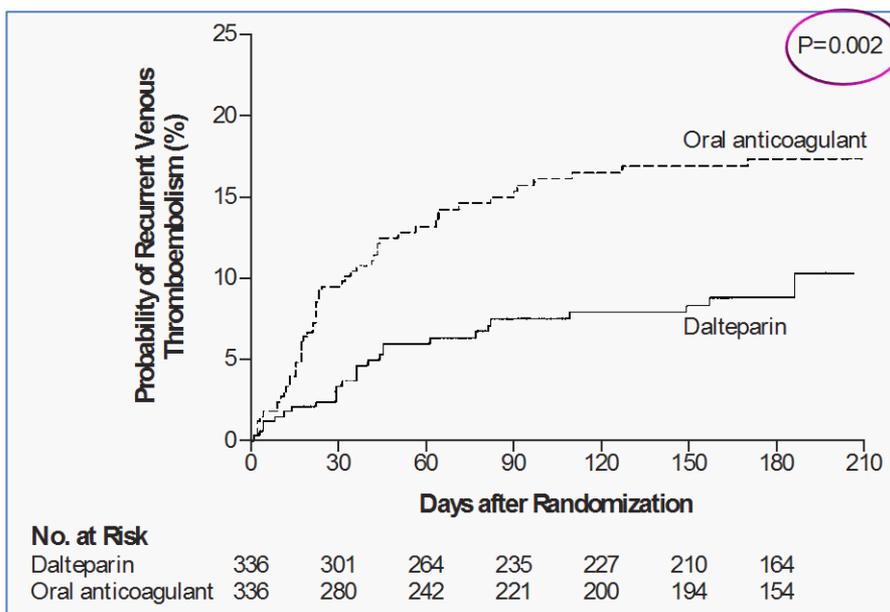
- U pacientov s **onkologickým ochorením** sa odporúča podávanie **LMWH** pred liečbou warfarinom (Trieda 2B).



*ACCP 9<sup>th</sup> Edition, CHEST 2012*



# LMWH vs VKA v prevencii rekurencie VTE u pac. s onkol. ochorením – CLOT štúdia

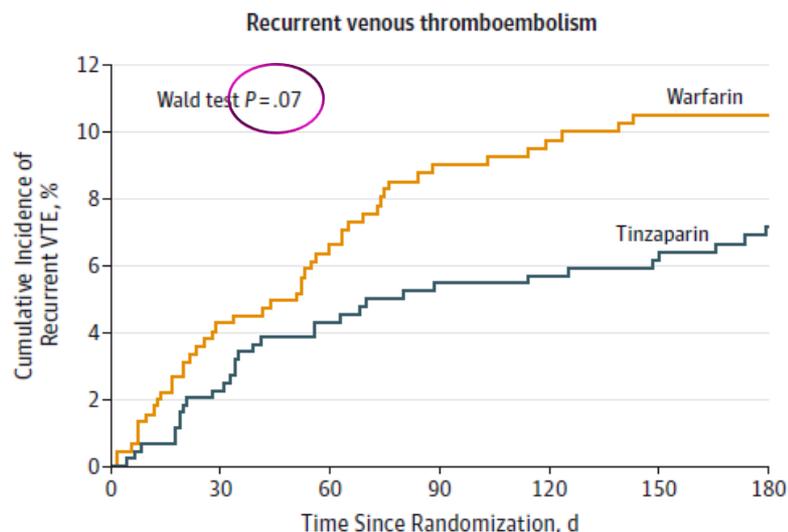


**U pacientov s onkologickým ochorením a akútnou VTE príhodou je dalteparin účinnejší v redukcii rizika výskytu opakovanej VTE bez zvýšenia rizika krvácania**

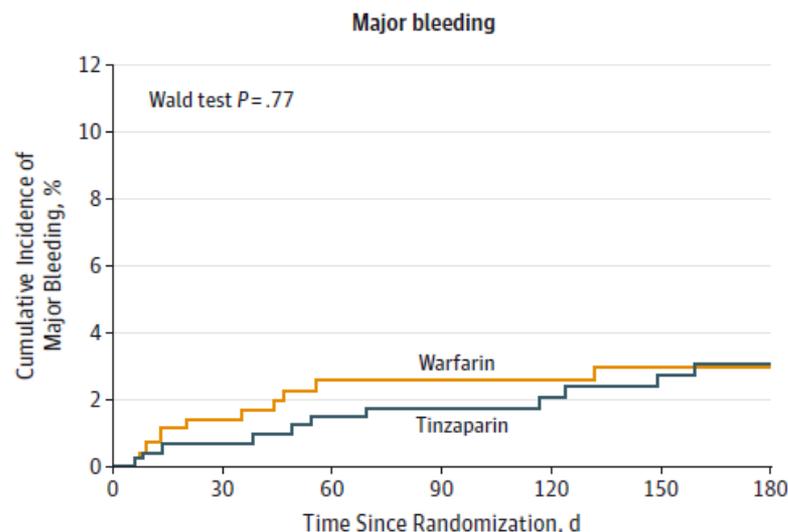
- Warfarin 6 mesiacov; INR 2.5 (dalteparin 5-7 dní 1x200 IU/kg s.c.); **n=336**;
- Dalteparin 1 mesiac 1x200 IU/kg s.c., 5 mesiacov 1x150 IU/kg s.c.; **n=336**;



# LMWH vs VKA v prevencii rekurencie VTE u pac. s onkol. ochorením – CATCH štúdia



No. at risk				
Tinzaparin	449	357	294	254
Warfarin	451	347	279	249



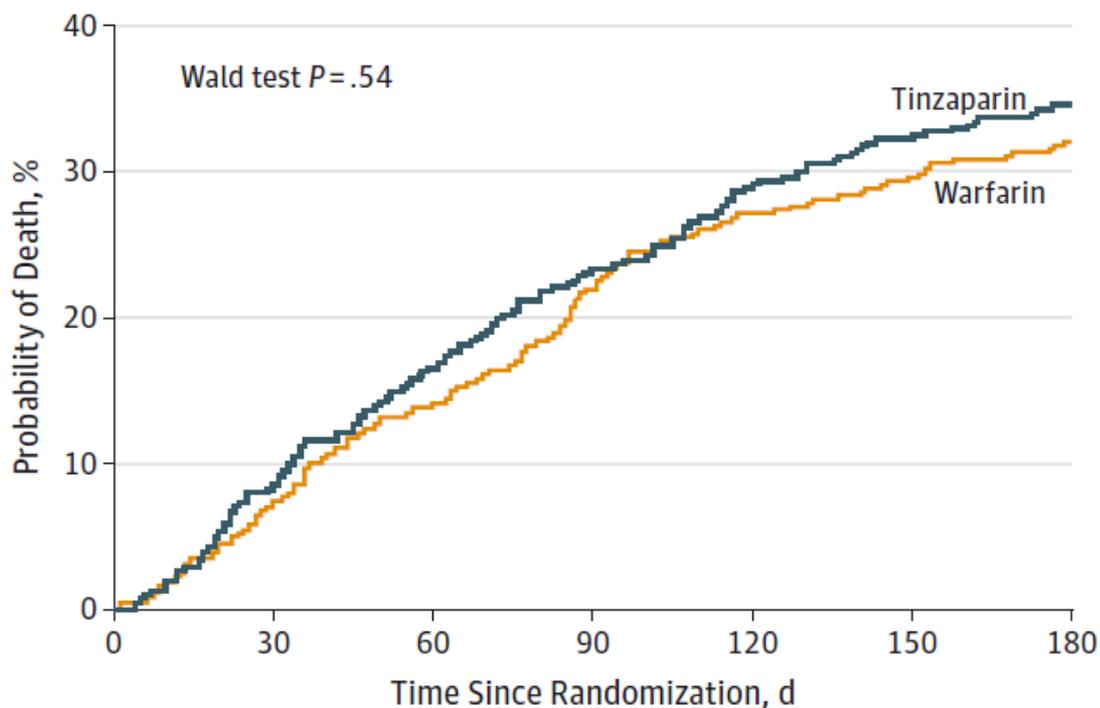
No. at risk				
Tinzaparin	449	330	257	163
Warfarin	451	308	230	142

- Významná redukcia malého krvácania : tinzaparin 11% vs warfarin 15%;  $p=0.004$

**V liečbe VTE u pacientov s onkologickým ochorením je tinzaparin hranične účinnejší v porovnaní s warfarinom a bezpečnejší v zmysle redukcie malého krvácania**



# Celková mortalita u pacientov s VTE a onkologickým ochorením – CATCH štúdia



No. at risk					
Tinzaparin	449		364	303	268
Warfarin	451		371	305	273



# Liečba LMWH u pac. s onkologickým ochorením > 6 mesiacov – **DALTECAN** study

- ▣ Dalteparin 12 mesiacov – onkologickí pacienti s VTE (n=334)

- ▣ Prospektívna multicentrická štúdia

- ▣ **Veľké krvácanie 10% (34/334)**

- ▣ 1.mesiac 3.6%
- ▣ 2.-6.mesiac 1.1%
- ▣ **7.-12.mesiac 0.7%**



**Bez nárastu výskytu krvácania pri >6 mesačnej liečbe dalteparinom**

- ▣ **Rekurencia VTE 11% (37/334)**

- ▣ 1.mesiac 5.7%
- ▣ 2.-6.mesiac 3.4%
- ▣ 7.-12.mesiac 4.1%

- ▣ Mortalita počas sledovania 116 pacientov (4x VTE, 2x krvácanie)



# NOAK v liečbe VTE u pacientov s onkologickým ochorením

Agent	Trial	Cancer Patients Randomized, %	Recurrent VTE (vs VKA), %	Major Bleeding and CRNM (vs VKA), %
Rivaroxaban	EINSTEIN-DVT	6	3.4 (5.6)	14.4 (15.9)
	EINSTEIN-PE	4.6	1.8 (2.8)	12.3 (9.3)
Dabigatran	RECOVER	4.8	3.1 (5.3)	NA
	RE-MEDY	2.1	3.3 (1.7)	NA
Edoxaban	Hokusai-VTE	2.5	3.7 (7.1)	18.3 (25.3)

