

Predĺžená tromboprofylaxia u pacientov s venóznym tromboembolizmom

T. Petrovič

Súhrn

Základnou otázkou v liečbe venózneho tromboembolizmu ostáva jej dĺžka, a to najmä z hľadiska sekundárnej prevencie rekurentného venózneho tromboembolizmu. V literatúre máme početné dostupné údaje poukazujúce na dobrý efekt predĺženej antikoagulačnej liečby na rekurenciu tromboembolizmu, čo je však kompenzované vyšším rizikom krvácania. Preto odporúčame individuálny prístup zvažujúci jednak rizikové faktory rekurencie VTE ako aj riziko krvácania.

Kľúčové slová

venózny tromboembolizmus – hĺbková žilová trombóza – pľúcna embólia – antikoagulačná liečba

Summary

Prolonged thromboprophylaxis of patients with venous thromboembolism. The main question regarding the treatment of venous thromboembolism is its length from the perspective of secondary prevention of recurrent venous thromboembolism. In literature there are numerous data pointing to the good effect of prolonged anticoagulant treatment for recurrent thromboembolism, although it is compensated by a higher risk of bleeding. Hence we advise an individual approach, taking into account the risk factors of the recurrence of VTE as well as the risk of bleeding.

Key words

venous thromboembolism – deep vein thrombosis – pulmonary embolism – anticoagulant treatment

ÚVOD

Cieľom antikoagulačnej liečby po akútnej epizóde venózneho tromboembolizmu (VTE) – čiže hĺbkovej žilovej trombóze (HŽT) a/alebo pľúcnej embólie (PE) – je jednak liečba samotného tromboembolizmu, jednak prevencia rekurencie VTE. Jej incidencia nezávisí od klinickej manifestácie prvej epizódy VTE (t. j. je podobná u pacientov s proximálnou HŽT ako aj PE).

Kľúčové štúdie s antagonistami vitamínu K (VKA) nám ukázali, že pacienti s VTE by mali byť antikoagulovaní najmenej 3 mesiace. Súčasne konštatovali, že riziko rekurencie po vysadení liečby sa javí podobné po 3 – 6 mesiacoch trvania liečby v porovnaní s dlhším trvaním liečby (12 – 24 mesiacov). Dobrá efektivita liečby v prevencii rekurencie VTE však bola negatívne ovplyvňovaná zvýšeným rizikom krvácania [1]. Nedávno publikovaná metaanalýza Khana et al (18 prác s vyše 7,5 tisíc pacientmi) preu-

kázala, že riziko rekurencie VTE u pacientov s prvou epizódou neprovokovaného VTE po vysadení antikoagulačnej liečby je po prvom roku 10%, po 2 rokoch 16%, 25% po 5 rokoch a 36% po 10 rokoch po ukončení liečby, pričom 4 % rekurentného VTE končilo smrťou. Z uvedených údajov vyplýva, že u typického pacienta s prvou neprovokovanou epizódou VTE s rizikom rekurentného VTE 36 % do 10 rokov bude riziko smrti na prvú rekurentnú epizódu VTE po ukončení antikoagulačnej liečby 1,44 %. Avšak u toho istého pacienta sa ročné riziko veľkého krvácania pri pokračovaní antikoagulačnej liečby odhaduje na 1,2 %, čo pri 10 rokoch predstavuje 12 %. Ak zväžíme, že riziko úmrtia pri závažnom krvácaní je okolo 11 %, potom riziko smrti zo závažného krvácania počas 10 rokov antikoagulácie bude okolo 1,32 % (závažné krvácanie – v anglickej literatúre major bleeding, sa spravidla definuje ako krvácanie asociované s poklesom hemoglo-

bínu ≥ 2 g/dl, krvácanie s potrebou transfúzie, krvácanie do kritickej lokalizácie alebo krvácanie vedúce k smrti). Z uvedeného vyplýva, že u typického pacienta s prvou neprovokovanou epizódou VTE predstavuje pokračovanie – predĺžovanie antikoagulačnej liečby len malý klinický mortalitný benefit [2,3]. Vzhľadom na uvedené je základnou požiadavkou stratifikácia pacientov z hľadiska rizika rekurencie VTE ako aj z hľadiska krvácania (tab. 1 a 2) [1,4].

