

Profylaxe tromboembolických komplikací u MM.

Petr Kessler

Odd. hematologie a transfuziologie
Nemocnice Pelhřimov, p.o.

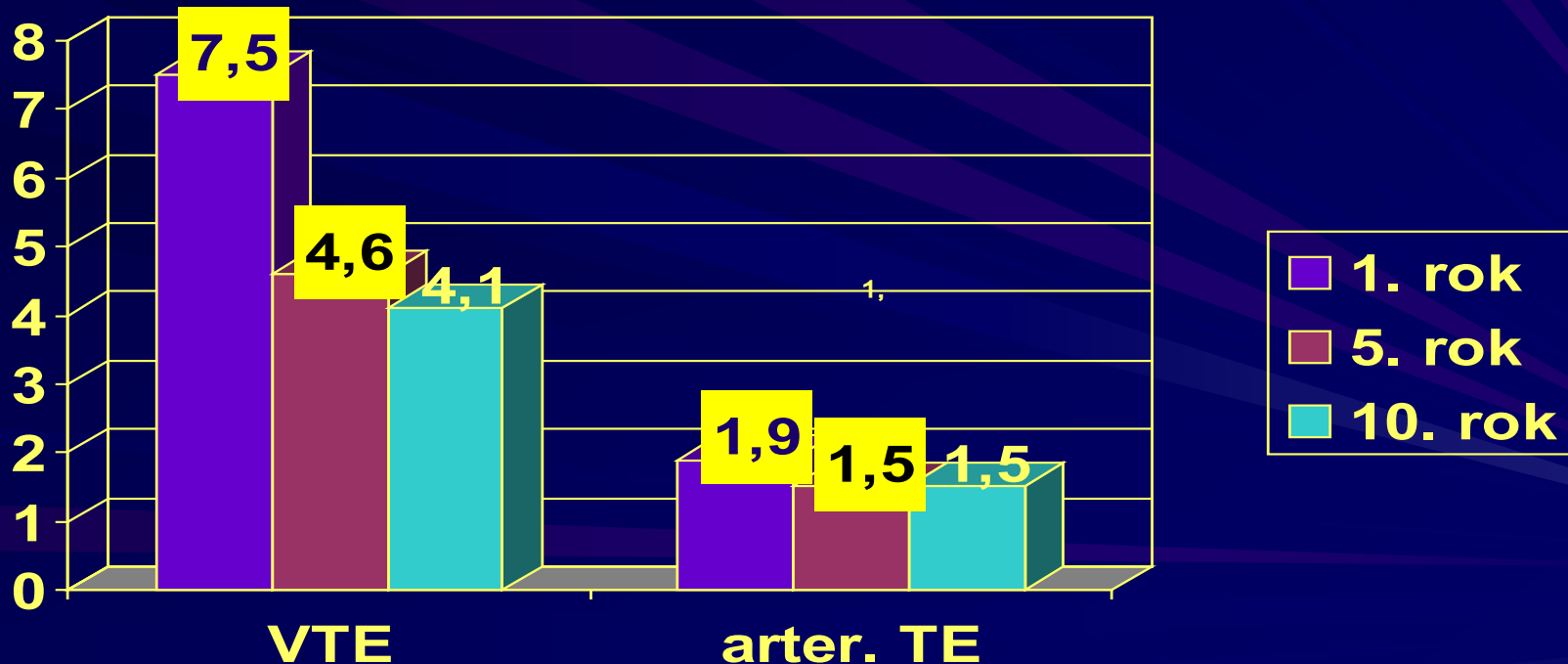
Incidence VTE a tepenné trombózy u pacientů s MM a MGUS

Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Björkholm M, et al.