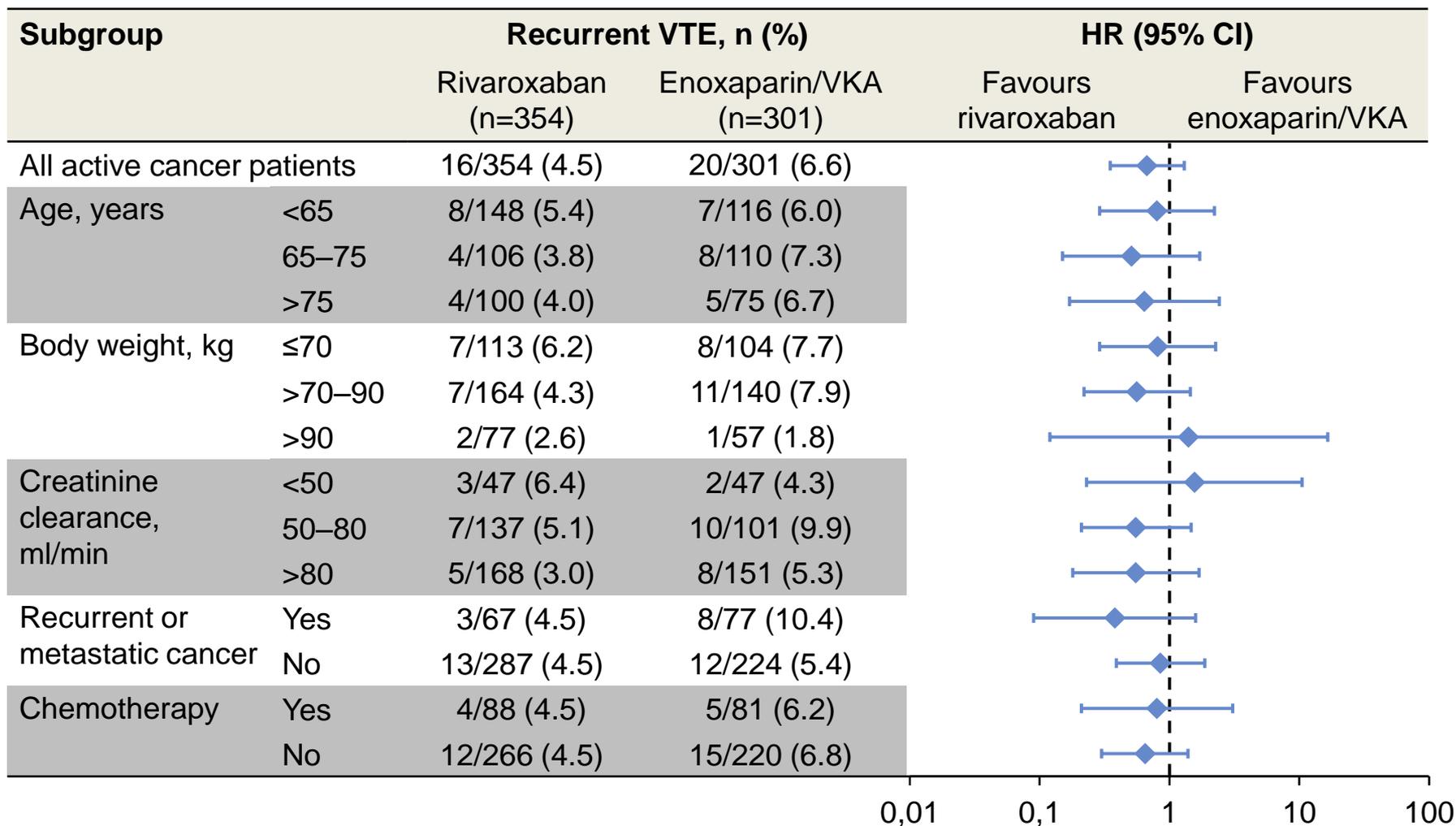


# EINSTEIN DVT and PE Pooled Analysis: pacienti s onkologickým ochorením

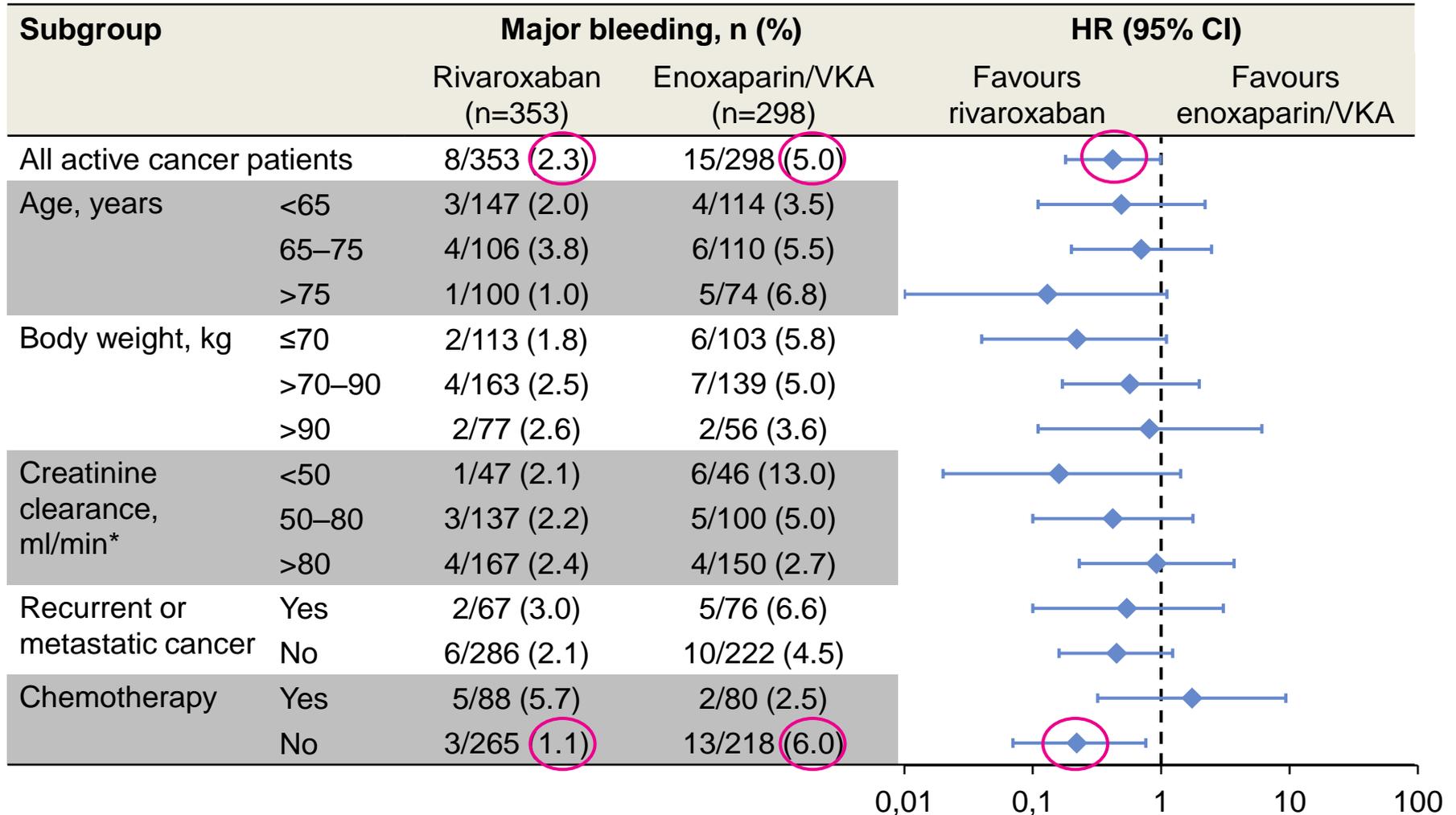
	Active cancer*		
	Rivaroxaban	Enoxaparin/VKA	HR (95% CI)
Recurrent VTE, n (%)	16/354 (4.5)	20/301 (6.6)	0.67 (0.35–1.30)
Major bleeding, n (%)	8/353 (2.3)	15/298 (5.0)	0.42 (0.18–0.99)
Mortality, n (%)	58/354 (16.4)	53/301 (17.6)	0.93 (0.64–1.35)

