

***Nová nebo stará antikoagulancia  
v profylaxi a léčbě TEN  
u pacientů s MM?***

Petr Kessler

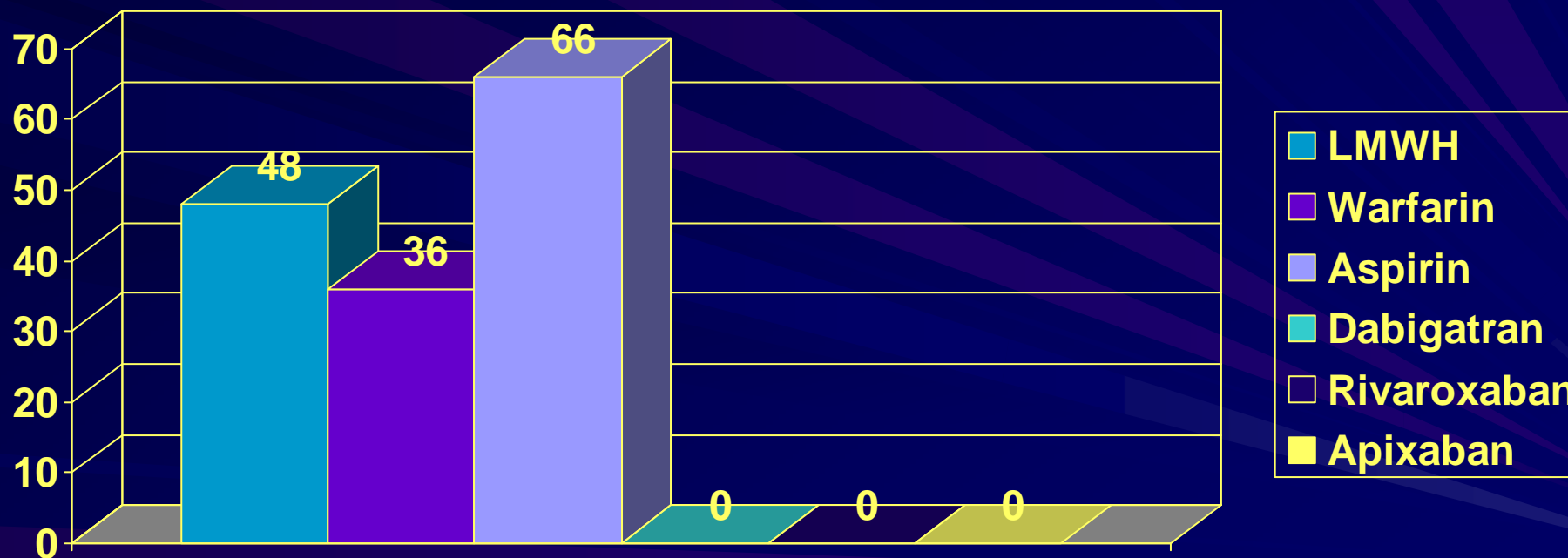
Odd. hematologie a transfuziologie

Nemocnice Pelhřimov

# Nová nebo stará antikoagulancia?

Multiple myeloma + ..

počet publikací



# Závěr:

- Neexistují žádná publikovaná data o použití NOAC u pacientů s mnohočetným myelomem.

# Závěr:

- Neexistují žádná publikovaná data o použití NOAC u pacientů s mnohočetným myelomem.
- O použití NOAC u pacientů s MM tedy nemůžeme nic doporučit.

# Závěr:

- Neexistují žádná publikovaná data o použití NOAC u pacientů s mnohočetným myelomem.
- O použití NOAC u pacientů s MM tedy nemůžeme nic doporučit.
- Smíme tedy aspoň naznačit?