Blood, 2010

18627 MM, 5326 MGUS

HR Myelom



Incidence VTE a tepenné trombózy u pacientů s MM a MGUS

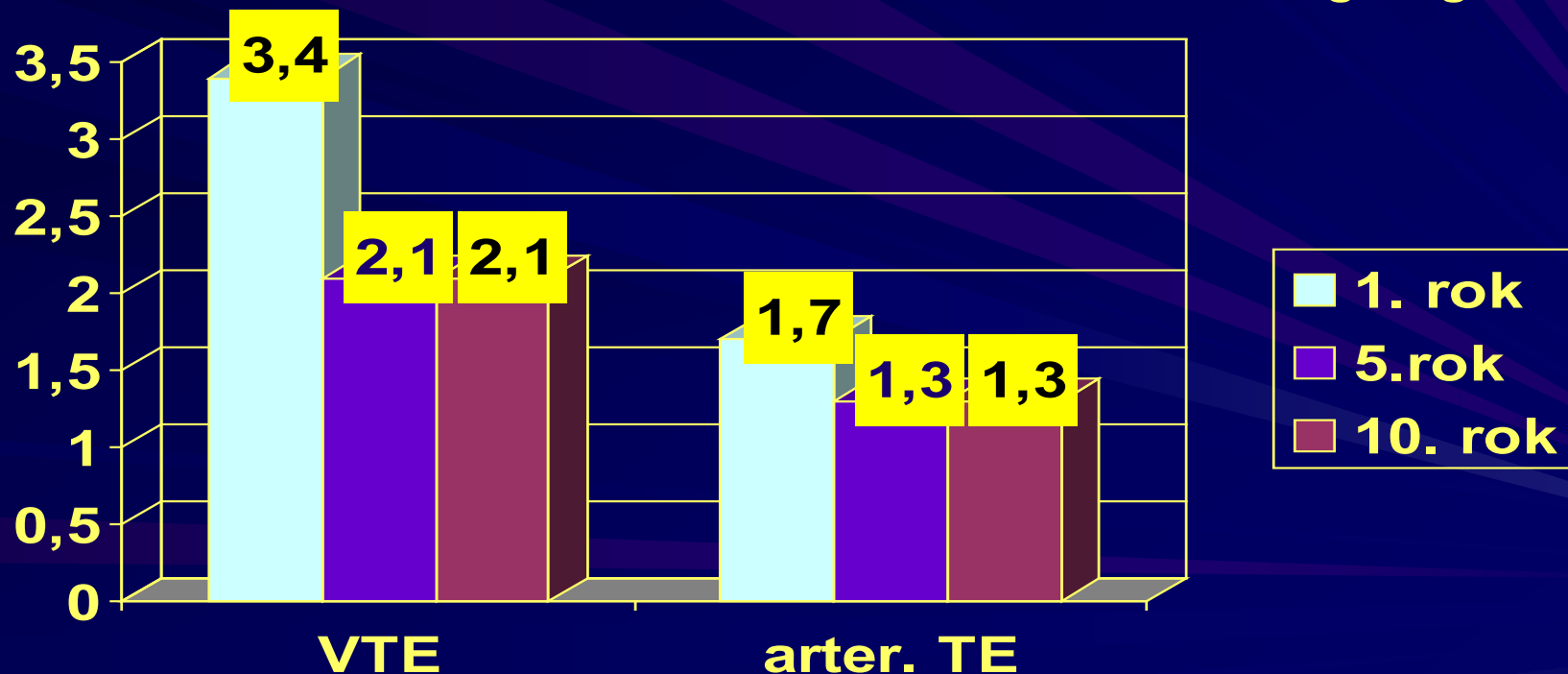
Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Björkholm M, et al.

Blood, 2010

18627 MM, 5326 MGUS

HR - MGUS

Riziko zvýšeno u IgG, IgA



Patogeneza trombózy u pacientů s MM

- Vrozené trombofilní dispozice
- Získané rizikové faktory VTE
 - Asociované s nádorovým onemocněním
 - Asociované s protinádorovou léčbou
 - Nespecifické

Získané rizikové faktory VTE podmíněné léčbou MM

- Thalidomid, lenalidomid
- Pulsní dexametazon
- Anthracykliny
- (Centrální žilní katetr)

Thalidomid a trombóza u MM: nově diagnostikovaní pacienti

Režim	Incidence VTE	Reference
Thal	3% - 4%	Weber, 2002 Rajkumar, 2003
Thal+MP	20%	Palumbo, 2005
Thal 100-400 mg + dexametazon	18%-26%	Cavo, 2002 Rajkumar, 2004
Thal + chemo vč. anthracykl.	26%-34%	Zangari, 2004 Schutt, 2005

Thalidomid a trombóza u MM: relabující a refrakterní pacienti

Režim	Incidence VTE	Reference
Thal 100-800 mg	2% - 3%	Barlogie 2001 Tosi 2002 Kumar 2003
Thal 100-400 mg + dexamethason	2-7%	Dimopoulos 2001 Palumbo 2004
Thal + chemo	4,2%	Moehler 2002
Thal + chemo včetně doxorubicinu	16%	Zangari 2002

Lenalidomid a trombóza u MM:

Režim	Incidence VTE	Reference
Len-Dex	(75%)	(Zonder, 2005)
	12%	Hazarika, 2008
Len-Dex(LMWH)	2,2%	Klein, 2008
Len-Dex (Aspirin)	12%	Menon, 2008
MP-len (Aspirin)	4,8%	Palumbo, 2007
Len-pred (Aspirin)	6%	Menon, 2008

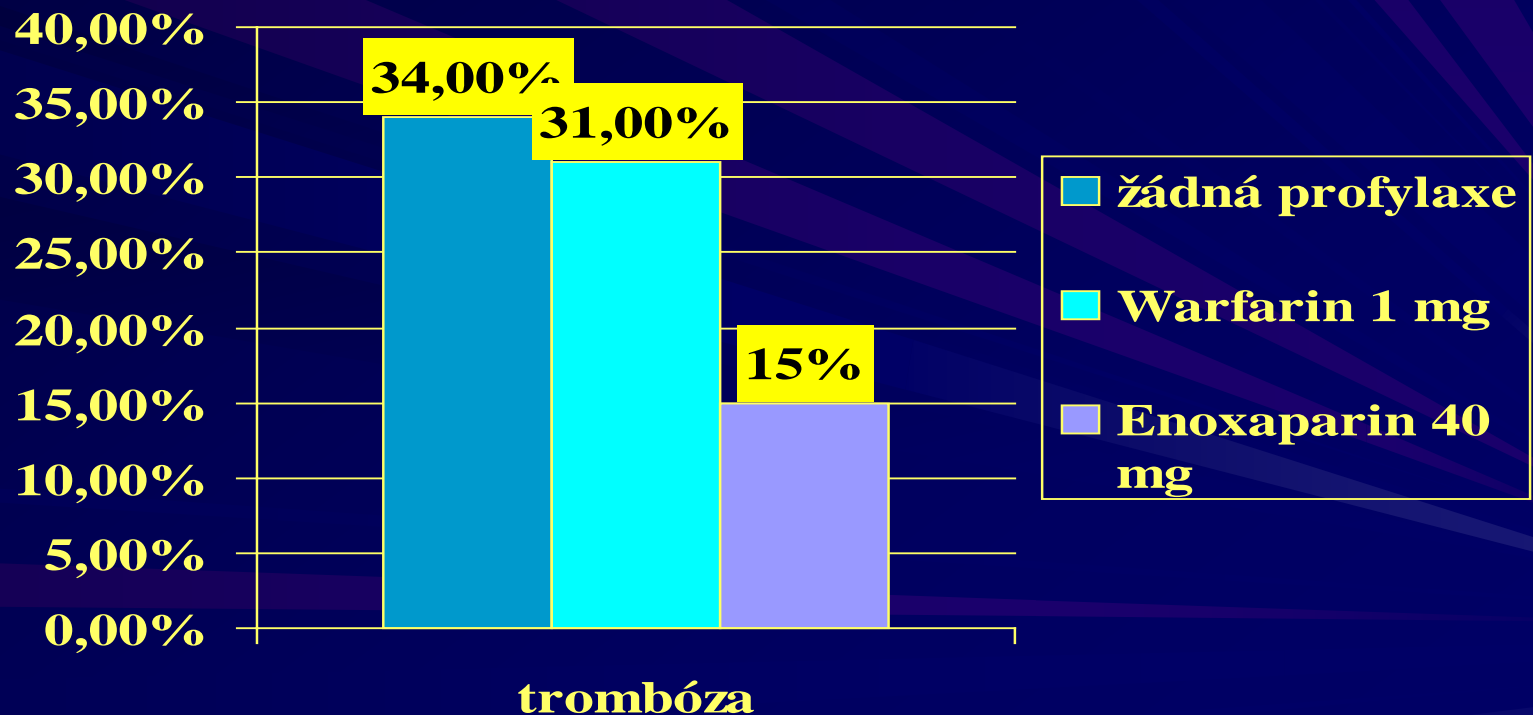
Jaké máme možnosti farmakologické tromboprolaxe?