V liečbe VTE sa posledné roky do popredia dostávajú nové priame perorálne antikoagulanty (direct oral anticoagulants – DOACs, Novel Oral Anticoagulants / Non-vitamin K Antagonist Oral anticoagulants – NOACs). Ich zaradeniu do liečebného armamentária predchádzali rozsiahle randomizované klinické štúdie (rivaroxabán – EINSTEIN – DVT a EINSTEIN – PE, apixabán – AMPLIFY, edoxabán – Hokusai – VTE, dabigatrán – RECOVER, RECOVER II). Uvedené štú-

Tab. 1. Stratifikácia rizika rekurencie VTE [1].

Odhad dlhodobého rizika rekurencie	Rizikové faktory pre prvotnú PE	Príklady
Nízke (3 % za rok)	veľký prechodný alebo reverzibilný rizikový faktor asociovaný s > 10× vyšším rizikom pre prvotnú epizódu VTE (v porovnaní s pacientami bez rizika)	chirurgický výkon s anestéziou > 30 min imobilizácia na lôžku v nemocnici > 3 dni pre akútne ochorenie alebo akútnu exacerbáciu akútneho ochorenia (návšteva WC možná) trauma so zlomeninami menší chirurgický zákrok (anestézia < 30 min) hospitalizácia pre akútne ochorenie v trvaní < 3dni
	prechodný alebo reverzibilný rizikový faktor asociovaný ≤ 10× vyšším rizikom prvotného VTE	estrogénová liečba / kontraceptíva tehotenstvo / puerperium imobilizácia na lôžku pre akútne ochorenie bez hospitalizácie > 3 dni zranenie dolnej končatiny (bez fraktúry) spojené s horšou mobilitou ≥ 3dni dlhý let
Stredné (3 – 8 % za rok)	nemalignný perzistentný rizikový faktor	idiopatický črevný zápal aktívne autoimunitné ochorenie
	neidentifikovateľný rizikový faktor	aktívna malignita
Vysoké (> 8 % za rok)		jedna alebo viac predchádzajúcich epizód VTE bez veľkého prechodného alebo reverzibilného rizikového faktora antifosfolipidový syndróm

PE – pľúcna embólia; VTE – venózne tromboembolizmus

Tab. 2. VTE-BLEED – predikčný model rizika krvácania [2].

Parameter	Body	Kategórie rizika krvácania	Validácia
aktívna malignita	1,5	0 – 1 nízke ≥ 2 vysoké	podľa post-hoc analýzy randomizovaných klinických štúdií testujúcich NOAK vs. VKA
mužské pohlavie s nekontrolovanou hypertenziou	2		
anémia	1		
krvácanie v anamnéze	1,5		
vek ≥ 60 rokov	1,5		
dysfunkcia obličiek (CrCl 30 – 60 ml/min)	1,5		

NOAK – nové perorálne antikoagulanciá; VKA – antagonisty vitamínu K

die preukázali vysokú bezpečnosť a účinnosť v porovnaní so štandardnou liečbou nefrakcionovaným heparínom / nízkomolekulárnym heparínom s následnou liečbou VKA. V predĺženej trombopropyfylaxii prebehol s uvedenými molekulami tiež rad štúdií (tab. 3). Ich výsledky preukázali, že predĺžením „štandardnej“ dĺžky liečby môžeme dosiahnuť výraznú redukciu incidencie