Profylaxe TEN u pacientů s MM

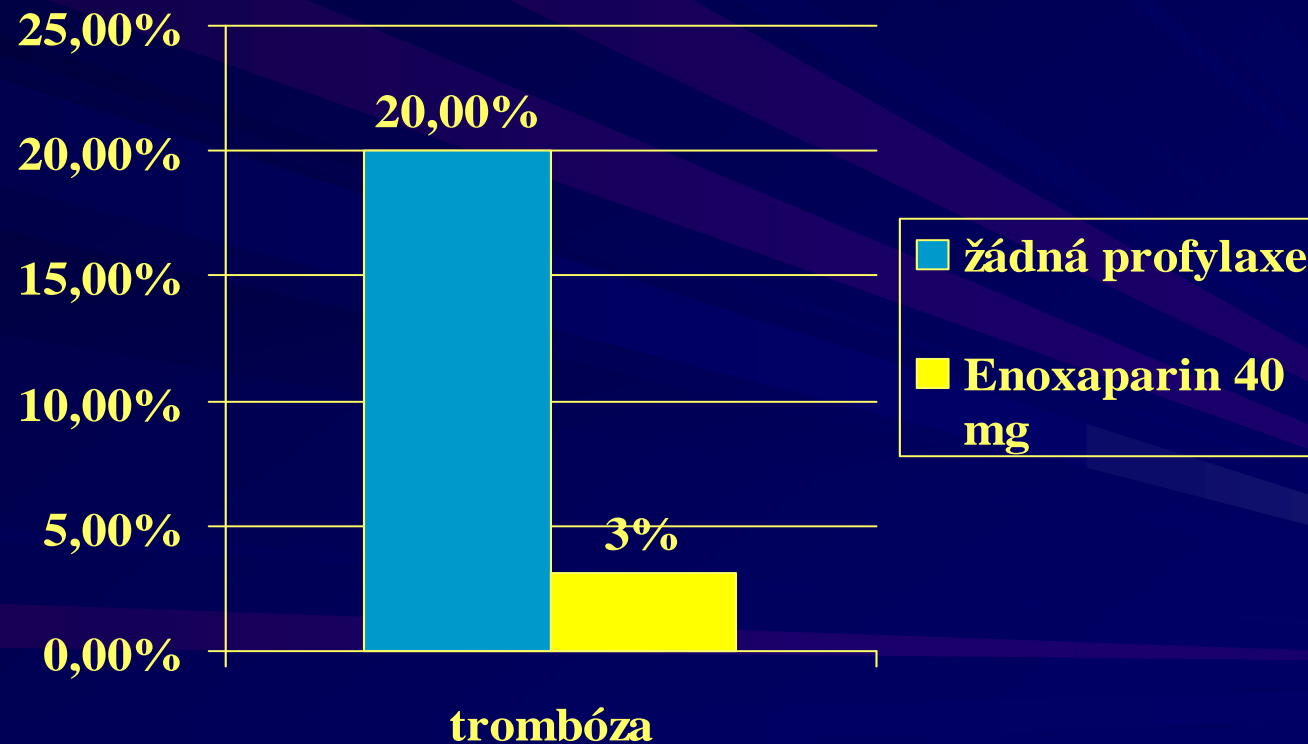
Terapie TEN u pacientů s MM

# Profylaxe TEN u pacientů s MM

- Nejsou randomizované, placebem kontrolované studie

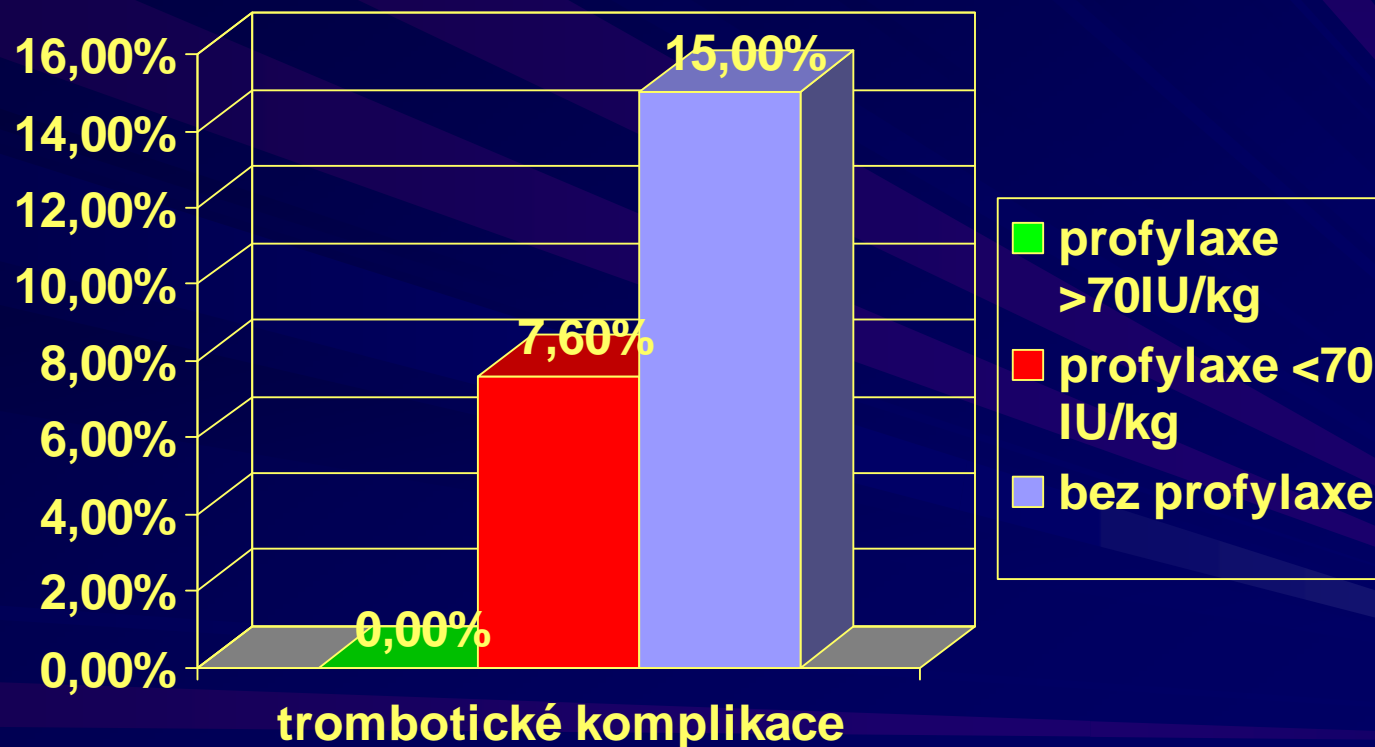
# Žádná profylaxe vs enoxaparin, MPT

Palumbo, 2006





# Výskyt trombotických komplikací v závislosti na dávce LMWH 104 pacientů CMG 2002



Profylaxe >70IU/kg vs bez profylaxe:  $P=0,002$   
Profylaxe <70IU/kg vs bez profylaxe:  $P>0,05$