\*At baseline or diagnosed during the study

# Rivaroxaban v prevencii rekurencie VTE u pacientov s aktívnym onkologickým ochorením

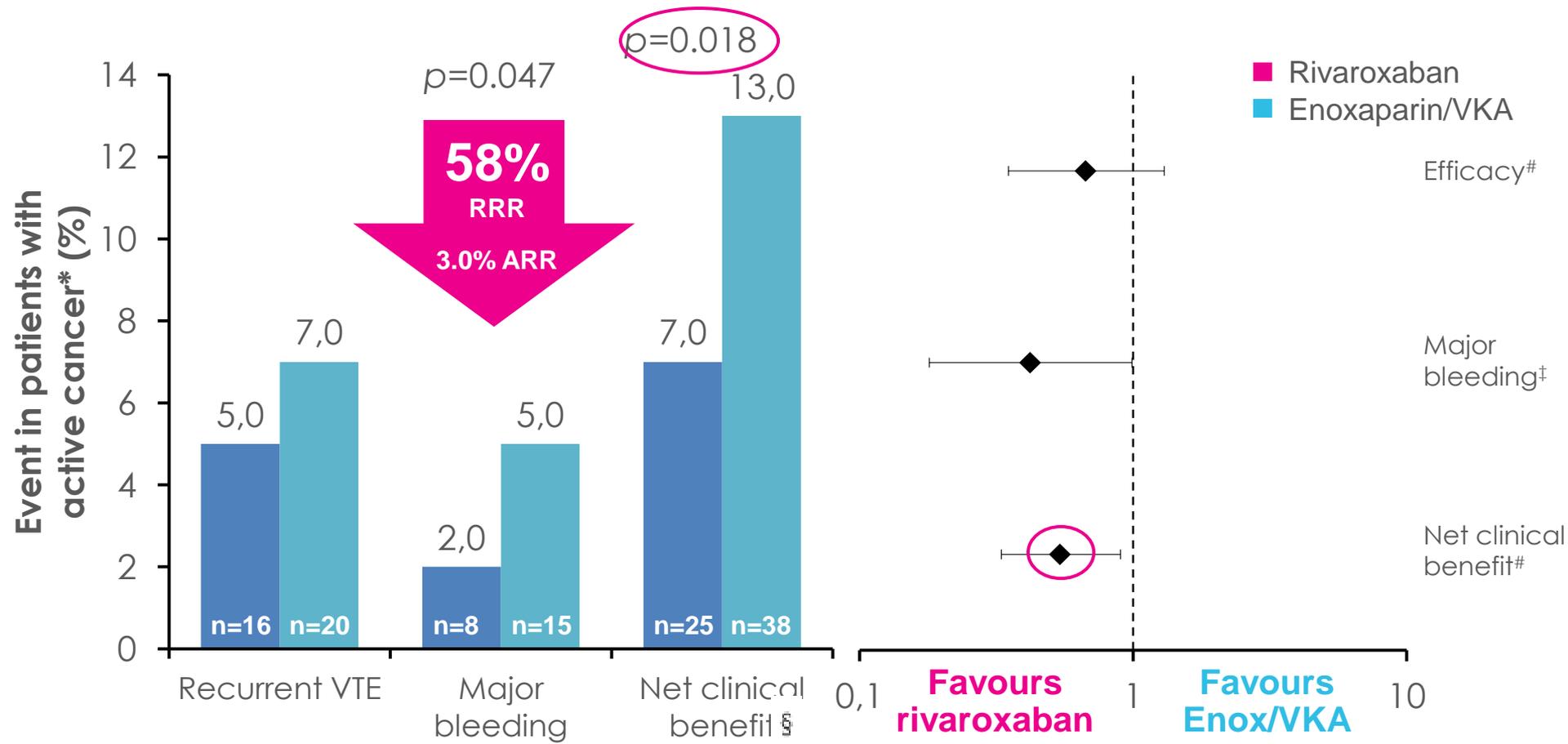


# Rivaroxaban a veľké krvácanie u pacientov s aktívnym onkologickým ochorením



# Liečba VTE pacientov s aktívnym onkologickým ochorením

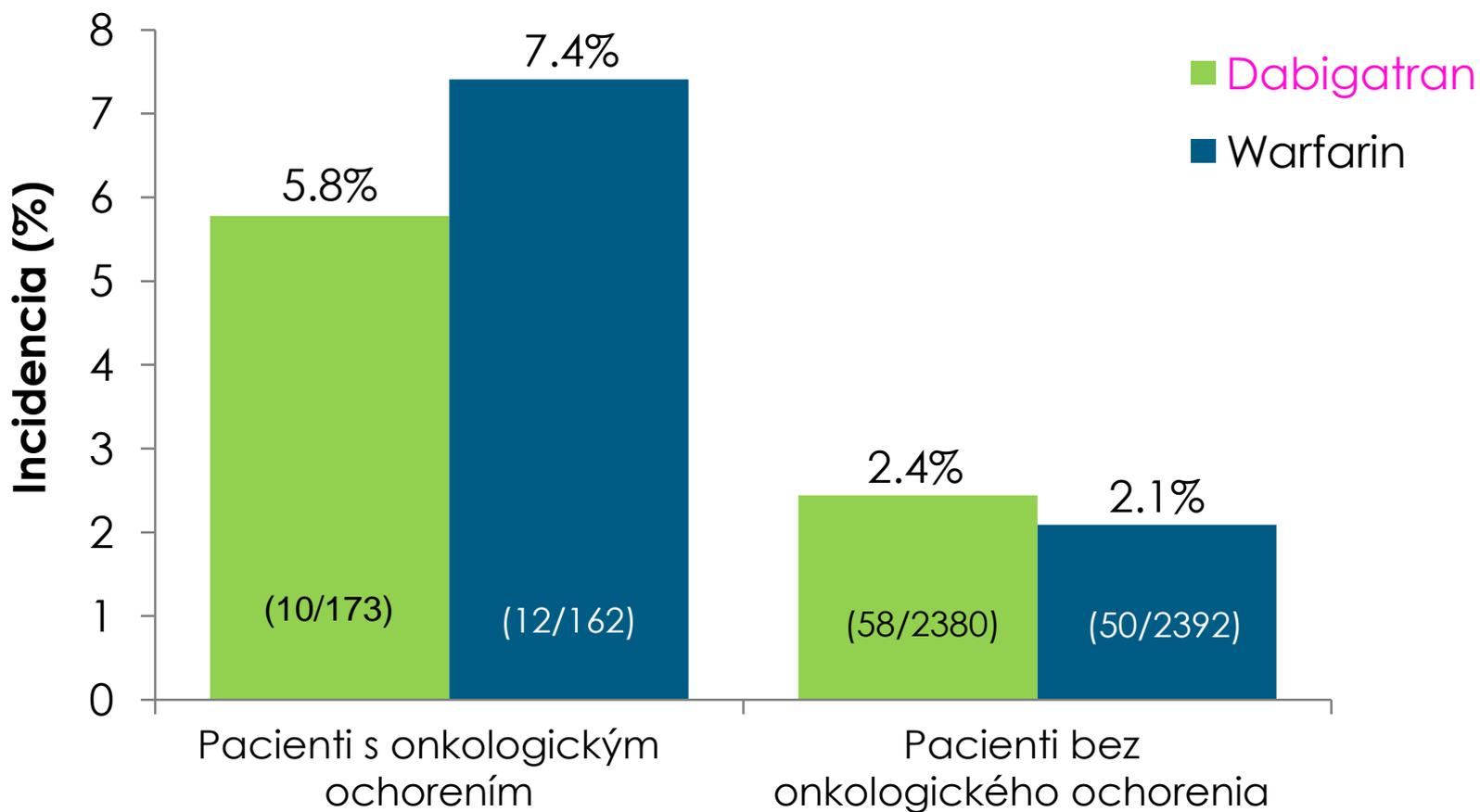
## – celkový klinický benefit



ITT population: N=8281; patients with active cancer, n=655;  
 safety population: N=8246; patients with active cancer, n=651;  
 § composite of recurrent VTE and major bleeding

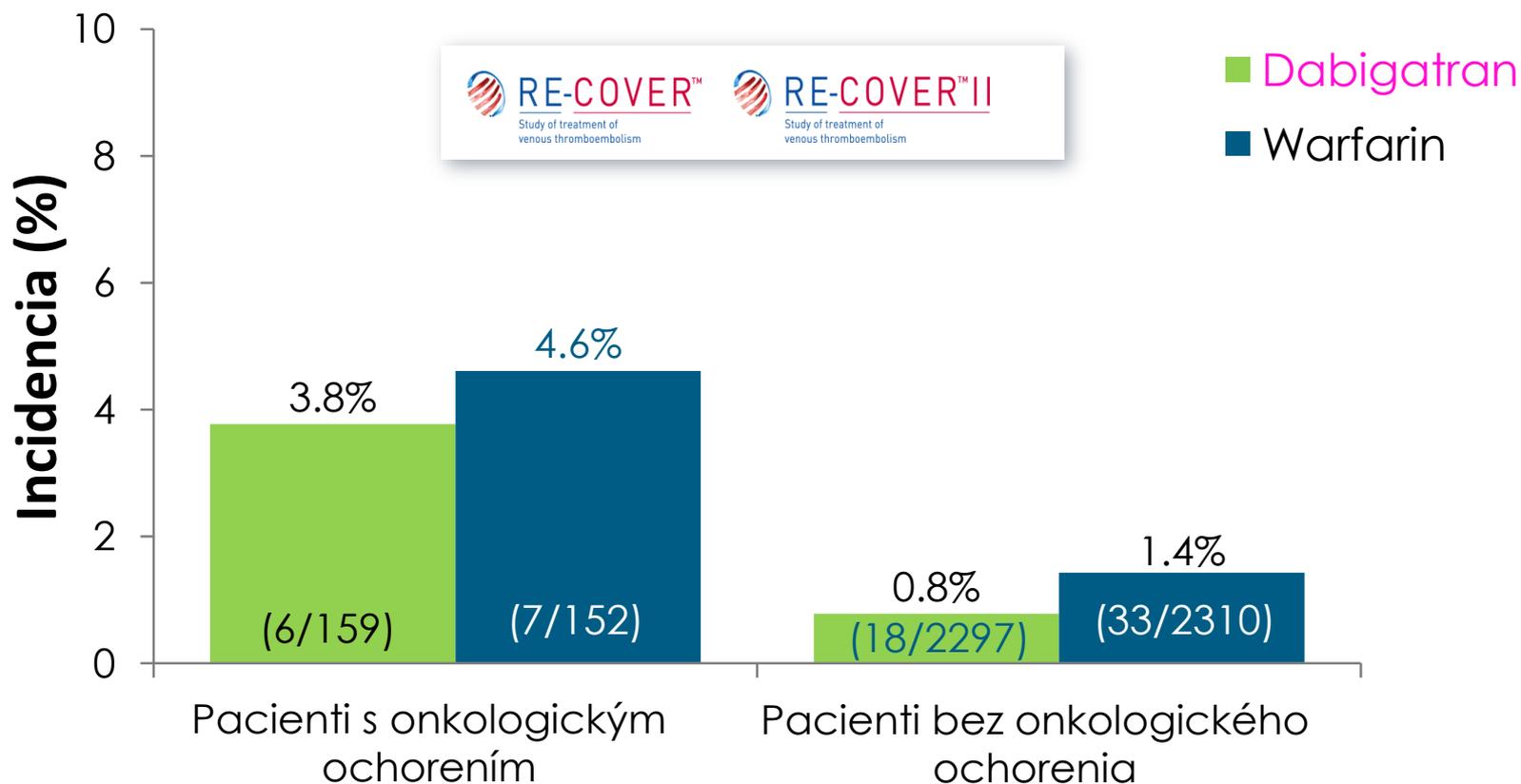


# Dabigatran v liečbe VTE u pacientov s onkol.ochorením – porovnateľná účinnosť s warfarínom (rekurencia VTE/VTE mortalita)