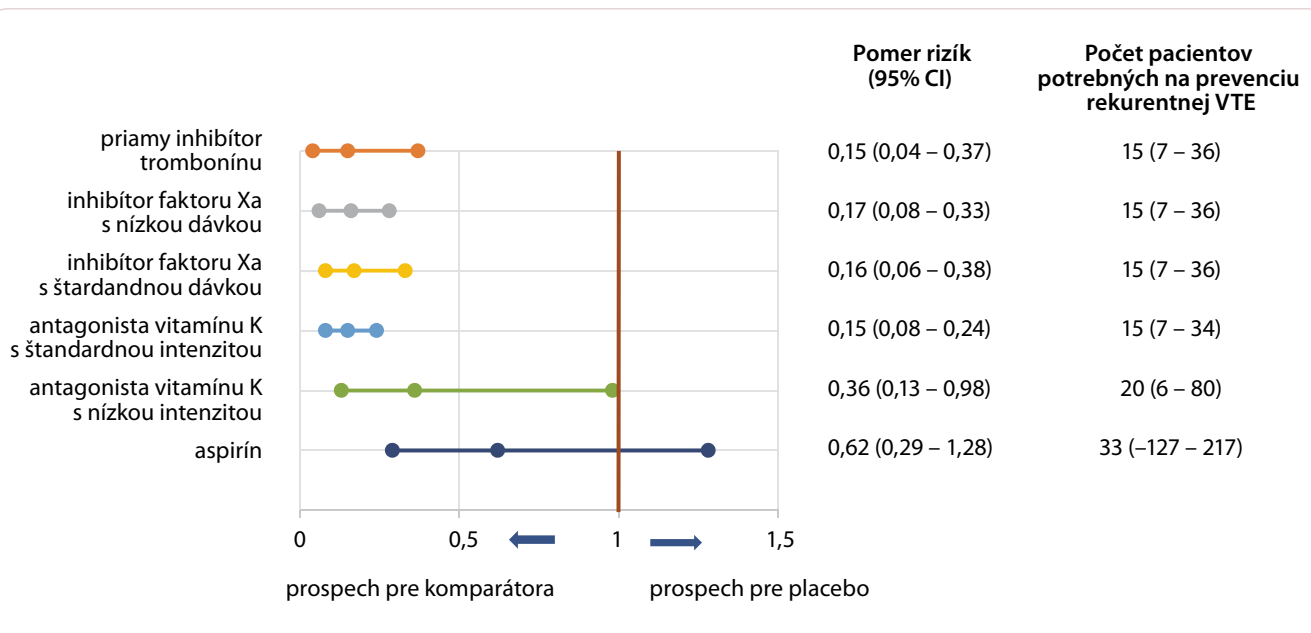
dälšej epizódy VTE, avšak za cenu vyššej incidencie krvácania. Výskyt krvácania a incidencia rekurentného VTE sa však medzi jednotlivými štúdiami líšili. Nedávno boli publikované metaanalýzy doposiaľ publikovaných prác o predĺženej liečbe v prevencii venózneho tromboembolizmu. Wang et al [5] do svojho súboru zaradil šestnásť štúdií s viac ako 22 tisíc pacientmi. V porovnaní s place-

bom alebo observáciou a s aspirínom bolo riziko rekurentného VTE nižšie pri liečbe s VKA s INR 2–3 (0,15 (0,08 – 0,24) a 0,23 (0,09 – 0,54)), aj s liečbou s nízkodávkovanými inhibítormi faktora Xa (0,16 (0,06 – 0,38) a 0,25 (0,09 – 0,66)), ako aj s liečbou so štandardne dávkovanými inhibítormi faktora Xa (0,17 (0,08 – 0,33) a 0,27 (0,11 – 0,65)), ako aj v porovnaní s liečbou s priamymi inhibítormi

Tab. 3. Prevencia rekurentného VTE: dizajn štúdií s NOAK.