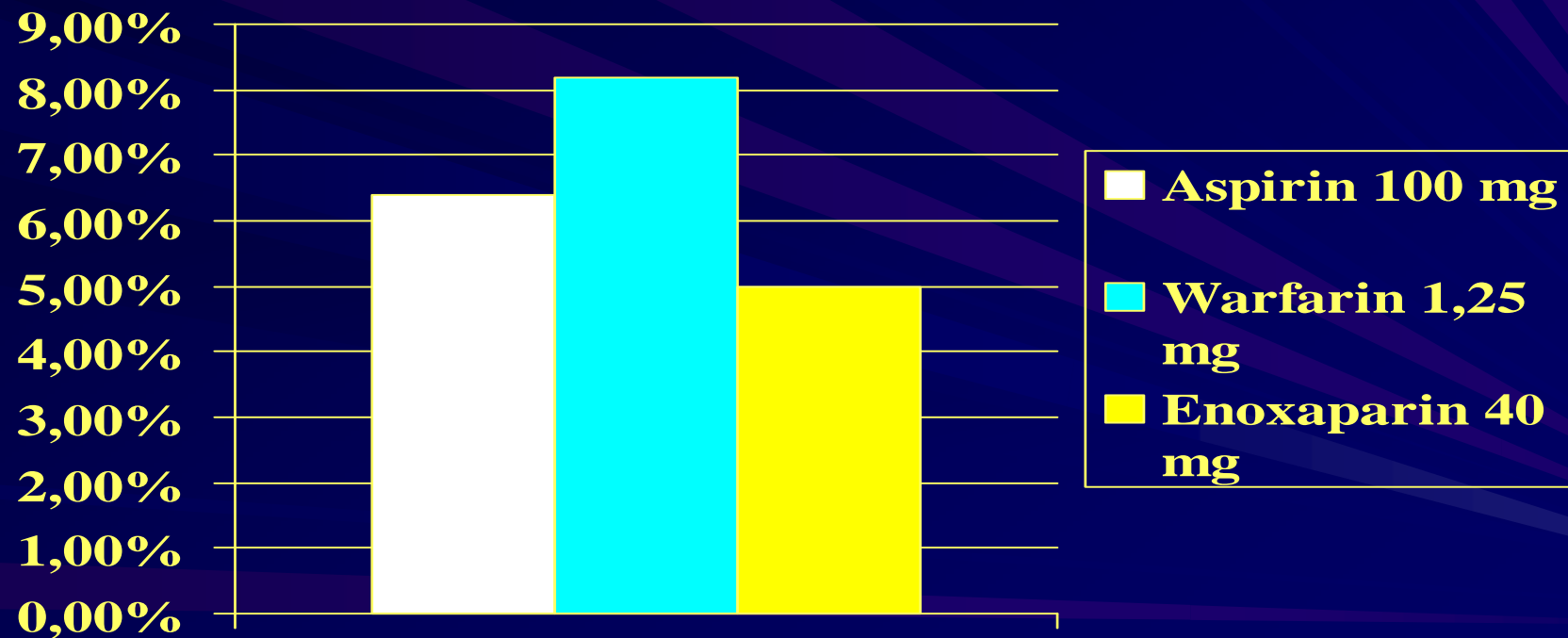
# Profylaxe TEN u pacientů s MM

## Randomizované studie:

- Palumbo 2011
- Larocca 2012

# Aspirin vs warfarin vs enoxaparin u pacientů léčených thalidomidovým režimem

Palumbo, J Clin Oncol. 2011

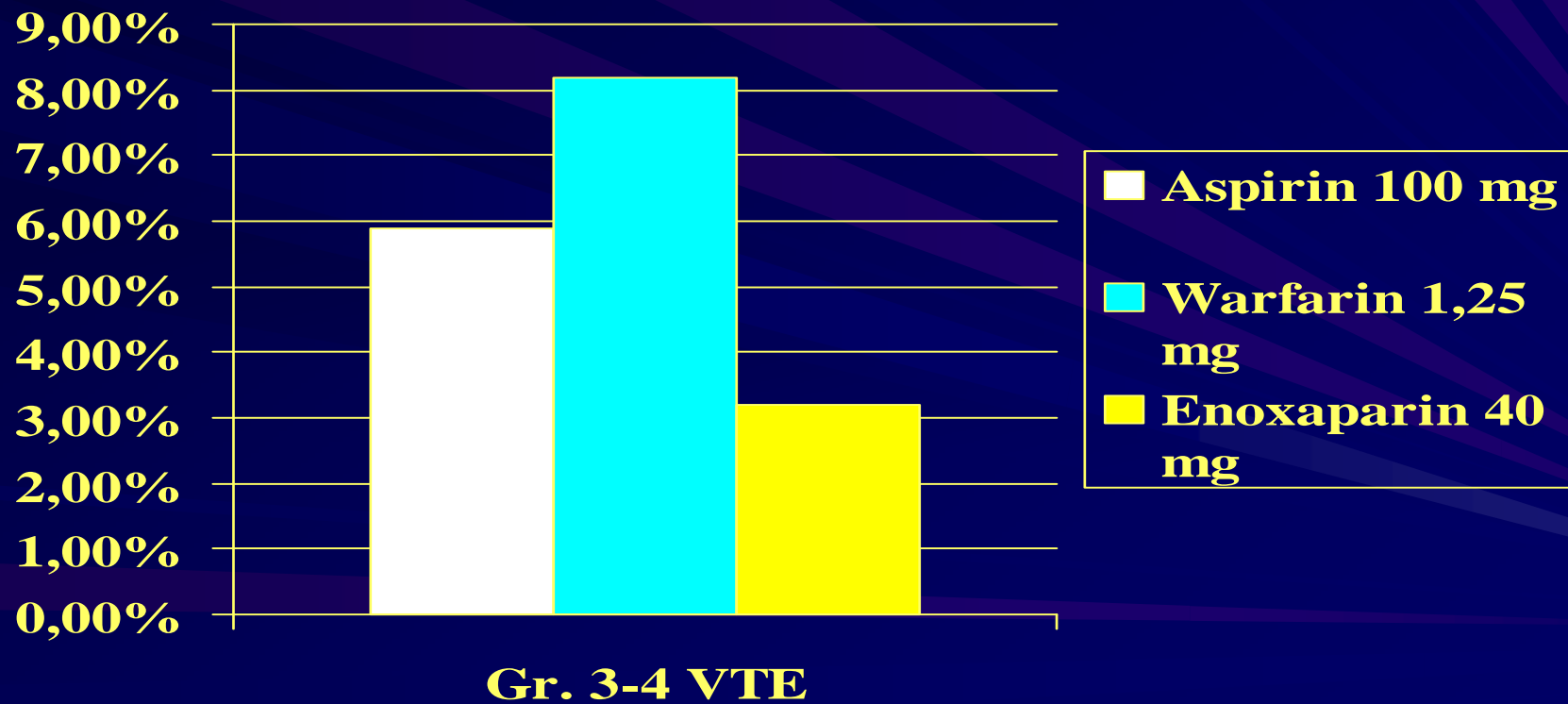


**primary endpoint**

**(závažná tromboembolická příhoda, koronární příhoda, náhlá smrt)**

# Aspirin vs warfarin vs enoxaparin u pacientů léčených thalidomidovým režimem

Palumbo, J Clin Oncol. 2011



# Aspirin vs warfarin vs enoxaparin u pacientů léčených thalidomidovým režimem

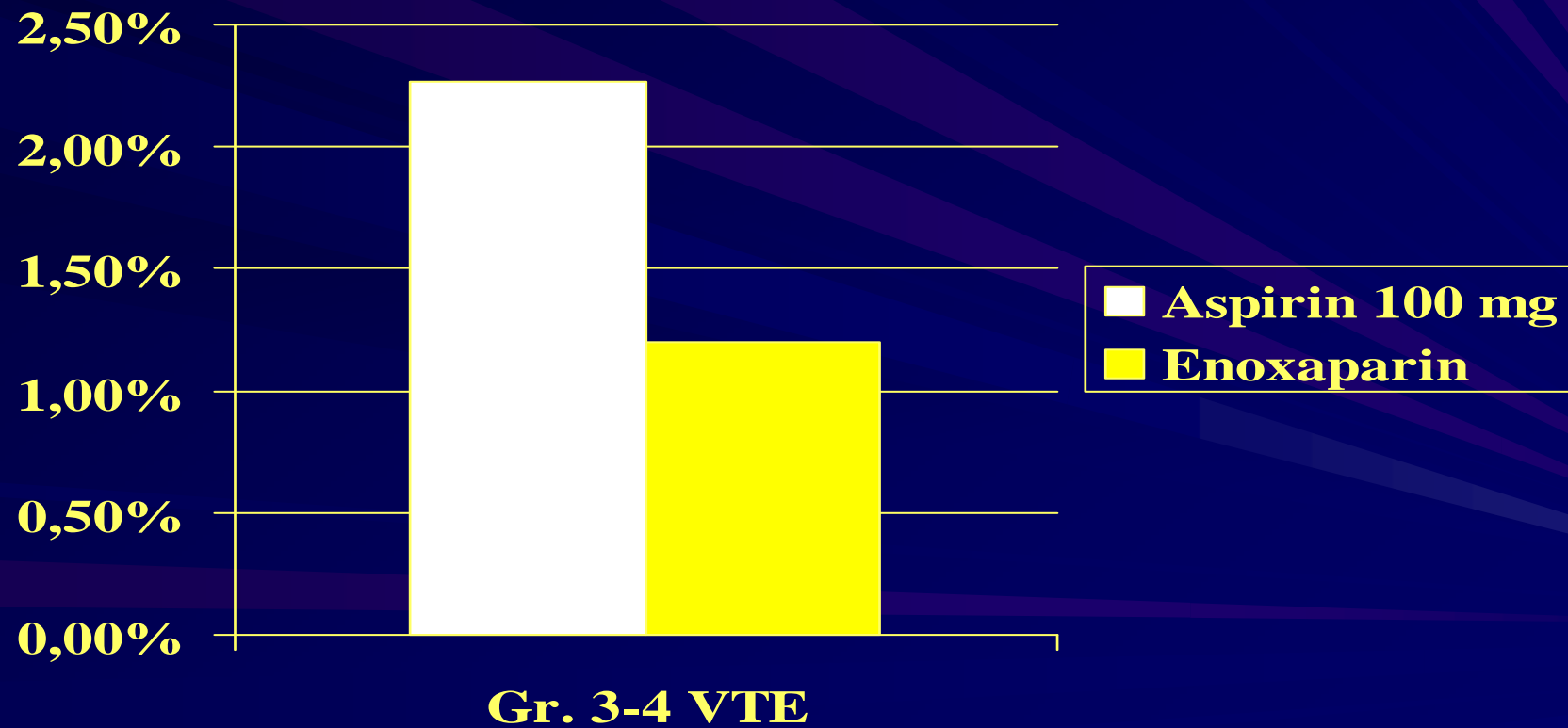
Palumbo, J Clin Oncol. 2011

## Komentář:

- Vyloučení pacienti s vysokým rizikem trombózy.
- 2/3 pacientů byly léčeny režimem obsahujícím thalidomid + bortezomib

# Aspirin vs enoxaparin u pacientů léčených lenalidovým režimem

Larocca, Blood. 2012



# Aspirin vs enoxaparin u pacientů léčených lenalidovým režimem

Larocca, Blood. 2012

## Komentář

- Vyloučení pacienti s vysokým rizikem trombózy.
- Indukce Len+low dex je méně trombogenní.