# Dabigatran v liečbe VTE u onkologických pacientov – porovnateľná bezpečnosť s warfarínom (veľké krvácanie)

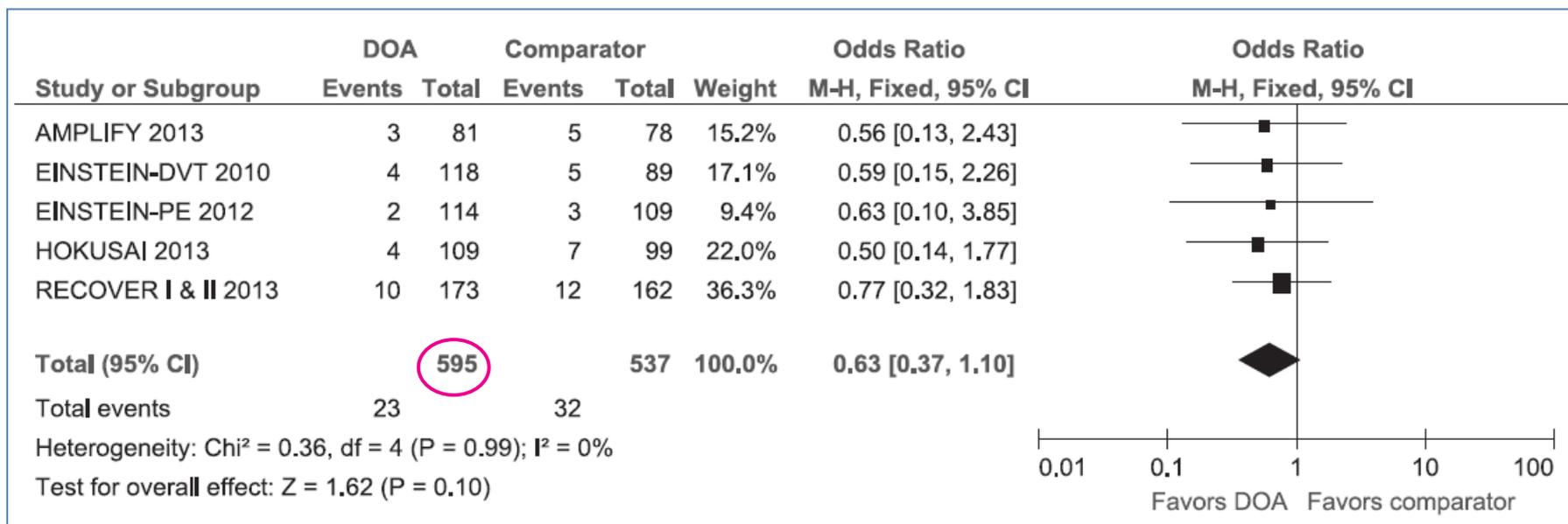


Od začiatku dvojito maskovanej fázy (dabigatran alebo warfarín samotný) po ukončenie 6-mesačného liečebného obdobia

Schulman S et al. ASH 2013

# NOAK v liečbe VTE u pacientov s onkologickým ochorením

## meta-analýza randomizovaných štúdií



**VTE rekurencia:** NOAK 23/595 (3.8%); konvenčná liečba 32/537 (5.9%)

(štúdie: 2x dabigatran, 2 x rivaroxaban, 1 x edoxaban, 1 x apixaban)

**NOAK sú rovnako efektívne a bezpečné v liečbe VTE u onkologických pacientov ako liečba heparin+VKA**



# NOAK v liečbe VTE u pacientov s onkologickým ochorením

## ▣ Pro:

- fixná dávka
- bez potreby monitoringu
- krátky polčas
- p.o. podávanie

## ▣ Kontra:

- NOAK boli porovnané s warfarinom, nie s LMWH
- Liekové interakcie s chemoterapeutikami
- Problém s absorbciou NOAK pri vomite

# Prevenция VTE u pacienta s onkologickým onemocněním



- U pacientů lečených chemoterapií se rutinní provádění profylaxe nedoporučuje.
- U hospitalizovaných **farmakologicky lečených pacientů s karcinomy a sníženou mobilitou** doporučujeme profylaxi s LMWH, UFH nebo fondaparinuxem.
- Farmakologickou profylaxi TEN lze indikovat u pacientů **s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem pankreatu** lečených chemoterapií a s nízkým rizikem krvácení.
- Farmakologickou profylaxi TEN lze indikovat u pacientů **s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem plic**, lečených chemoterapií a s nízkým rizikem krvácení.
- U pacientů s **myelomem léčených v kombinaci se steroidy a/nebo chemoterapií** (doxorubicin), se profylaxe TEN doporučuje



# Liečba VTE u pacientov s onkologickým ochorením

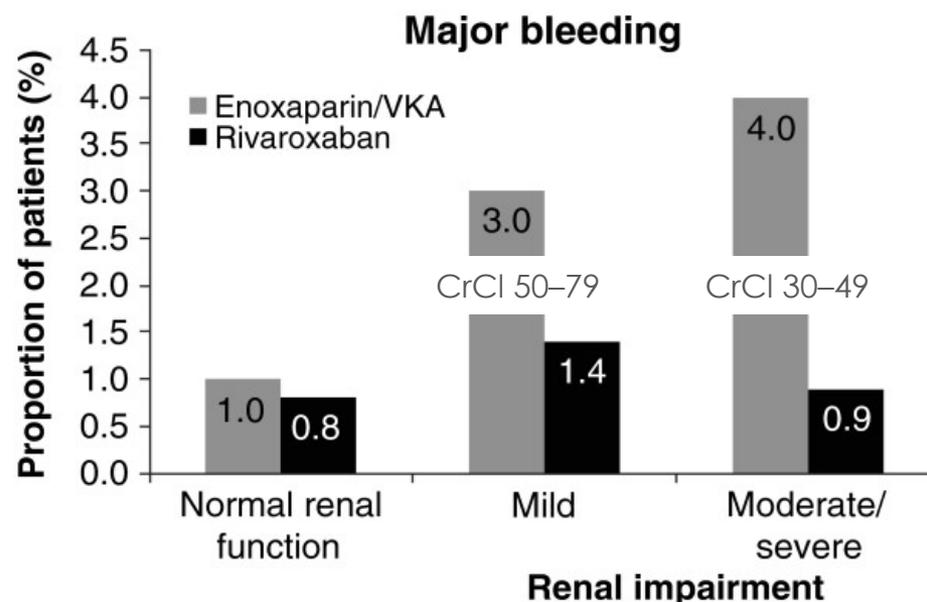
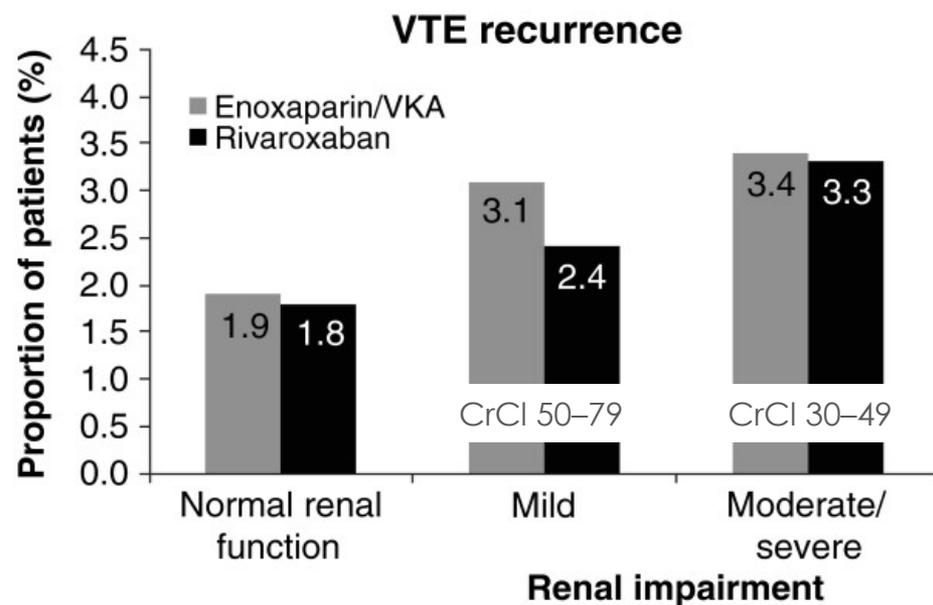
- ▣ **LMWH sú liečbou voľby u pacientov s onkologickým ochorením a akútnym VTE**
- ▣ Preferencia LMWH u pacientov s aktívnym onkologickým procesom resp. užívajúcich chemoterapiu
- ▣ Možnosť uprednostnenia výhod NOAK pred warfarinom u pacientov s anamnézou onkologického ochorenia, nie v aktívnej fáze



# Agenda

- ▣ Onkologickí pacienti
- ▣ **Renálna insuficiencia**
- ▣ Gravidita
- ▣ Iné situácie

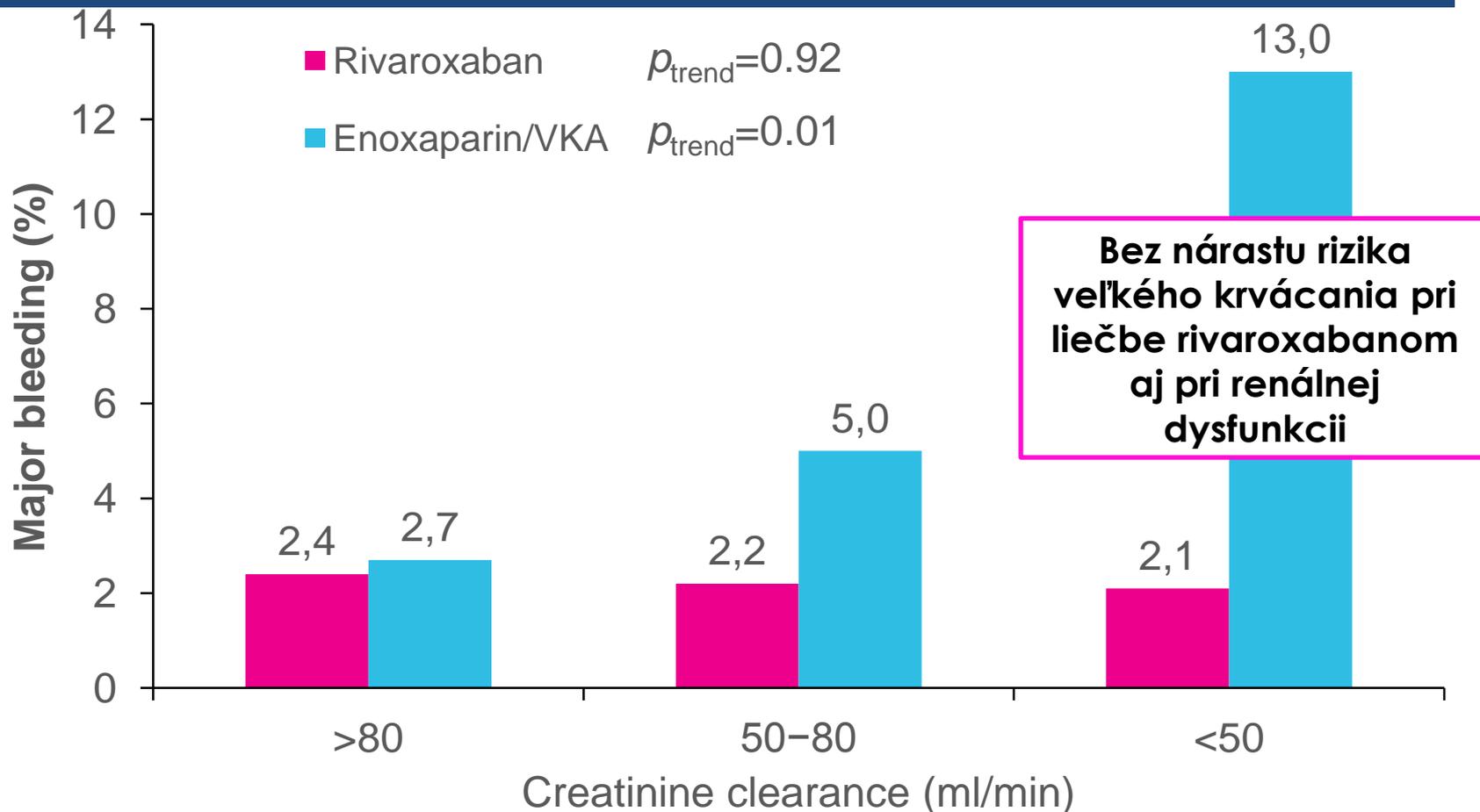
# Liečba VTE u pacientov s renálnym postihnutím – redukcia veľkého krvácania s rivaroxabanom