- LMWH
- Warfarin
- Aspirin

Žádná placebem kontrolovaná randomizovaná studie

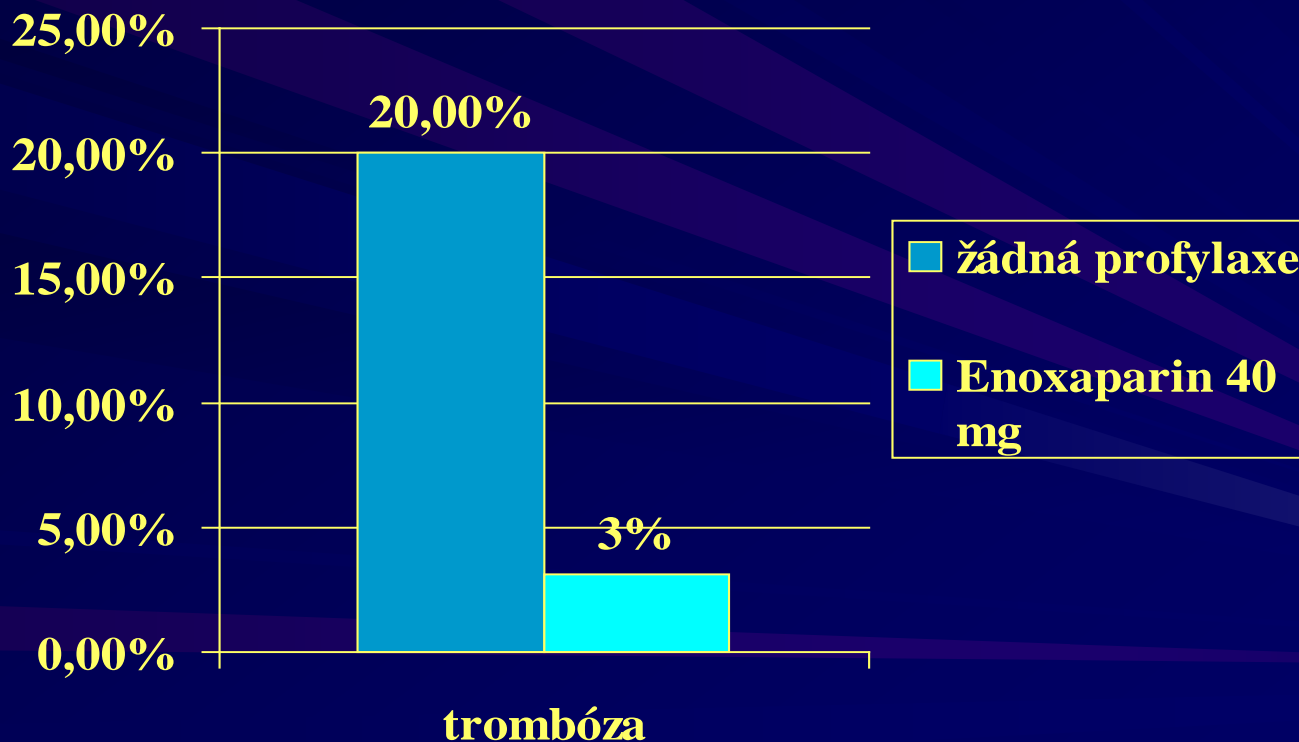
Žádná profylaxe, LD warfarin, enoxaparin, Thal + chemo