# Závěry z randomizovaných studií:

1. Aspirin může být dobrou volbou pro tromboprolaxi u pacientů léčených pro mnohočetný myelom, kteří nemají další přídatná rizika TEN a podstupují buď terapii obsahující thalidomid + bortezomib nebo terapii lenalidomid + low dose dexametazon.



## Závěry z randomizovaných studií:

2. U všech ostatních pacientů s MM, podstupujících primoléčbu založenou na thalidomidu nebo lenalidomidu v kombinaci s alkylačními látkami nebo vysokými dávkami kortikoidů je preferovanou metodou tromboprolaxe LMWH.
3. LMWH je preferovaný též u pacientů s dalšími rizikovými faktory trombózy.

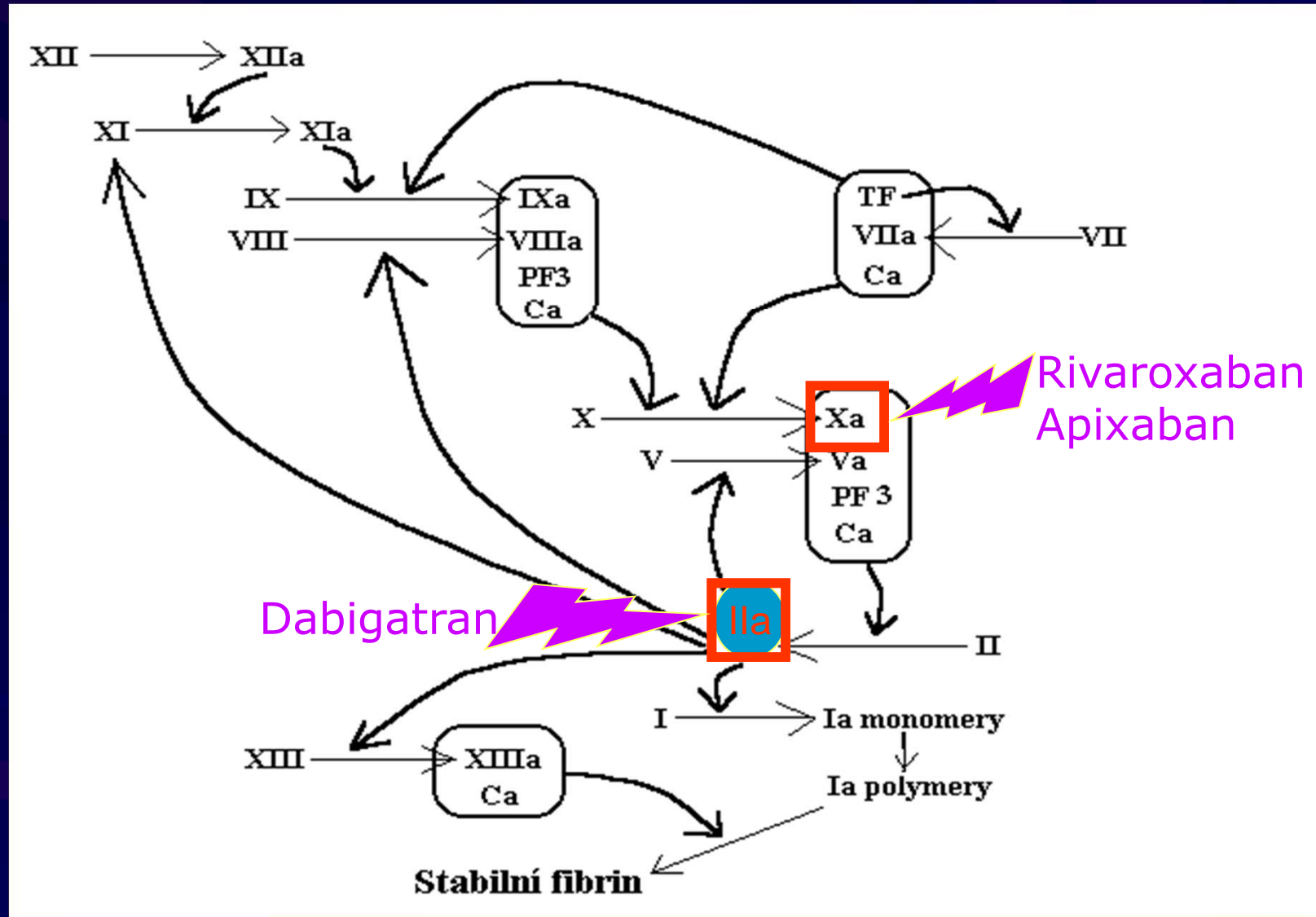
## Závěry z randomizovaných studií:

4. U všech pacientů podstupujících primoléčbu založenou na thalidomidu nebo lenalidomidu, kteří již užívají warfarin pro rizikovou fibrilaci síní nebo pro umělou chlopenní náhradu, je optimální pokračovat v léčbě warfarinem za častějších kontrol INR v průběhu léčby MM.
5. V případě nekorigovatelné nestability INR je u těchto pacientů navrženo přejít na LMWH v terapeutické dávce.

# Profylaxe TEN u pacientů s MM

- A co nová antikoagulancia?

# Nová antikoagulancia



# Nová antikoagulancia:

- Přímé inhibitory trombinu – dabigatran,...
- Přímé inhibitory f. Xa – rivaroxaban, apixaban...