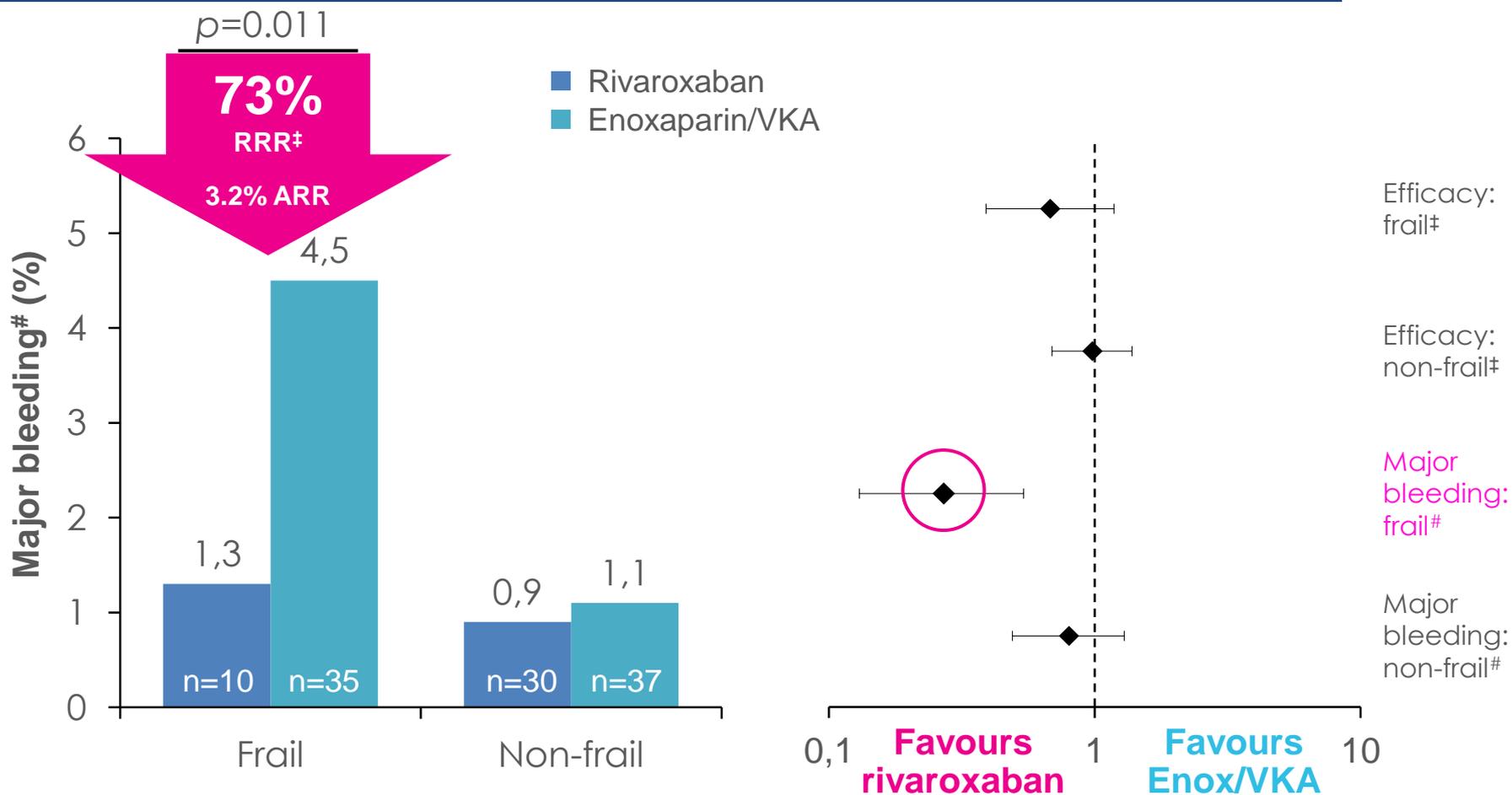
**Pacienti so sympt. VTE a renálnym postihnutím majú zvýšené riziko veľkého krvácania pri liečbe enoxaparin/VKA, ale nie pri liečbe rivaroxabanom**



# Veľké krvácanie u pacientov s renálnou dysfunkciou a aktívnym onkologickým ochorením



# Efektívna liečba tzv. **fragilných\*** VTE pacientov rivaroxabanom – redukcia veľkého krvácania



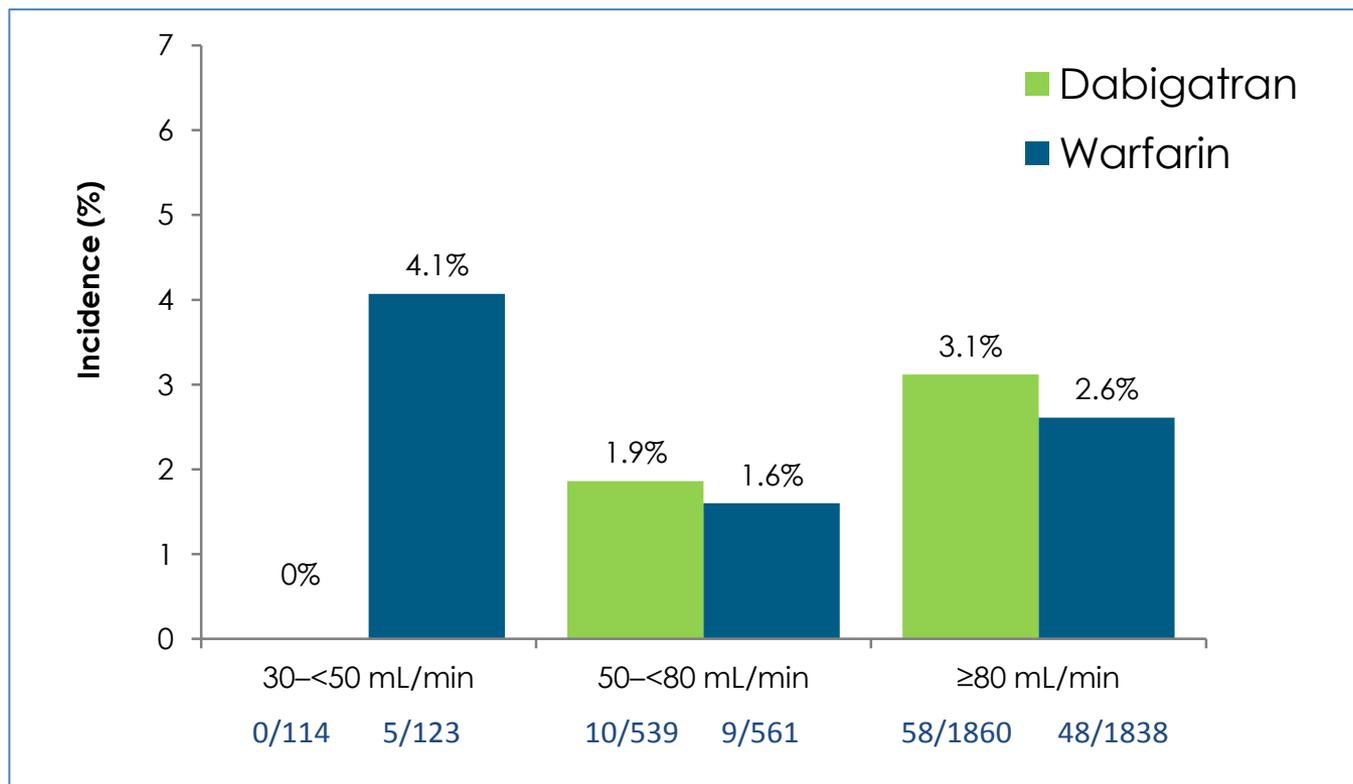
**One or more of: >75 years old, CrCl <50 ml/min, low body weight (≤50 kg);**

#safety population (N=8246); frail patients (n=1567); ‡ITT population (N=8281); frail patients (n=1573)