Zangari, 2004



Žádná profylaxe, enoxaparin, MPT

Palumbo, 2006



Výsledky profylaxe TEN CMG 2002

**Celkem v CMG 2002 - 340
pacientů**

**Hodnoceno 258
pacientů 100%)**

**LMWH v indukci ANO
118**

LMWH v indukci NE 140

**TEN v indukci ANO
4 (3,39%)**

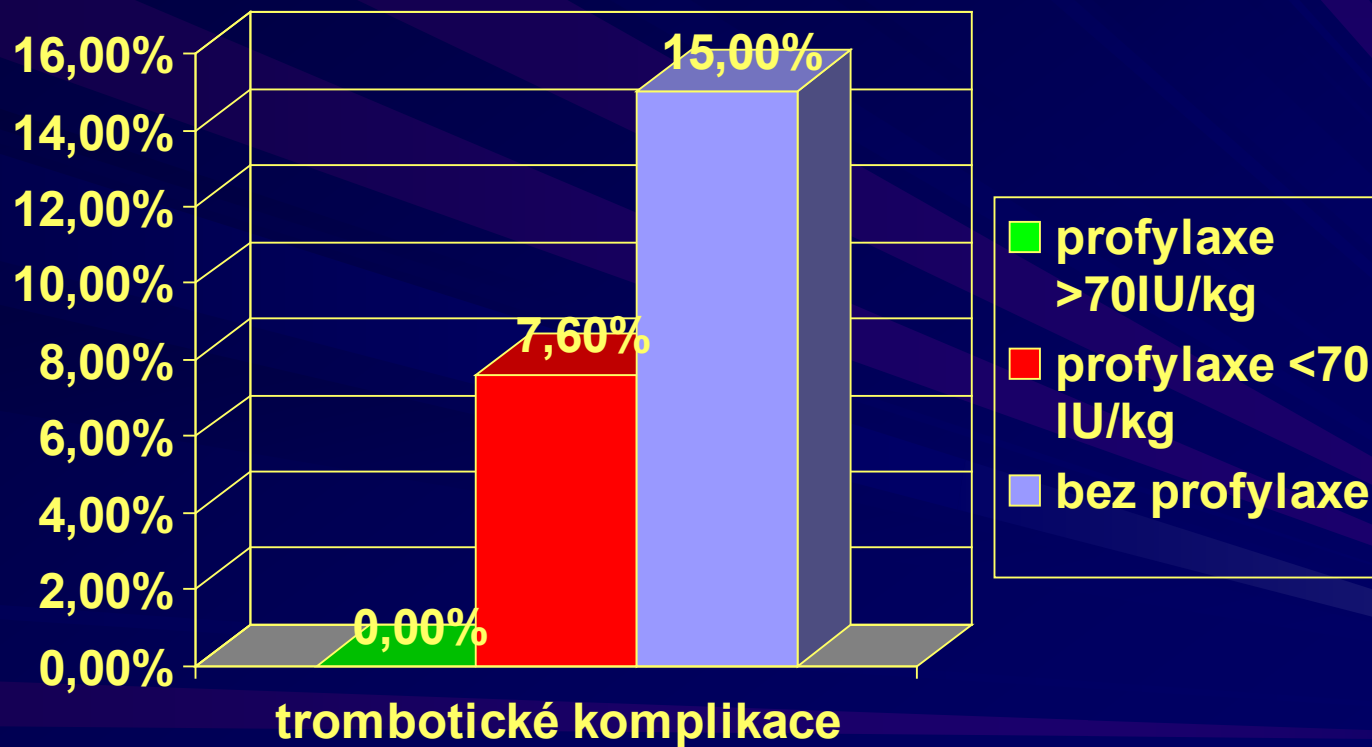
**TEN v indukci ANO
18 (12,86%)**

**TEN v indukci NE
114 (96,61%)**

**TEN v indukci NE
122 (87,14%)**

Výskyt trombotických komplikací v závislosti na dávce LMWH

104 pacientů



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

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

Jaké máme možnosti:

- LMWH?
- Warfarin?
- Aspirin?