## Výhody:

- Rychlý nástup účinku
- Perorální podání
- Předvídatelná farmakokinetika
- Jednoduchý mechanismus účinku
  - nezávislý na antitrombinu
- Málo lékových interakcí

# Nová antikoagulancia:

- Přímé inhibitory trombinu – dabigatran,...
- Přímé inhibitory f. Xa – rivaroxaban, apixaban...

## Nevýhody:

- Nemají přímé antidotum
- Kumulují se při renální insuficienci
  - Dabigatran KI při  $GF < 30 \text{ ml/min}$
  - Rivaroxaban a apixaban KI při  $GF < 15 \text{ ml/min}$

# Nová antikoagulancia

- Přímé inhibitory trombinu – dabigatran,...
- Přímé inhibitory f. Xa – rivaroxaban, apixaban...

výhody / Nevýhody ?

- **Není nutnost monitorace**
  - větší pohodlí pro pacienta i pro lékaře
- **Pacient není monitorován**
  - Při lékové interakci nebo snížení renálních funkcí je předávkování/poddávkování zjištěno později.
  - Není ověřována compliance pacienta

# Indikace:

- Profylaxe TEN po TEP kyčelního a kolenního kloubu
- Prevence CMP u pacientů s nevalvulární fibrilací síní
- Prevence rekurentní TEN



# Kontraindikace dabigatranu, rivaroxabanu a apixabanu:

- Přecitlivělost na jakoukoli složku
- Klinicky významné aktivní krvácení
- Stavy asociované s významným rizikem krvácení
- Renální insuficience s poklesem funkcí
  - Dabigatran:  $GF < 30$  ml/min (0,50 ml/s)
  - Rivaroxaban a apixaban:  $GF < 15$  ml/min (0,25 ml/s)
- Jaterní choroba zhoršující životní prognózu
  - (s koagulopatií nebo Child Pugh B/C)
- Gravidita a laktace

# Lékové interakce dabigatranu:

- Inhibitory P-glykoproteinu zvyšují hladinu
  - Ketokonazol, itrakonazol, cyklosporin, tacrolimus, dronedaron - **kontraindikace**
  - Verapamil, amiodaron – opatrnost, redukce dávky
- Induktory P-glykoproteinu snižují hladinu
  - Rifampicin, karbamazepin, phenytoin
  - Třezalka tečkovaná

# Lékové interakce rivaroxabanu a apixabanu:

- Silné inhibitory CyP3A4 a zároveň P-glykoproteinu
  - Azolová antimykotika (kromě flukonazolu)
  - Inhibitory HIV proteáz

## Zvyšují hladinu rivaroxabanu

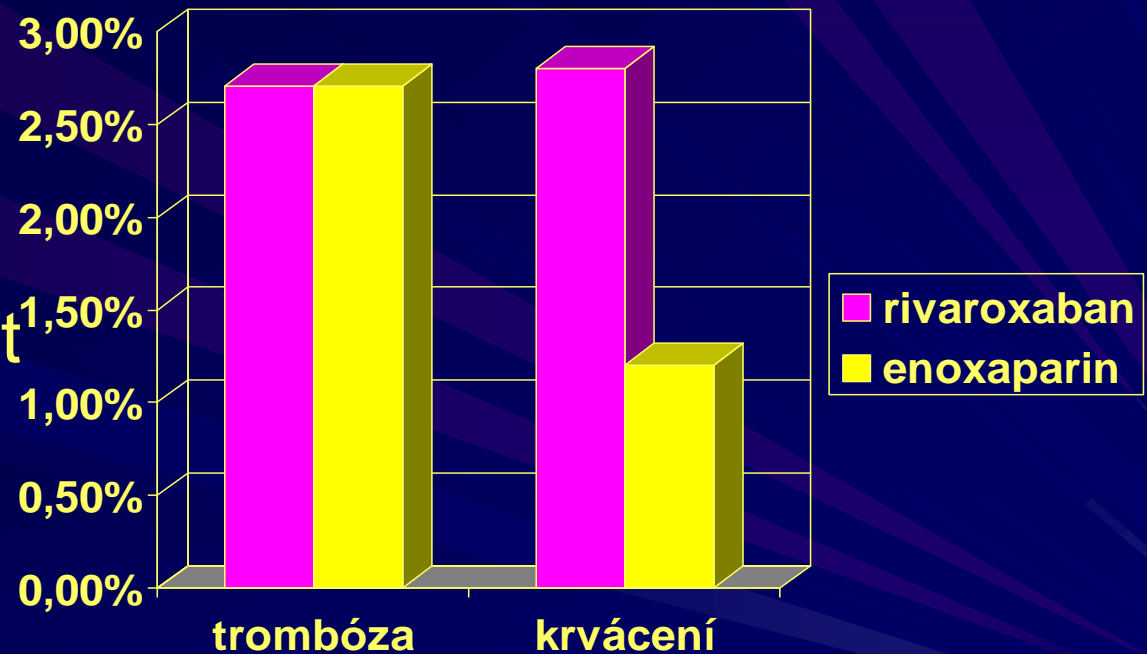
- Induktory CyP3A4
  - Rifampicin, karbamazepin, phenytoin, barbituráty, třezalka tečkovaná

- Snižují hladinu rivaroxabanu

**Současné podávání kontraindikováno!**

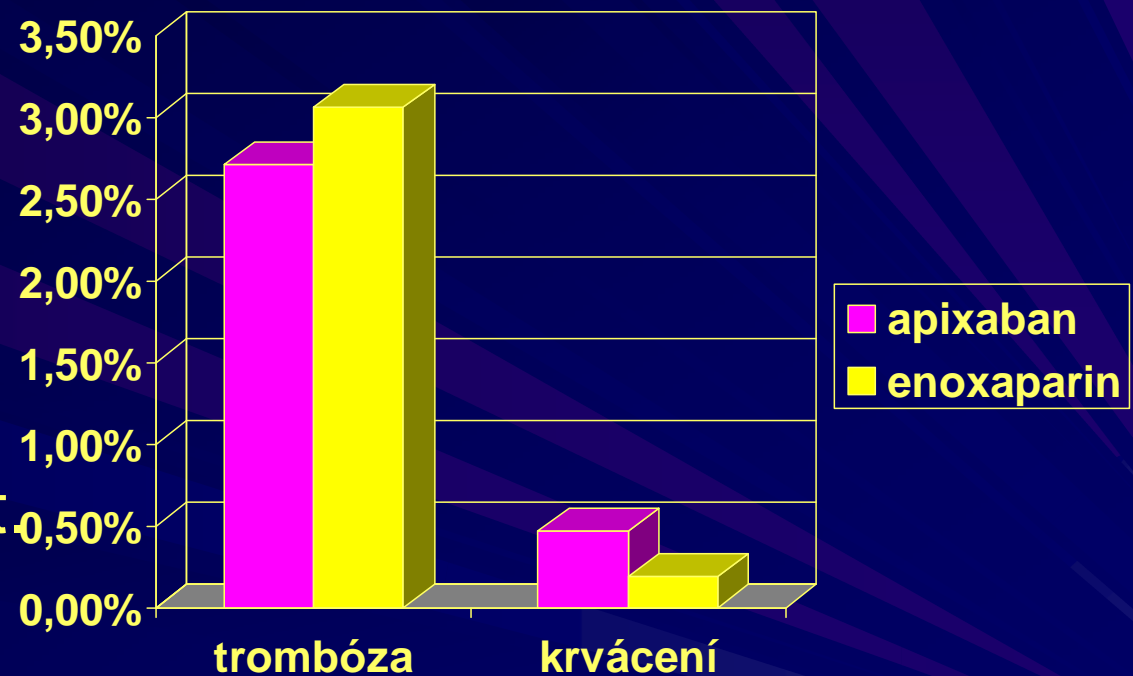
# NOAC v profylaxi TEN u akutních interních onemocnění