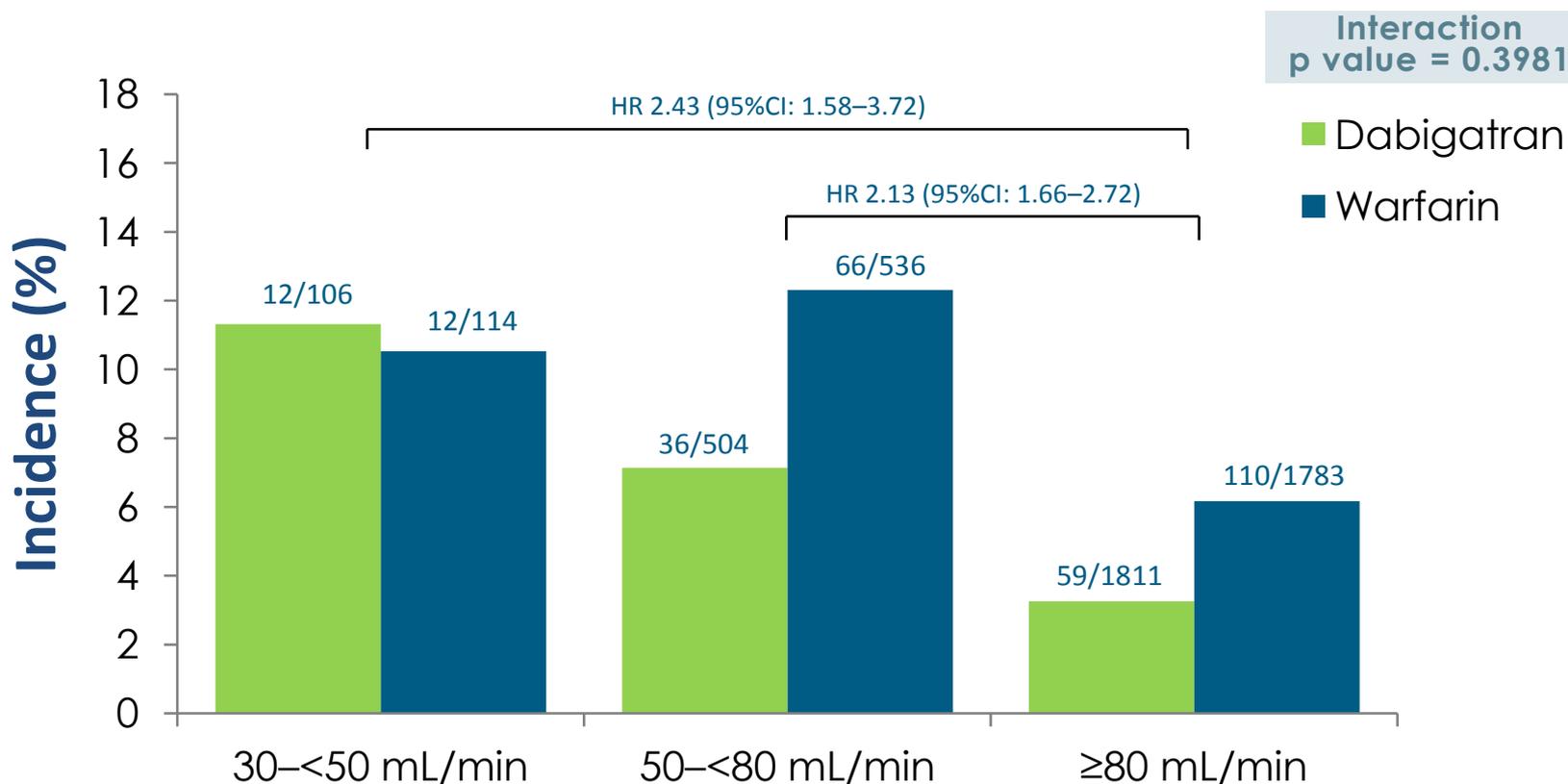
# Liečba dabigatranom – bez významnejšej interakcie s obličkovými funkciami

## REKURENCIA VTE/VTE-MORTALITY





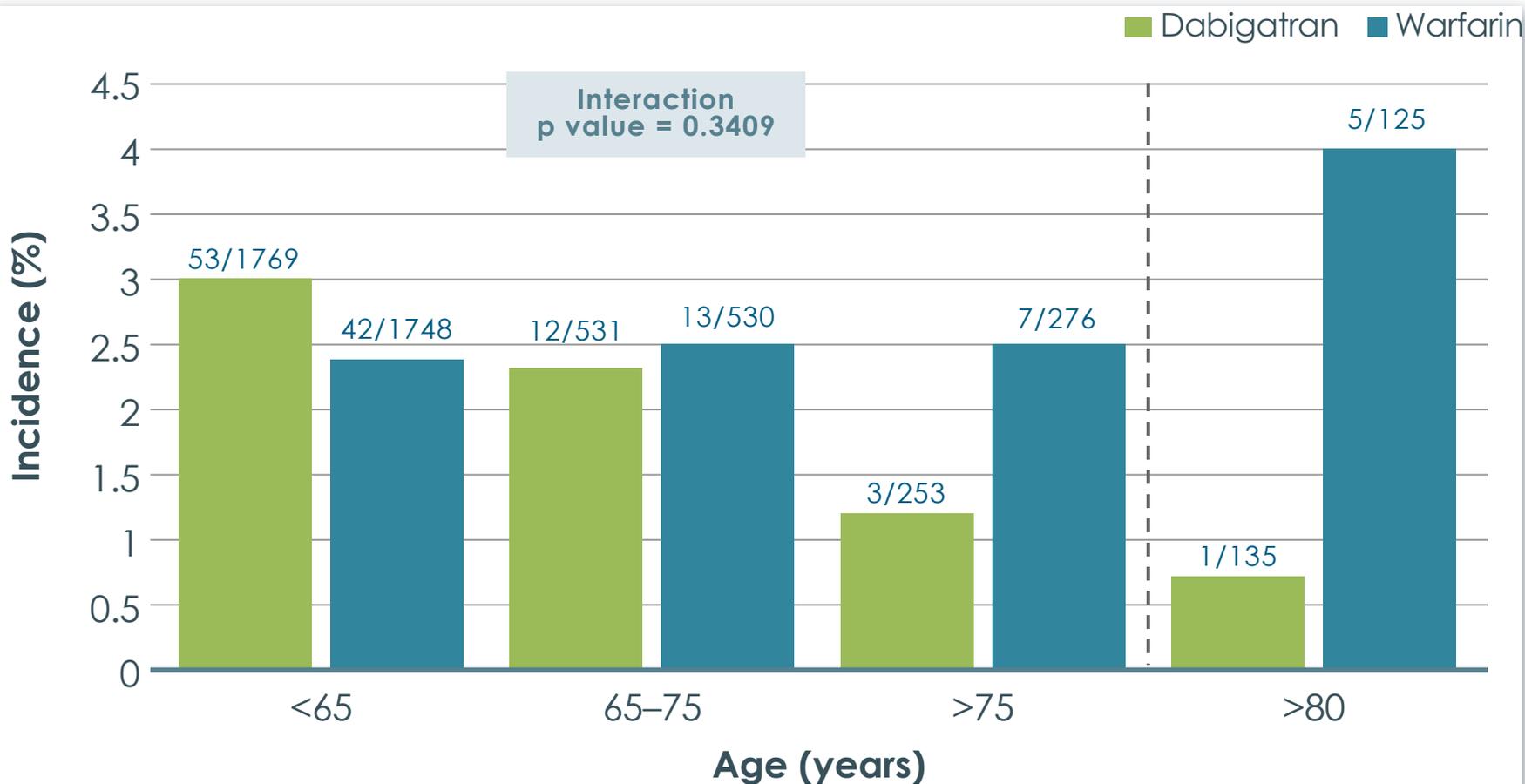
# Liečba dabigatranom – bez významnejšej interakcie s obličkovými funkciami: VEĽKÉ ALEBO KLINICKY RELEVANTNÉ KRVÁCANIE





# Veková analýza - dabigatran:

## REKURENCIA VTE/VTE-MORTALITY



From randomization to end of prespecified post-treatment follow-up (6 months + 30 days)

Schulman S et al. Presented at ASH 2013.



# Liečba VTE u pacientov s renálnou dysfunkciou

- ◆ **Preferencia NOAK pred warfarinom v liečbe VTE u pacientov s miernou a stredne závažnou renálnou dysfunkciou**
  - ◆ mierne poškodenie (CrCl 50-80 ml/min): bez redukcie dávky
  - ◆ stredne ťažké poškodenie (CrCl 30-49 ml/min): redukovať dávku
    - ◆ rivaroxaban 1 x denne 15 mg
    - ◆ dabigatran 2 x denne 110 mg
  - ◆ ťažké poškodenie (CrCl 15-29 ml/min): redukovať dávku, resp. NOAK nevhodné
  - ◆ obličkové zlyhanie (CrCl < 15 ml/min): liečba NOAK sa neodporúča
- ◆ **Preferencia NOAK pred warfarinom v liečbe VTE u fragilných pacientov: vek >75 rokov a/alebo CrCl < 50 ml/min a/alebo hmotnosť ≤ 50 kg**



# Agenda

- ▣ Onkologickí pacienti
- ▣ Renálna insuficiencia
- ▣ **Gravidita**
- ▣ Iné situácie

# VTE v gravidite



- 10% úmrtí matiek
- 33% HVT a 50% PE spojených s graviditou sa vyskytne až po pôrode
- Nárast krvného objemu gravidnej ženy o 40-50% a jeho distribúcia nárast

**Radiačné riziko plodu nemožno ignorovať, avšak je nízke.**

**Riziko úmrtia plodu je významne vyššie, ak má matka neliečenú PE**

- Potreba ukončiť graviditu ak expozícia zariadeniu > 100.000 microGy
- Expozícia plodu 100 microGy znamená 1/300.000 nárast rizika mortality pre Ca do 15 roku života
- Fajčiar fajčiaci ½ balíčka cigariet denne = 1/200 relatívne riziko mortality

# VTE v gravidite



## **t-PA:**

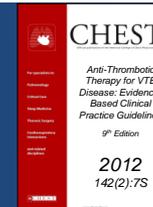
- ▣ veľká molekula neprechádzajúca placentou
- ▣ bez zvýšeného rizika pre plod alebo teratogenity
- ▣ bez zvýšeného rizika krvácania pre matku s výnimkou času pôrodu

## **LMWH:**

- ▣ bez teratogenity
- ▣ neprechádza placentou
- ▣ **dávka 1mg/kg á 12 hod**
- ▣ **faktor anti-Xa 0.7-1.0** (testované 3-4 hodiny po podaní)



# Liečba VTE počas gravidity



- ▣ **U gravidných žien s akútnou VTE** sa odporúča liečba **LMWH** pred UFH (1B) ako aj pred VKA (1A)
- ▣ **U gravidných žien s akútnou VTE** sa odporúča pokračovanie v antikoagulačnej liečbe minimálne **6 týždňov po pôrode** (pri minimálnej celkovej dĺžke antikoagulácie 3 mesiace) (2C)
- ▣ **U gravidných žien s anamnézou VTE** sa odporúča **popôrodná profylaxia počas 6 týždňov** profylaktickými alebo strednými dávkami LMWH alebo warfarinom s INR 2-3 (2B)
- ▣ **Pre dojčiace ženy** sa odporúča pokračovanie v liečbe warfarinom (1A), alebo LMWH (1B)