Štúdiový liek	Štúdia	Počet pacientov	Liečba pred randomizáciou	Dávka štúdiového lieku	Komparátor	Dĺžka liečby (mesiace)
dabigatrán	RE-SONATE [9]	1 343	6 – 18 mesiacov VKA alebo dabigatrán	dabigatrán 150 mg BID	placebo	6
rivaroxabán	EINSTEIN-EXT [10]	1 196	6 alebo 12 mesiacov VKA alebo rivaroxabán	rivaroxabán 20mg OD	placebo	6 alebo 12
apixabán	AMPLIFY-EXT [11]	2 482	6 – 12 mesiacov štandardná liečba alebo apixabán	apixabán 2,5 alebo 5 mg BID	placebo	12
dabigatrán	RE-MEDY [9]	2 865	3 – 12 mesiacov VKA alebo dabigatrán	dabigatrán 150 mg BID	warfarín INR 2,5 – 3	6 – 36
rivaroxabán	EINSTEIN CHOICE [12]	3 365	6 – 12 mesiacov AKL (VKA, rivaroxabán, apixabán, dabigatrán)	rivaroxabán 20 mg OD alebo 10 mg OD	ASA 100 mg OD	6 – 12

VTE – venózne tromboembolizmus; NOAK – nové perorálne antikoagulanciá, VKA – antagonisty vitamínu K; BID – 2x denne, OD – 1x denne; ASA – kyselina acetylsalicylová



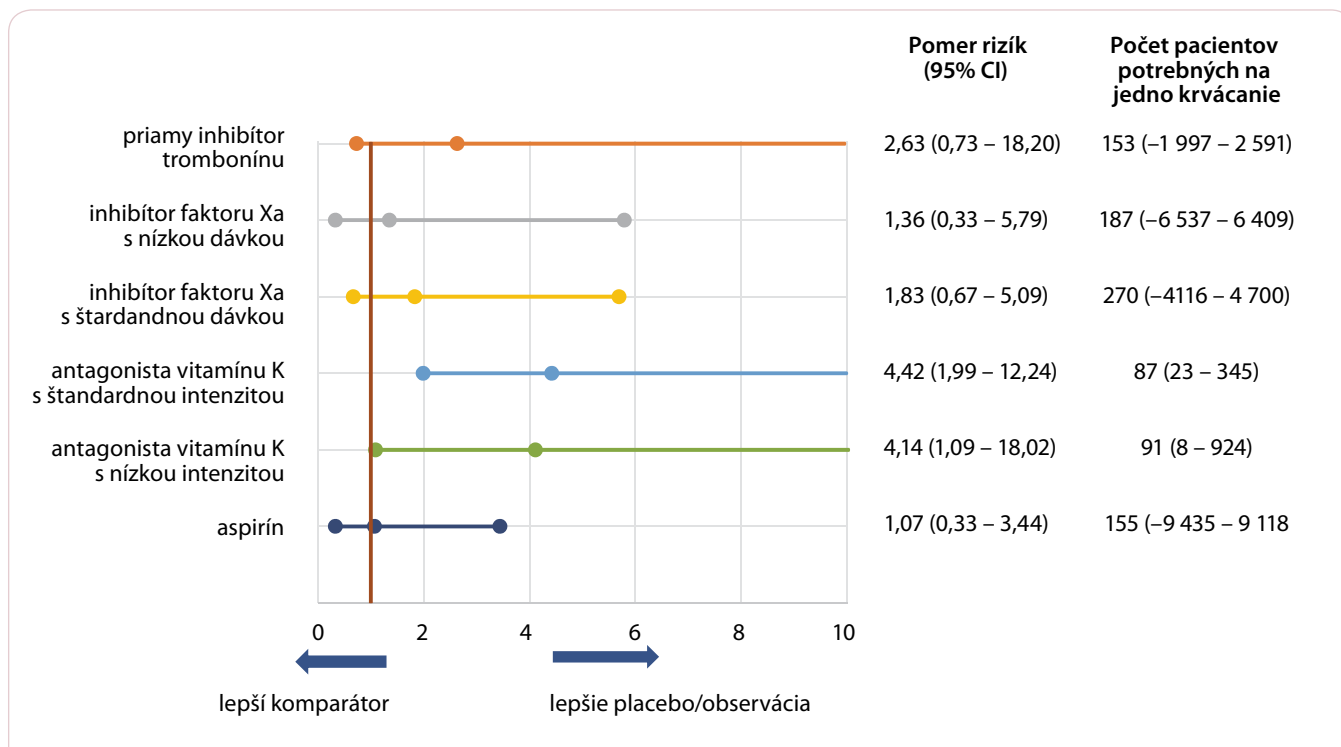
Obr. 1. Riziko rekurentného VTE pri liečbe orálnymi antikoagulanciami a aspirinom v porovnaní s placebom/observáciou [5].