- MEGALLAN  
rivaroxaban x  
enoxaparin
- Symptomatický  
VTE+asymptomatický  
. proxim.VTE
- Velké + klinicky  
relevantní  
krvácení



# NOAC v profylaxi TEN u akutních interních onemocnění

- ADOPT  
apixaban x  
enoxaparin
- Úmrtí +  
symptomatický  
VTE+asymptomat.  
Proxim.VTE + PE
- Velké krvácení

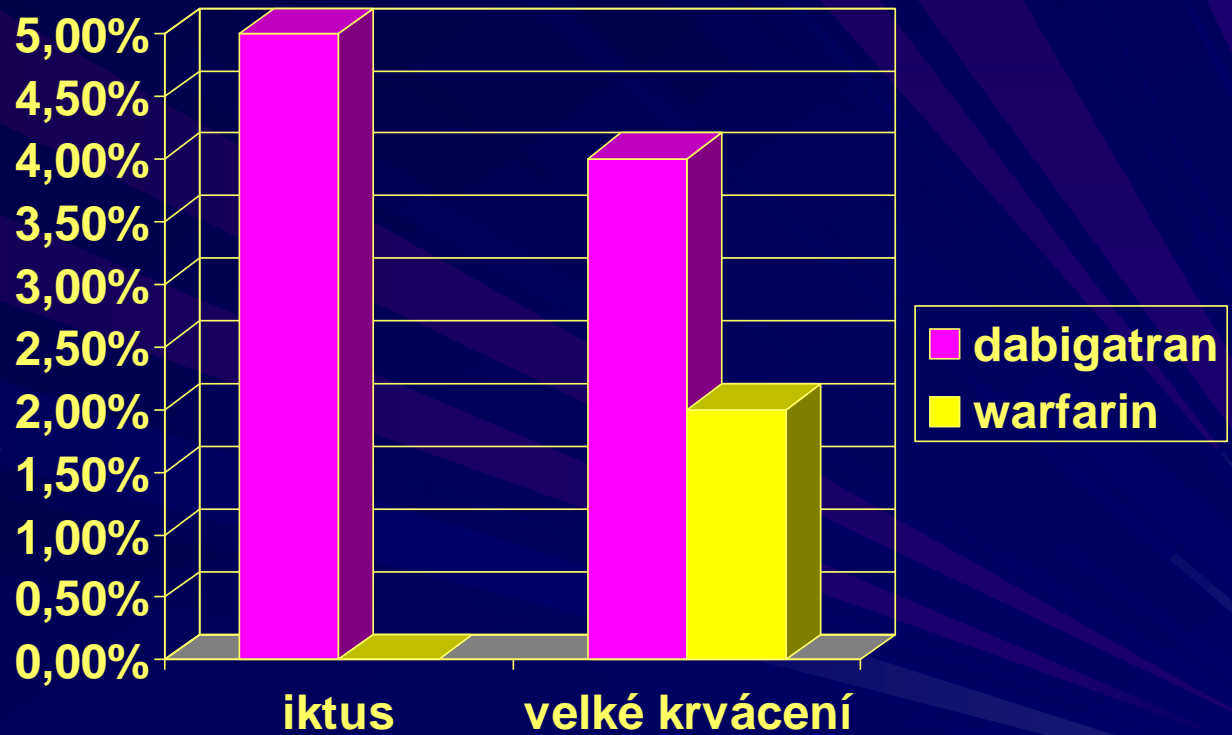


# NOAC u pacientů s umělou chlopní

■ RE-ALIGN  
dabigatran x  
warfarin

■ Iktus

■ Velké krvácení



# NOAC v profylaxi TEN u MM

## Preferovatelný jediný případ:

- Pacient léčený pro fibrilaci síní NOAC, mající dobré renální funkce.
  - za častých kontrol renálních funkcí v průběhu léčby
  - Pokud antimykotika, tak flukonazol a optimálně za kontroly hladiny NOAC