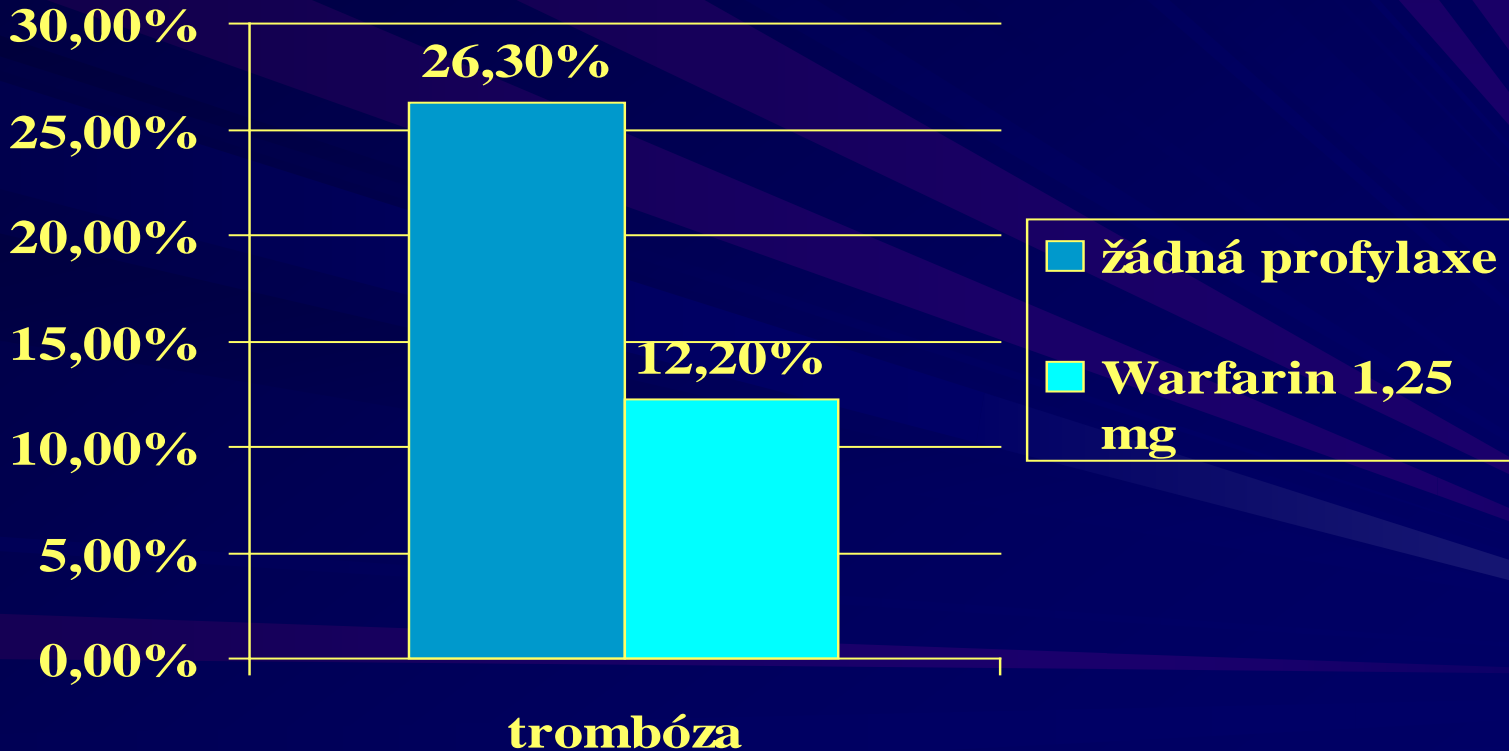
Analýza pacientů léčených chemoterapií + thalidomidem

Zangari M, et al.: Br J Haematol. 2004 Sep;126(5):715-21.