trombínu (0,15 (0,04 – 0,37) a 0,23 (0,06 – 0,74)). Hoci riziko veľkého krvácania bolo vyššie u pacientov so štandardne vedenu liečbou VKA s INR 2–3 (4,42 (1,99 – 12,24) a 4,14 (1,17 – 18,86)) (graf 1 a 2). Mai et al vo svojej metaanalýze 18 štúdií (18 221 pacientov) preukázali redukcii rizika rekurencie VTE v porovnaní s observáciou/placebom [6]. VKA (RR 0,22; 95% CI 0,13 – 0,39) a NOAK (RR 0,25 – 0,32; 95% CI 0,13 – 0,52) boli účinnejšie

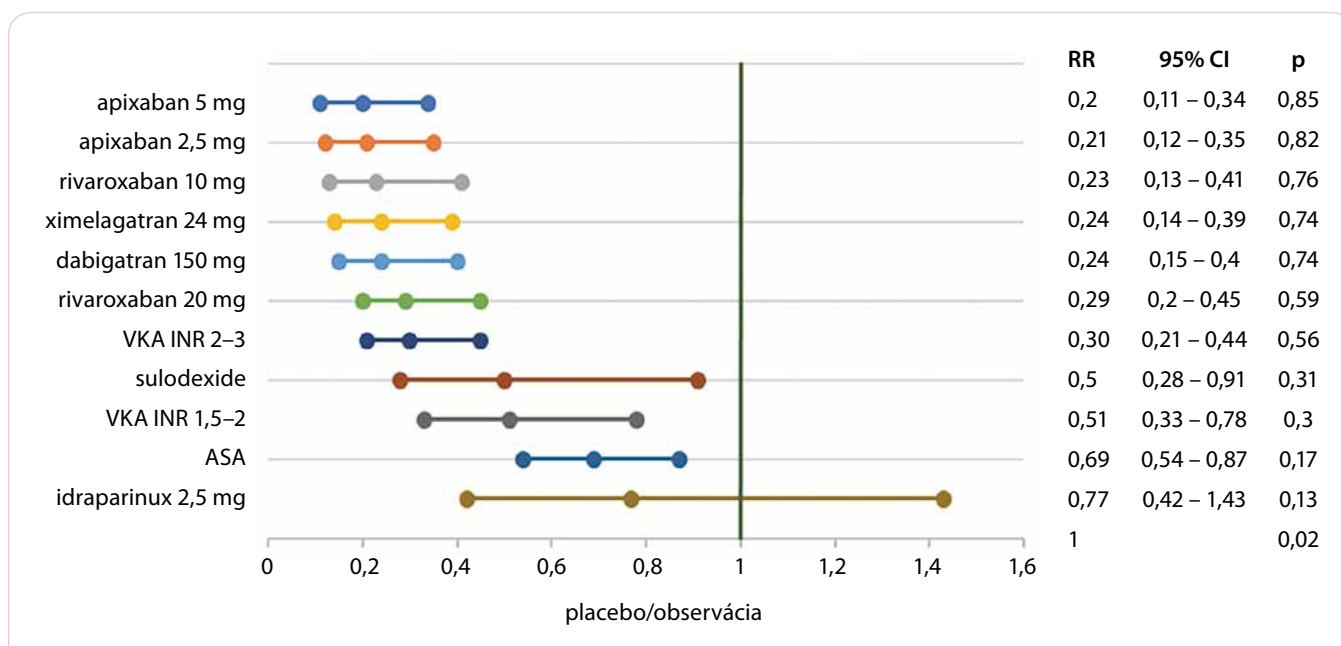
ako aspirin, pokiaľ VKA v nižších dávkach boli menej účinné ako VKA v štandardnej dávke (RR 2,47; 95% CI 1,34 – 4,55). Účinnosť NOAK v globále bola porovnateľná so štandardne dávkovanými VKA. Nízko- (RR 3,13; 95% CI 1,37 – 7,16) a štandardne dávkované VKA (RR 3,23; 95% CI 1,16 – 8,99) mali zvýšené riziko závažného krvácania, čo sa netýkalo žiadneho NOAK. Nízkodávkované NOAK aj VKA mali podobný efekt na zá-