Profylaxe TEN u pacientů s MM  
Terapie TEN u pacientů s MM



# Terapie TEN u pacientů s MM

- Nejsou žádné randomizované studie

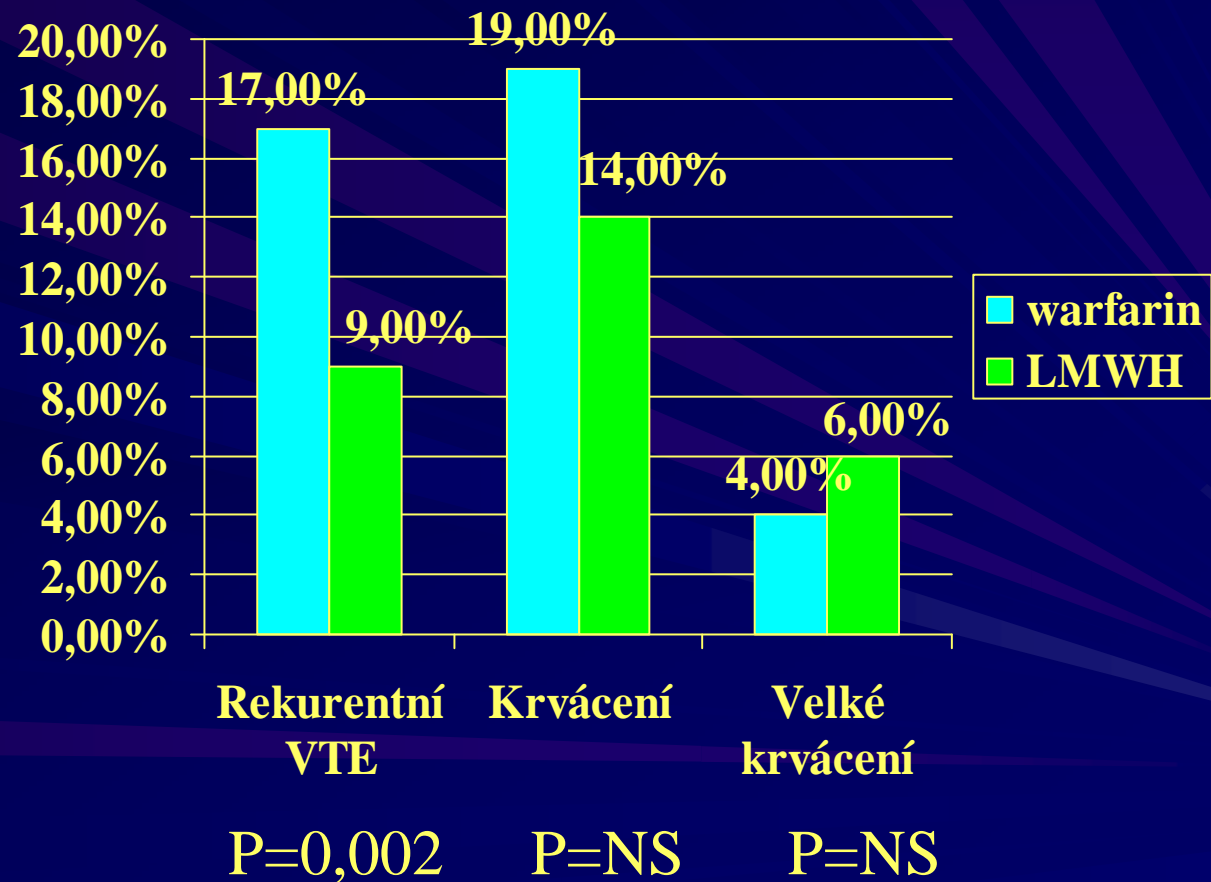
# Terapie TEN u pacientů s MM

- Nejsou žádné randomizované studie
- Je možno vycházet ze studií léčby TEN u pacientů s malignitami

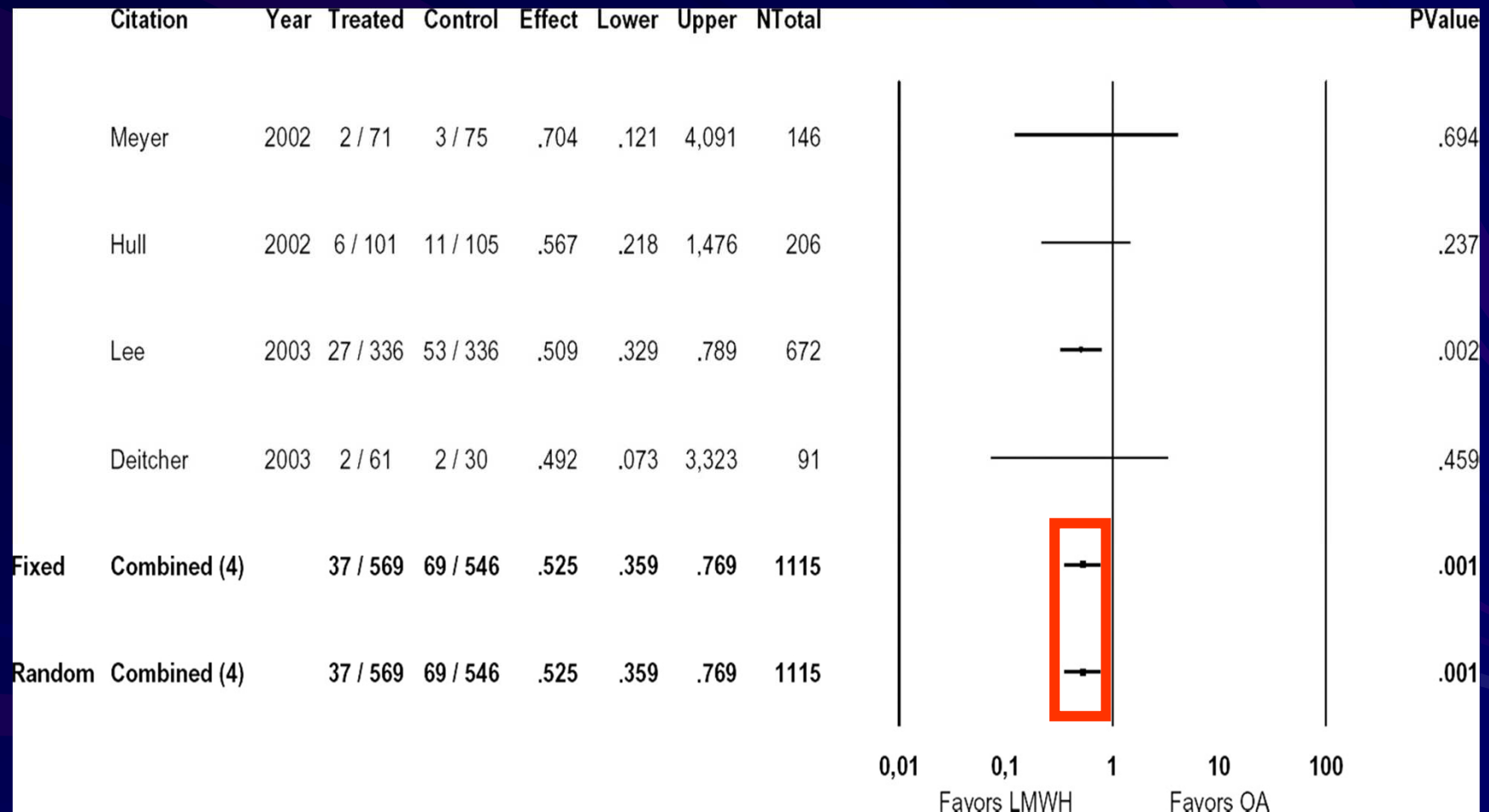
# Warfarin vs dalteparin

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).