# Prevenция VTE počas gravidity



Klinická situácia	Spôsob prevencie
<b>Anamnéza VTE s nízkym rizikom recidívy</b> (1 epizóda VTE spojená s prechodnými RF, inými ako predchádzajúca gravidita alebo používanie estrogénov)	<b>Klinické sledovanie</b> má prednosť pred profylaktickou liečbou
<b>Anamnéza VTE so stredným až vysokým rizikom VTE</b> (1 spontánna VTE, alebo predchádzajúca VTE vyprovokovaná užívaním estrogénov, alebo graviditou, alebo recidivujúca spontánna VTE)	<b>Predpôrodná profylaktická liečba</b> , alebo liečba strednými dávkami LMWH
<b>Všetky gravidne ženy s anamnézou VTE</b>	<b>Popôrodná profylaxia počas 6 týždňov</b> s profylaktickou alebo strednou dávkou LMWH alebo VKA s INR 2-3
<b>Gravidne ženy dlhodobo užívajúce kumaríny</b>	<b>Počas gravidity LMWH v terapeutickej dávke</b> alebo 75% terapeutickej dávky počas gravidity a po pôrode dlhodobá antikoagulačná liečba



# Prevenencia VTE u žien s asympt. trombofilným stavom



Trombofilný stav	Rodinná anamnéza VTE	Odporúčaná prevencia
<b>Homozygotná mutácia pre faktor V Leiden alebo homozygotná mutácia protrombínu 20210A, Vrodený deficit antitrombínu, proteínu C alebo S, antifosfolipidové protilátky (alebo ich kombinácia)</b>	<b>Pozit.</b>	<b>Predpôrodná profylaxia</b> s profylaktickou alebo strednou dávkou LMWH a <b>popôrodná profylaxia</b> počas 6 týždňov s profylaktickou alebo strednou dávkou LMWH alebo VKA s cieľovým INR 2-3 (s výnimkou žien, ktoré majú deficit proteínu C alebo S)
	Negat.	<b>Predpôrodné klinické sledovanie a popôrodná profylaxia</b> počas 6 týždňov s profylaktickou alebo strednou dávkou LMWH alebo VKA s cieľovým INR 2-3 (s výnimkou žien, ktoré majú deficit proteínu C alebo S)



# Liečba pľúcnej embólie v gravidite

- ▣ Liečba PE počas gravidity je založená na **antikoagulácii heparinom**, keďže heparin neprechádza placentárnou bariérou a neprestupuje do materského mlieka vo významnejších množstvách
  - ▣ Narastajúce skúsenosti poukazujú na bezpečnosť **LMWH** v gravidity; dávka LMWH má byť upravená podľa hmotnosti
  - ▣ Úprava dávky podľa **hodnoty anti-Xa** môže byť **zvážená** u žien s extrémami v telesnej hmotnosti alebo s renálnym ochorením, ale **rutinný monitoring nie je vo všeobecnosti opodstatnený**
  - ▣ **Nefrakcionovaný heparín** nie je v gravidite kontraindikovaný, hoci si vyžaduje monitoring aPTT



# Liečba pľúcnej embólie v gravidite

- ▣ **Fondaparín** sa v gravidite nemá používať pre nedostatok údajov
- ▣ **warfarin** prechádza placentárnou bariérou a je spojený so zvýšeným rizikom výskytu embryopatie počas 1.trimestra. Podávanie warfarinu počas 3-tieho trimestra môže mať za následok fetálne a neonatálne hemorágie ako aj abrupciu placenty. Warfarín môže byť spojený so zvýšeným výskytom anomálií CNS počas celej gravidity.
- ▣ **NOAK** sú počas gravidity kontraindikované

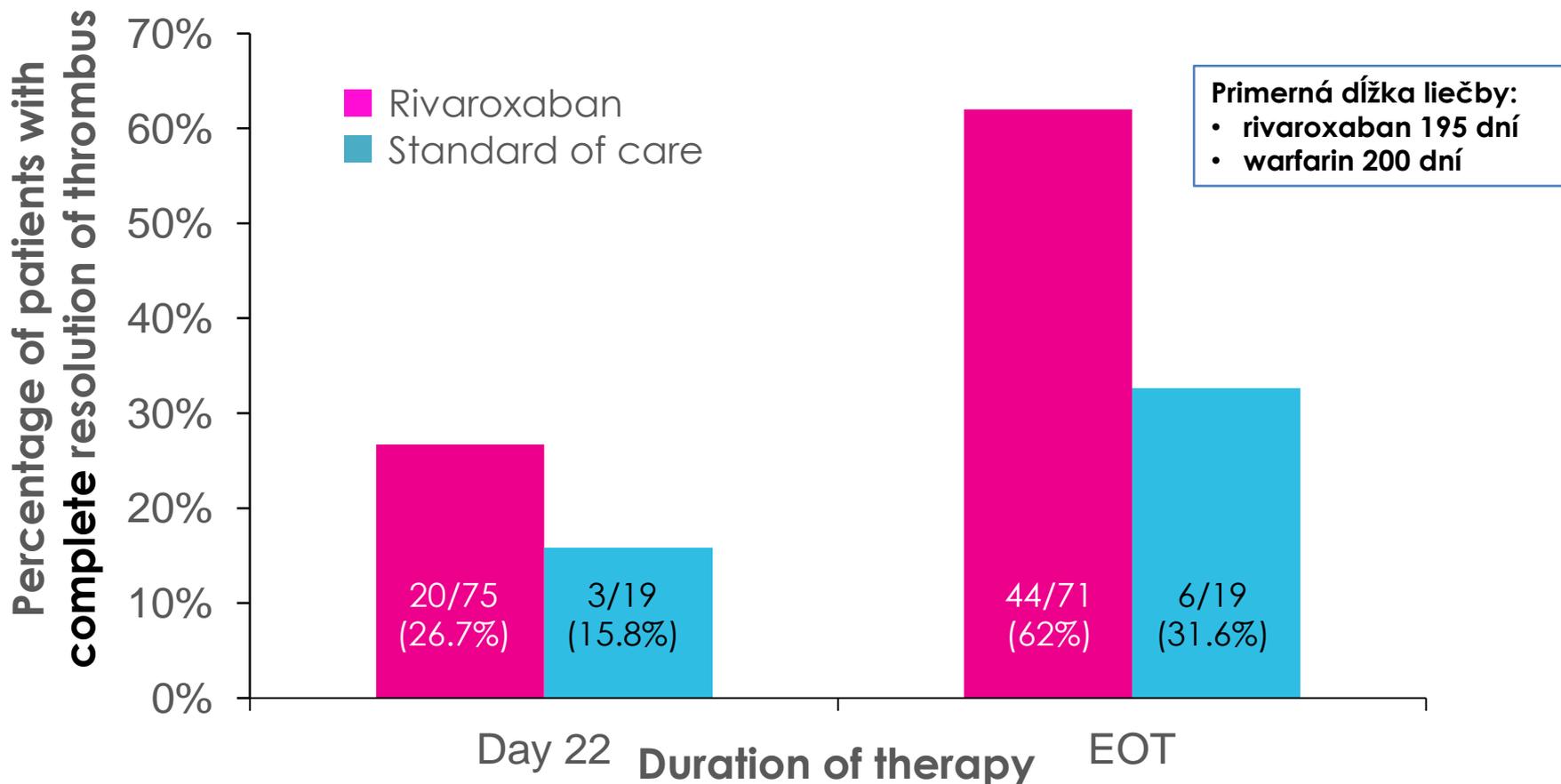


# Agenda

- ▣ Onkologickí pacienti
- ▣ Renálna insuficiencia
- ▣ Gravidita
- ▣ **Iné situácie**



## Kompletná regresia HVT/PE trombózy (USG+CT) J-EINSTEIN DVT and PE program (n=100)



Predefined imaging outcome of J-EINSTEIN population (n=100). Includes DVT and PE imaging

Yamada N et al, Thromb J 2015



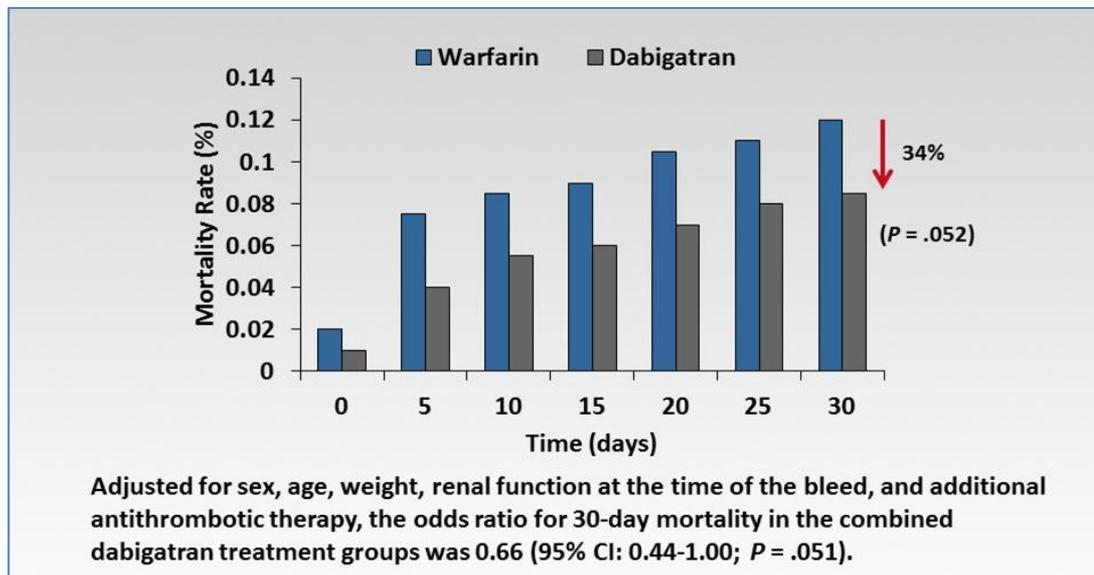
# Antidotá NOAK

- ▣ **Andexanet** – pre anti-Xa látky (Xarelto, Eliquis)
- ▣ **Idarucizumab** pre Pradaxu
- ▣ **Aripazine (PER977)** – globálna reverzná látka pre všetky NOAK



# Veľké krvácanie lepšie zvládnuteľné pri NOAK ako pri warfarine

## Dabigatran vs warfarin – 30-dňová mortalita po veľkom krvácaní (n=1034)



Majeed A, et al. *Circulation*. 2013

90-dňová mortalita pri veľkom krvácaní: **6.3% rivaroxaban vs 15% VKA**

Dresden NOAC registry. Beyer-Westendorf J, et al. *Blood* 2014



## Idarucizumab: špecifické antidotum pre dabigatran

### Restoration of coagulation

- **Potent binding affinity ~350 times higher than binding of dabigatran to thrombin**
- No procoagulant or anticoagulant effects
- Short half life

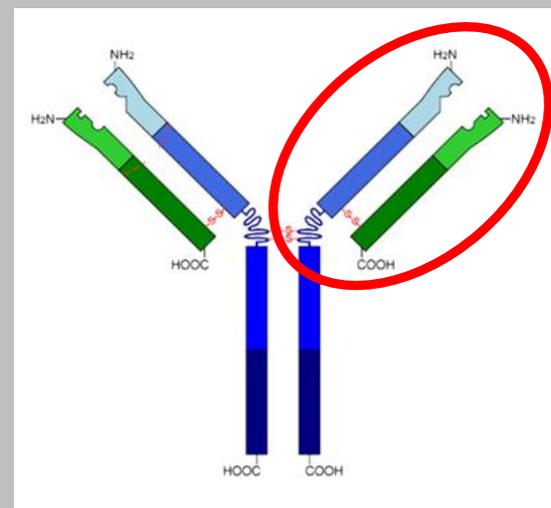
### Easy and rapid administration

- Intravenous administration
- Immediate onset of action

### Low risk of adverse reactions

- No Fc receptor binding
- No endogenous targets

### Fully humanized antibody fragment (Fab)





# Heparínom indukovaná trombocytopénia – HIT

Pacienti s podozrením alebo **potvrdenou HIT** majú byť liečení **priamym inhibítorom trombínu** (Trieda I, LOE B).