Profylaxe	Incidence VTE
Žádná	34%
Warfarin	31%
LMWH	15%

Žádná profylaxe, LD warfarin, Thal+dex

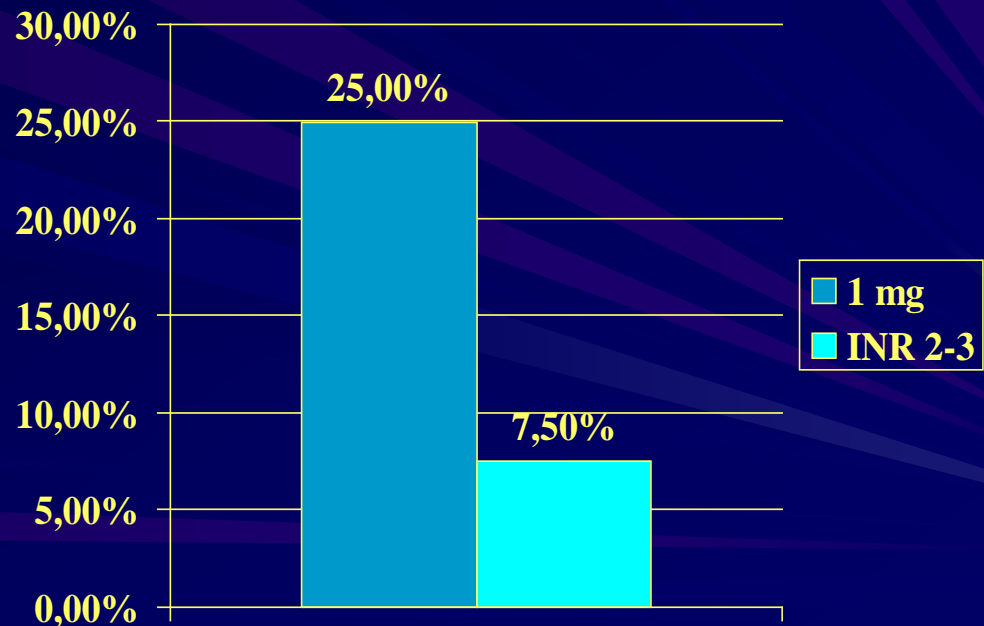
Cavo,2005



Standardní vs LD warfarin jako profylaxe VTE při režimu TD

Weber, 2002

- 1 mg warfarinu
- Adjust. Warfarin,
cílové INR 2,0-3,0

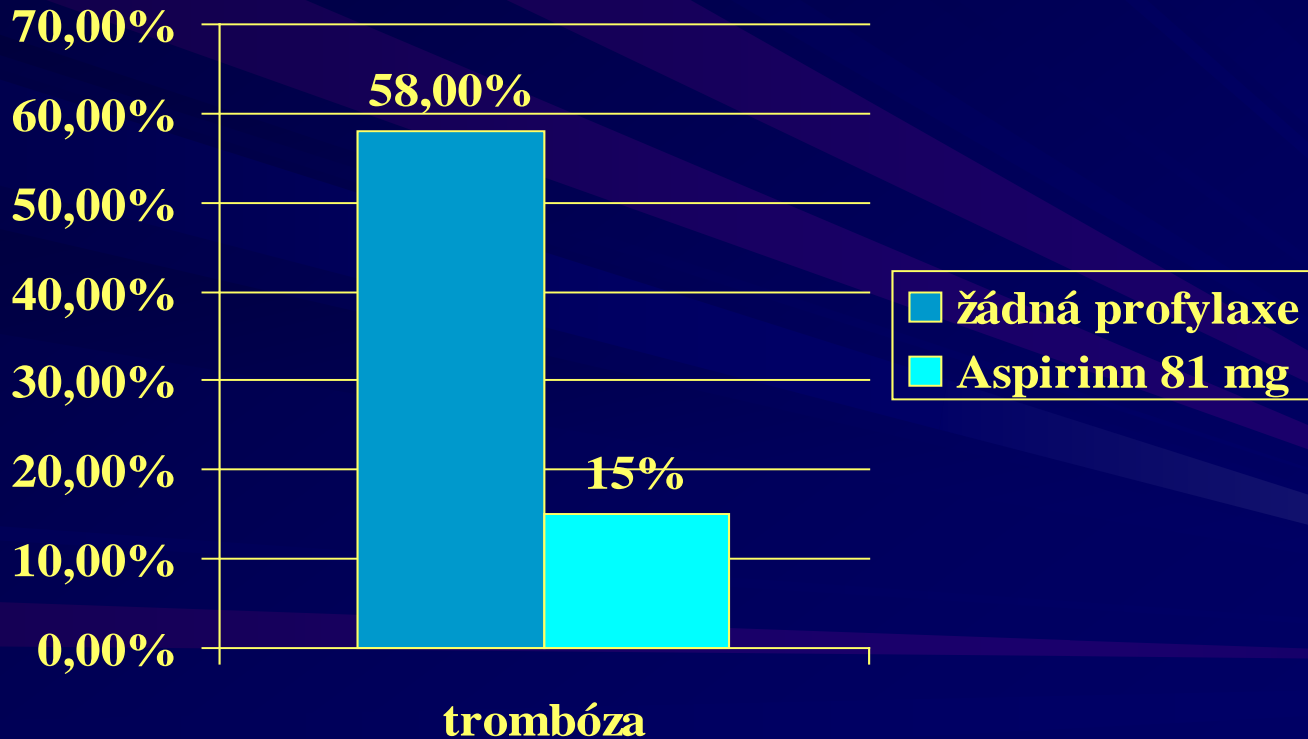


Jaké máme možnosti:

- LMWH?
- Warfarin?
- Aspirin?

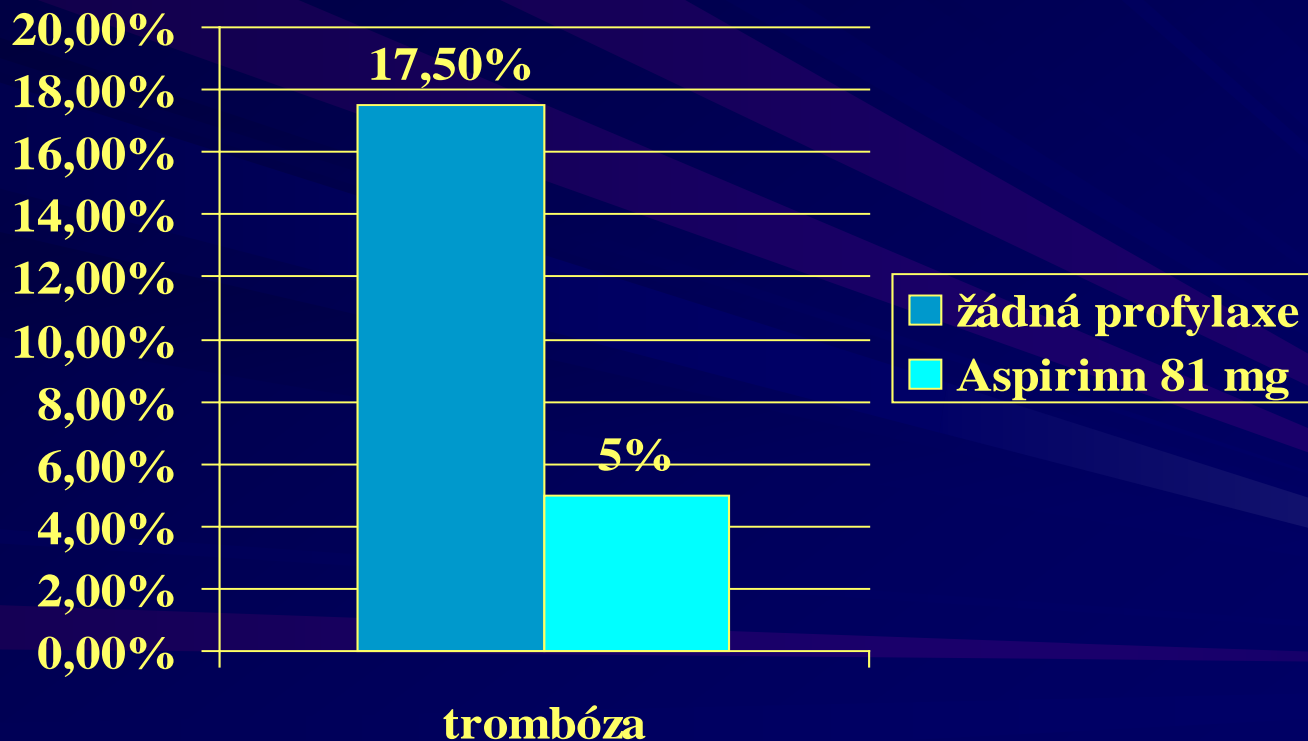
Žádná profylaxe x Aspirin, Pegyl.doxorub. + VCR+TD