važné krvácanie ako pri štandardnom dávkovaní. Pozoroval sa trend redukcii závažného krvácania a rozšíreného čistého klinického benefitu pri liečbe NOAK v porovnaní s VKA, ktorý však nebol štatisticky významný (graf 3).

Nateraz nemáme priame, tzv. head-to-head, štúdie porovnávajúce jednotlivé NOAK medzi sebou v indikácii venózneho tromboembolizmu, a preto presné rozdiely medzi jednotlivými mo-



Obr. 2. Riziko závažného krvácania pri liečbe orálnymi antikoagulantami a aspirinom v porovnaní s placebom/observáciou [5].



Obr. 3. Relatívne riziko (95% CI) pre čistý klinický benefit (rekurentný VTE + závažné krvácanie) podľa metaanalýzy oproti observácii/placebu [6].

INR – medzinárodný normalizovaný pomer; ASA – aspirin, VKA – antagonistyvitamínu K; VTE – venóznym tromboembolizmus

lekulami sa aktuálne stanoviť nedajú. Svetlo v uvedenej oblasti nám azda prinesú aktuálne prebiehajúce štúdie COBRR (NCT03266783). Aj preto sa zatiaľ musíme spoľahnúť na údaje z publi-

kovaných retrospektívnych analýz z rôznych zdravotníckych registrov. Napríklad Sindet-Pedersen et al analyzovali dáta z dánskeho národného registra a porovnával bezpečnosť a účinnosť rivaro-

xabánu a apixabánu u pacientov s VTE. Do analýzy zahrnuli 8 187 pacientov v 2,5-ročnom sledovanom období, z ktorých 1 504 pacientov dostávalo apixabán a 6 683 rivaroxabán. Štatisticky signifi-

Tab. 4. Odporúčania pre dĺžku liečby PE podľa Európskej kardiologickej spoločnosti (okrem pacientov s rakovinou) [1].

Odporúčania	Trieda	Úroveň
Antikoagulácia v liečebnej dávke sa odporúča pre všetkých pacientov s PE v trvaní ≥ 3 mesiace.	I	A
Pacienti, ktorým sa odporúča ukončiť liečbu po 3 mesiacoch		
U pacientov so sekundárnou PE/VTE, s veľkým prechodným / reverzibilným rizikovým faktorom sa odporúča ukončiť orálnu antikoaguláciu po 3 mesiacoch liečby.	I	B
Pacienti, ktorým sa odporúča predĺžiť antikoaguláciu po 3 mesiacoch		
U pacientov s rekurentnou epizódou VTE (t.j. najmenej s jednou predchádzajúcou PE alebo HŽT), ktorá nebola asociovaná s veľkým prechodným rizikovým faktorom sa odporúča trvalá antikoagulačná liečba.	I	B
U pacientov s antifosfolipidovým syndrómom sa odporúča trvalá antikoagulačná liečba VKA	I	B
Pacienti, u ktorých sa má zvážiť predĺžená antikoagulácia (> 3 mesiace)		
Predĺžená orálna antikoagulačná liečba neohraničeného trvania sa má zvážiť u pacientov s prvou PE bez identifikovateľného rizikového faktora.	Ila	A
Predĺžená orálna antikoagulačná liečba neohraničeného trvania sa má zvážiť u pacientov s prvou PE asociovanou s pretrvávajúcím rizikovým faktorom iným ako antifosfolipidovým syndrómom	Ila	C
Predĺžená orálna antikoagulačná liečba neohraničeného trvania sa má zvážiť u pacientov s prvou PE asociovanou s malým prechodným alebo reverzibilným rizikovým faktorom.	Ila	C
Dávka NOAK v predĺženej antikoagulačnej liečbe		
Pri predĺženej antikoagulačnej liečbe u pacientov s PE – okrem pacientov s rakovinou, sa má zvážiť redukovaná dávka apixabánu (2,5 mg 2x denne) alebo rivaroxabánu (10 mg 1x denne) po 6 mesiacoch antikoagulačnej liečby v terapeutickej dávke.	Ila	A
Predĺžená liečba s alternatívnym antitrombotickým liečivom		
U pacientov, ktorí odmietnu alebo nemôžu užívať akúkoľvek formu orálnych antikoagulancií, aspirín alebo sulodoxid, môže byť zvažovaný ako alternatíva k predĺženej profylaxii VTE.	IIb	B
Sledovanie pacientov počas antikoagulačnej liečby		
U pacientov s predĺženou antikoagulačnou liečbou treba v pravidelných intervaloch sledovať toleranciu a adhérenciu k liečbe, pečenevé a obličkové funkcie a prehodnocovať riziko krvácania.	I	C