- priame inhibítory trombínu: bivalirudin, lepirudin, argatroban (na Slovensku registrovaný lepirudin – Refludan)

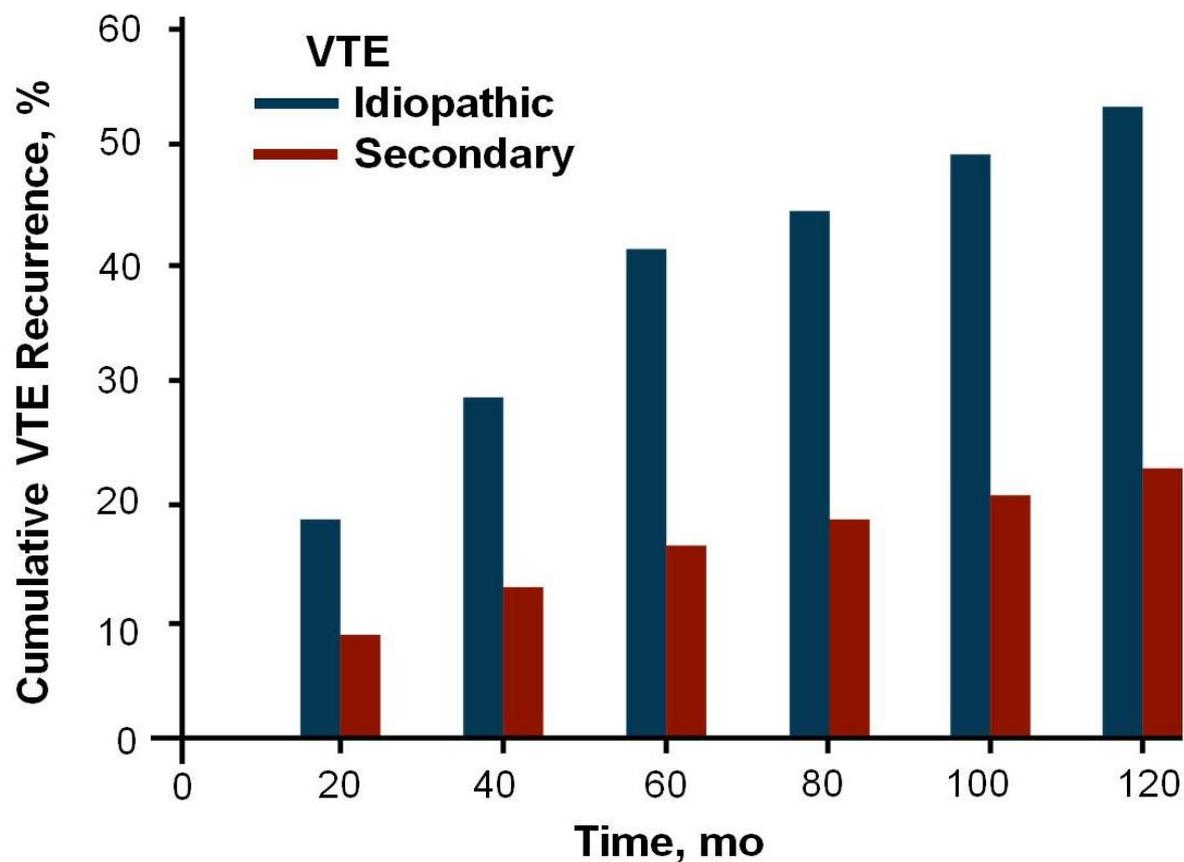
•Jaff MR, *Circulation* 2011

**Fondaparín** – nepriamy inhibítor faktoru Xa, je syntetický polysacharid, chýba mu sacharidová doména dôležitá pre vytvorenie komplexu s doštičkovým faktorom 4 (PF4) = **pravdepodobnosť indukcie HIT extrémne nízka**

- dáta z klin. štúdií s viac ako 7 500 pacientami, nepreukázali prípady HIT
- dávkovanie: s. c. inj. 1-krát denne 5 mg pri hmotnosti pacienta < 50 kg, 7,5 mg pri hmotnosti 50 – 100 kg, 10 mg pri hmotnosti > 100 kg;



# Riziko rekurencie VTE po prerušení antikoagulačnej liečby





## Prevenencia rekurencie VTE po ukončení antikoagulačnej liečby - štúdia SURVET

### SULODEXID v SEKUNDÁRNEJ PREVENCIÍ RECIDÍV HLBOKEJ VENÓZNEJ TROMBÓZY

Multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia

**Cieľ:** Zistiť, či je sulodexid účinnější ako placebo v prevencii recidív venóznej tromboembólie pri podávaní počas 2 rokov po iniciálnej 3 -12 mesačnej antikoagulačnej terapii



## Štúdia SURVET

### Vascular Medicine

OPEN

## Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism

### The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

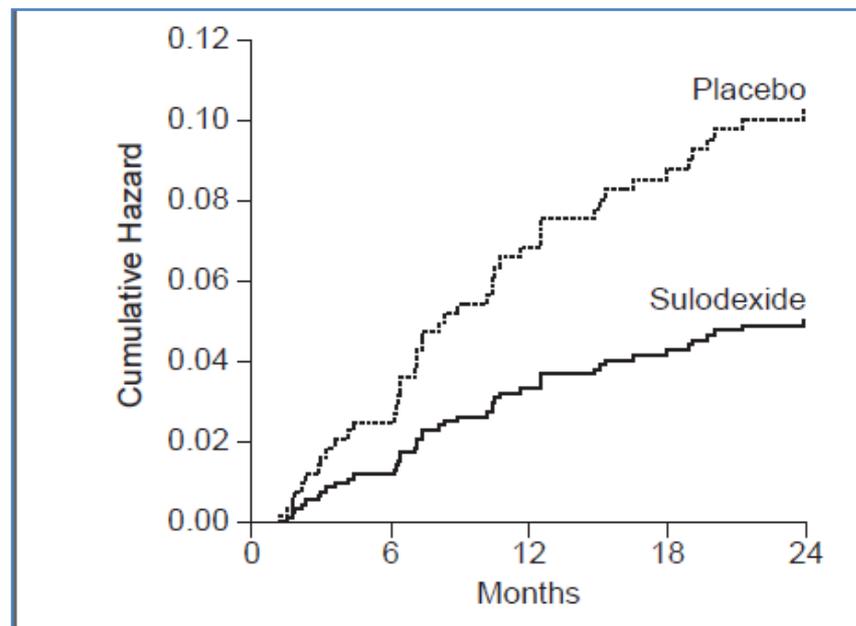
Giuseppe M. Andreozzi, MD; Angelo A. Bignamini, PhD; Giovanni Davì, MD;  
Gualtiero Palareti, MD; Jiří Matuška, MD; Martin Holý, MD;  
Katarzyna Pawlaczyk-Gabriel, MD; Andrej Džupina, MD; German Y. Sokurenko, MD;  
Yury P. Didenko, MD; Laurentia D. Andrei, MD; Gianfranco Lessiani, MD; Adriana Visonà, MD;  
on behalf of the SURVET Study Investigators\*



# Sulodexid = redukcia rizika rekurencie VTE

## VTE recurred

- ▣ in 15 of the 307 patients who received **sulodexide**
- ▣ in 30 of the 308 patients who received **placebo**
- ▣ **HR: 0.49; 95% [CI]: 0.27-0.92; P=0.025**



***Sulodexide podávaný po ukončení antikoagulačnej liečby redukuje riziko rekurencie VTE u pacientov s nevyprovokovanou VTE bez nárastu rizika krvácania***



# Záver

- ▣ **LMWH pilier** v liečbe VTE u onkologických pacientov, počas gravidity, v akútnej fáze PE ako aj extenzívnej HVT
- ▣ **NOAK** ako výhodná alternatíva warfarinu v liečbe HVT aj u pacientov s miernou a stredne závažnou renálnou insuficienciou ako aj u fragilných pacientov
- ▣ Nárast údajov o bezpečnosti **NOAK** u pacientov s VTE a onkologickým ochorením mimo fázy užívania chemoterapie
- ▣ Po ukončení antikoagulačne liečby zvažiť liečbu **sulodexidom** ako prevenciu rekurencie VTE

# VIII. angiologický deň

Národného ústavu srdcových  
a cievnych chorôb, a. s.

27. NOVEMBRA 2015

## Ďakujem za pozornosť



#### TÉMY:

- KRITICKÁ KONČATINOVÁ ISCHÉMIA  
– „UP TO DATE“
- VENÓZNY TROMBOEMBOLIZMUS
- RENÁLNA SYMPATIKOVÁ DENERVÁCIA  
„VAŠI NAŠI PACIENTI“
- – KLINICKÉ KAZUISTIKY

#### ZAHRANIČNÝ HOŠŤ:

MUDr. Václav Procházka, PhD.  
FN Ostrava-Poruba, Česká republika

#### MIESTO KONANIA:

Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s.  
Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava  
Konferenčná sála (-2. poschodie)

#### ORGANIZUJE:

- Pracovná skupina periférnej cirkulácie
- Slovenskej kardiologickej spoločnosti
- Slovenská angiologická spoločnosť
- NÚSCH, a. s.

#### KOORDINÁTOR ODBORNÉHO PROGRAMU:

doc. MUDr. Juraj Maďarič, PhD.

**HODNOTENIE CME: 6 kreditov**