**Jak dál?**

# Jak dál?

## Navrženo:

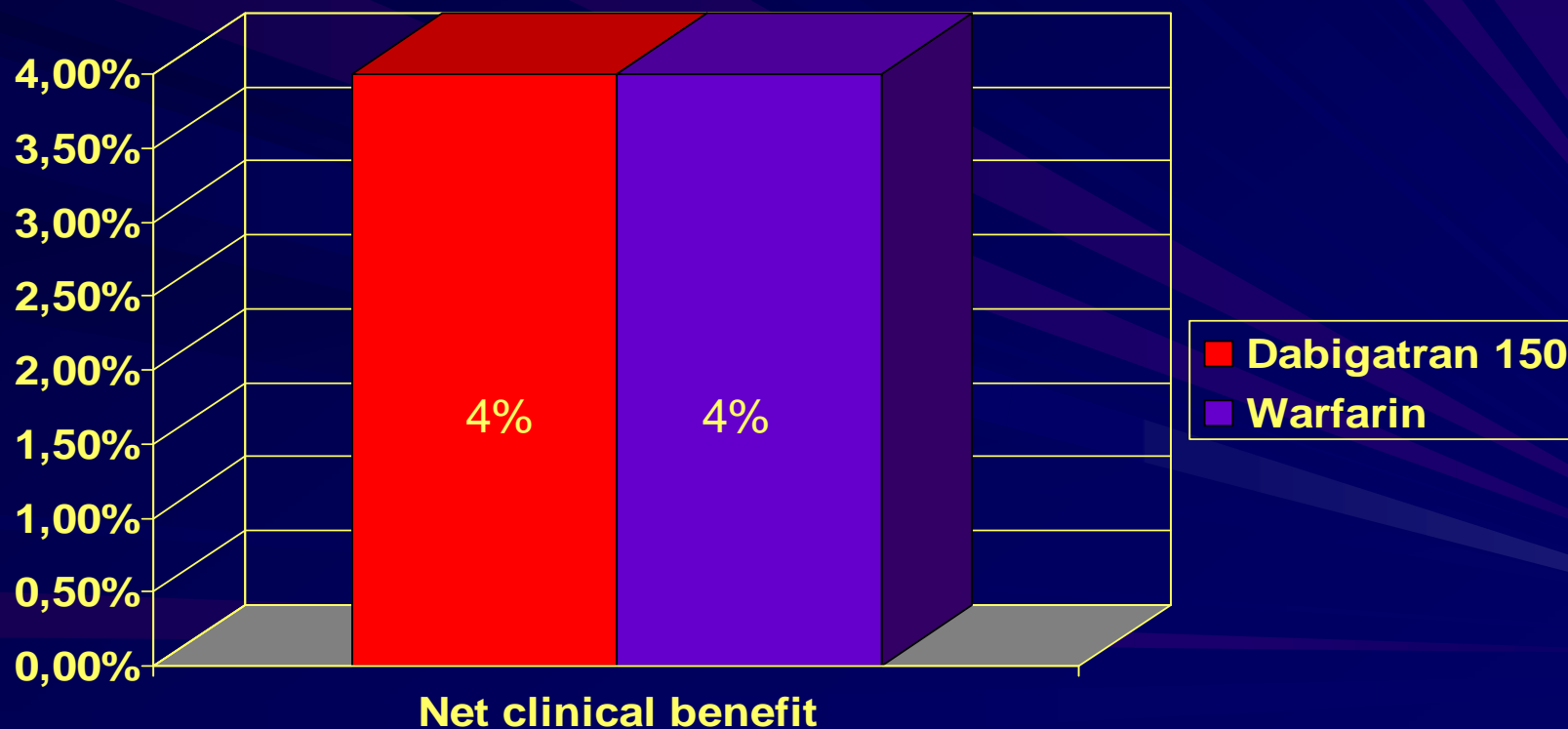
- Při pokračování v léčbě MM nadále LMWH
- Po ukončení léčby MM převod na warfarin
- Během léčby MM převod na warfarin v případě souběžné fibrilace síní.

# Léčba TEN u pacientů s MM

- A co nová antikoagulancia?

# RE-COVER – Net clinical benefit

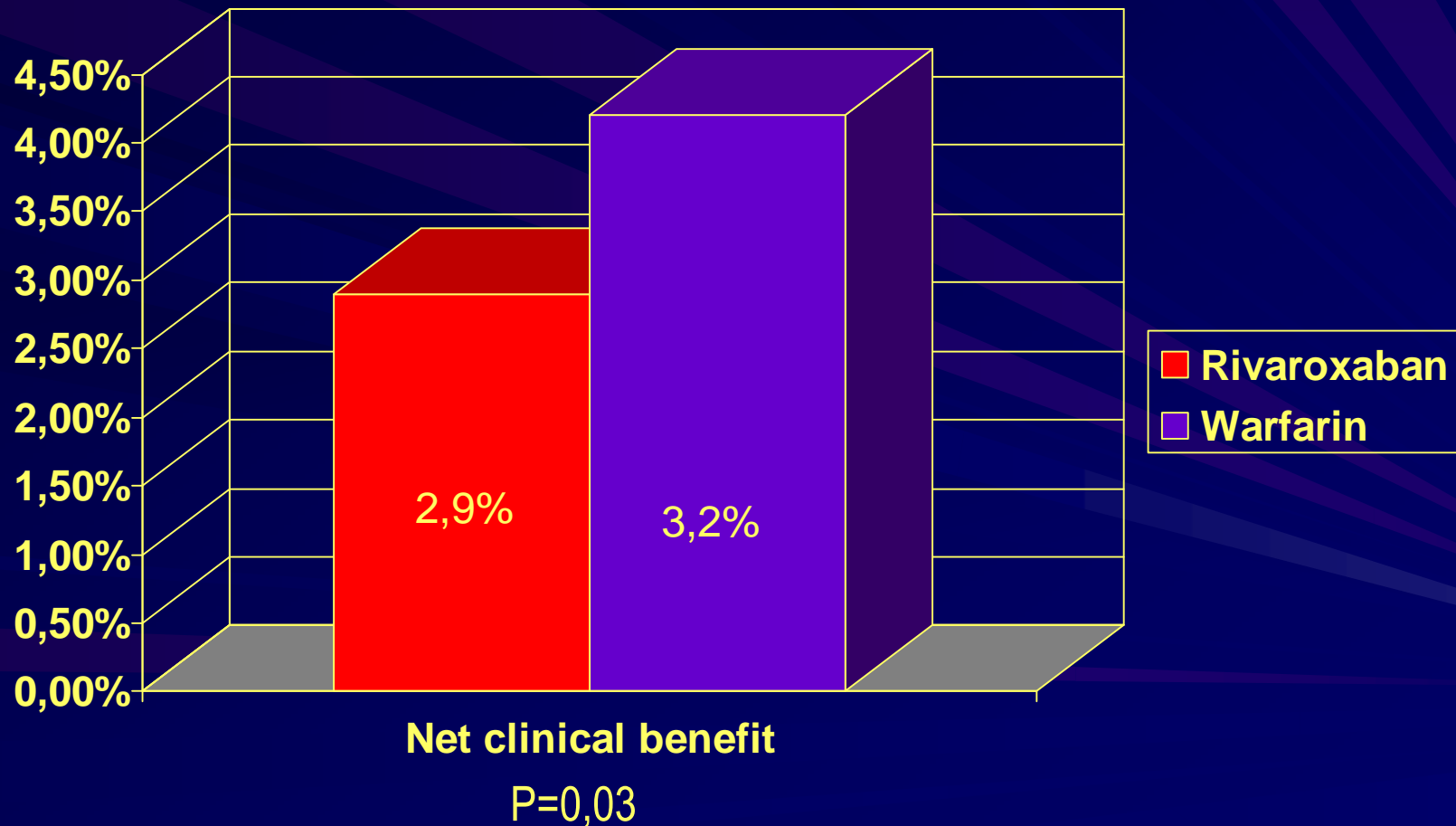
Symptomatic TEN + velké krvácení





# Einstein DVT – Net clinical benefit

Symptomatic TEN + velké krvácení



# NOAC vs LMWH

- Neexistuje žádná studie

# Závěr:

- U pacientů s MM nehrají NOAC zatím prakticky žádnou roli v profylaxi a léčbě TEN.
- Jedinou výjimkou jsou pacienti, již léčení pro rizikovou fibrilaci síní NOAC.

**Děkuji za pozornost.**