Baz, 2005



Žádná profylaxe, Aspirin, TD

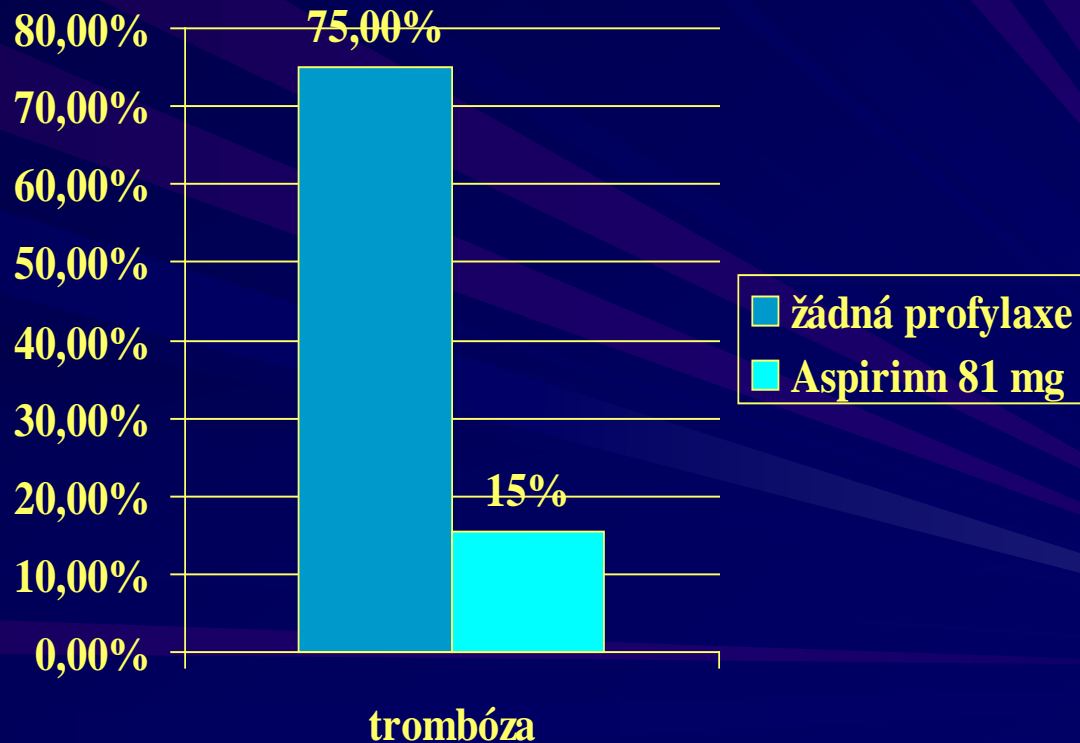
Jiménez 2006



Žádná profylaxe, Aspirin, Len-Dex

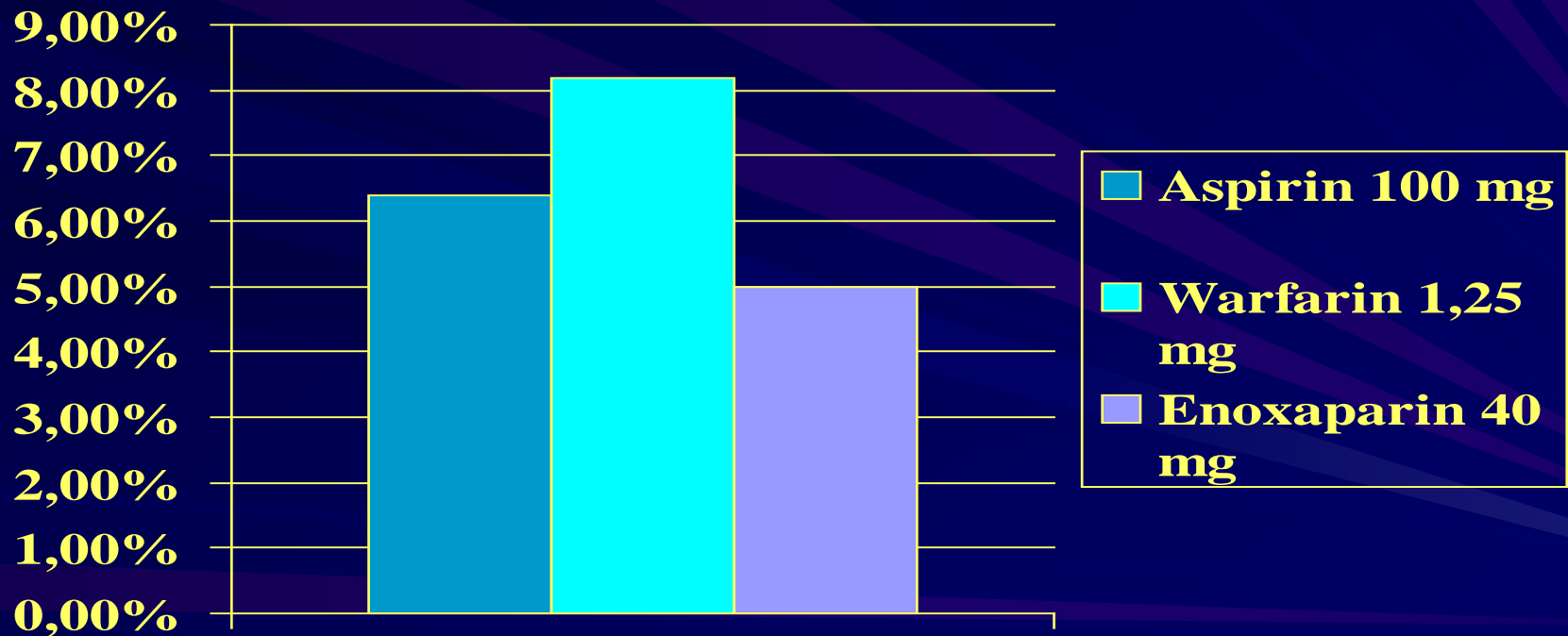
Zonder 2005

Bez profylaxe
12 pacientů



Jediná randomizovaná studie

Palumbo, J Clin Oncol. 2011



primary endpoint

(závažná tromboembolická příhoda, koronární příhoda, náhlá smrt)

Aspirin

- U pacientů s MM léčených thalidomidovým nebo lenalidomidovým režimem **na rozdíl od jiných rizikových situací** funguje jako profylaxe TEN skoro stejně dobře, jako profylaktická dávka LMWH.
- Proč?
 - Profylaktická dávka LMWH není optimálně dostačující (???)
 - Více než v jiných rizikových situacích se uplatňuje zvýšená aktivita trombocytů (???)

Doporučení panelu expertů

Leukemia, 2008:

Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, Harousseau J, Zonder JA, Cavo M, Zangari M, Attal M, Belch A, Knop S, Joshua D, Sezer O, Ludwig H, Vesole D, Bladé J, Kyle R, Westin J, Weber D, Bringhen S, Niesvizky R, Waage A, von Lilienfeld-Toal M, Lonial S, Morgan GJ, Orlowski RZ, Shimizu K, Anderson KC, Boccardo M, Durie BG, Sonneveld P, Hussein MA;

International Myeloma Working Group.

Doporučení panelu expertů

Leukemia, 2008:

Rizikové faktory TEN u pacientů léčených thalidomidem nebo lenalidomidem:

1. Vysoký věk, anamnéza VTE, vrozená trombofílie, centrální žilní katetr, operace, imobilizace, komorbidita (diabetes, infekce, srdeční choroby)
2. Nově diagnostikovaný myelom, hyperviskozita
3. Pulsní dexametazon, doxorubicin, kombinovaná chemoterapie

Doporučení panelu expertů

Leukemia, 2008:

Panel doporučuje aspirin pro pacienty s ≤ 1 rizikovým faktorem VTE.

LMWH (ekvivalent enoxaparinu 40 mg denně) je doporučen pro pacienty s ≥ 2 rizikovými faktory.

LMWH je doporučen pro všechny pacienty léčené současně vysokou dávkou dexametazonu nebo doxorubicinem

Doporučení panelu expertů

Leukemia, 2008:

- Warfarin s cílovým INR 2-3 je alternativou LMWH, i když jsou dostupná pouze limitovaná data.

Doporučení CMG:

- **Režimy s vysokým rizikem:**

- Primoléčba, nejméně 2 z těchto léků: thalidomid, lenalidomid, dexametazon, prednison, anthracykliny.

- **Režimy se středním rizikem:**

- Léčba relapsu, nejméně 2 z těchto léků: Thalidomid, lenalidomid, dexametazon, prednison, anthracykliny.

- **Režimy s nízkým rizikem:**

- Režimy obsahujícími bortezomib nebo konvenční chemoterapii (kromě kombinace anthracyklinů a kortikoidů).

Faktory, zvyšující riziko o 1 stupeň:

- upoutání na lůžko, fraktura končetiny, diabetes mellitus, infekce, nefrotický syndrom, srdeční nedostatečnost (NYHA III-IV nebo otoky DK), respirační insuficience, paréza nebo plegie končetiny, centrální žilní katétr, rozsáhlé varixy, obezita (BMI>30), známá vrozená nebo získaná trombofílie, duplicitní malignita, léčba estrogeny

- Anamnéza TEN – automaticky vysoké riziko

Základní opatření:

Vysoké riziko:

- LMWH 100 IU/kg 1x denně*

Střední riziko:

- LMWH 50 IU/kg 1x denně*

(Alternativa: Aspirin 100 mg denně)

Nízké riziko:

- Jen fyzikální opatření

*dávkování dalteparinu, nadroparinu, enoxaparinu

Pacienti s umělou chlopní:

- Ponechat warfarin.
- Kontroly INR nejméně á 14 dní.
- Při nemožnosti dosáhnout stabilní INR převést na LMWH 100 IU/kg 2x denně*.

Kazuistika

- 63-letý pacient s nově diagnostikovaným myelomem, dosud zdravý.
- Plánována indukce CTD Junior a ASCT

Jaká profylaxe TEN je doporučena?

1. LMWH



2. Aspirin

3. Warfarin 1,25 mg denně

4. Warfarin, terapeutické rozmezí 2-3

Kazuistika

- 63-letý pacient s nově diagnostikovaným myelomem, léčený dosud warfarinem pro umělou bileaflet chlopeň v aortální pozici.
- Plánována indukce CTD Junior a ASCT

Jaká profylaxe TEN je doporučena?


1. LMWH
2. Aspirin
3. Warfarin 1,25 mg denně
4. Warfarin, terapeutické rozmezí 2-3



Kazuistika

- 63-letý pacient s nově diagnostikovaným myelomem, léčený dosud Anopyrinem pro ICHS, stav po PCI s implantací BMS.
- Plánována indukce CTD Junior a ASCT

Jaká profylaxe TEN je doporučena?

1. LMWH
2. Aspirin 
3. Warfarin 1,25 mg denně
4. Warfarin, terapeutické rozmezí 2-3

Děkuji za pozornost.