PE – pľúcna embólia; VTE – venózne tromboembolizmus; NOAK – Nové perorálne antikoagulanciá; HŽT – hĺbková žilová trombóza

kančný rozdiel u oboch skupín v celkovej mortalite, rekurentnom VTE a počte hospitalizácií pre krvácanie sa nezistil [7]. V práci Dawwasa et al, rovnako porovnávali apixabán a rivaroxabán v uvedenej indikácii, bolo do retrospektívneho sledovania zahrnutých 15 254 pacientov (3 091 liečených s apixabánom a 12 163 s rivaroxabánom). Incidencia rekurentného VTE bola 3 na 100 osoborokov v skupine pacientov s apixabánom oproti 7 na 100 osoborokov u skupiny s rivaroxabánom. Incidencia závažného krvácania bola 3 na 100 osoborokov v skupine s apixabánom oproti 6 na 100 osoborokov v skupine s rivaroxabánom. V multivariátnom Cox regresnom modeli pacienti užívajúci apixabán v porovnaní s pacientmi užívajúcimi rivaroxabán boli asociovaní s nižším výsky-

tom rekurentného tromboembolizmu (HR 0,37; 95% CI 0,24 – 0,55); $p < 0,0001$) a veľkého krvácania (0,54; 0,37 – 0,82; $p = 0,0031$) [8].

ZÁVER

V sekundárnej prevencii rekurentného venózneho tromboembolizmu dnes odporúčame individuálny prístup zvažujúci jednak rizikové faktory rekurence VTE ako aj riziko krvácania. Aktuálne odporúčania pre dĺžku liečby PE (a VTE) podľa Európskej kardiologickej spoločnosti sú v tab. 4.

Literatúra

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and manage-

ment of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Respir J 2019; 54(3): pii 1901647. doi: 10.1183/13993003.01647-2019.

2. Khan F, Rahman A, Carrier M et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. BMJ 2019; 366: 14363. doi: 10.1136/bmj.l4363.

3. Carrier M, Le Gal G, Wells PS et al. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. Ann Intern Med 2010; 152(9): 578–589. doi: 10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00008.

4. Klok FA, Hösler V, Clemens A et al. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. Eur Respir J 2016; 48(5): 1369–1376. doi: 10.1183/13993003.00280-2016.

5. Wang K, van Es N, Cameron C et al. Extended treatment of venous thromboembolism:

a systematic review and network meta-analysis. *Heart* 2019; 105(7): 545–552. doi: 10.1136/heart-2018-313617.

6. Mai V, Bertolotti L, Cucherat M et al. Extended anticoagulation for the secondary prevention of venous thromboembolic events: An updated network meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14(4): e0214134. doi: 10.1371/journal.pone.0214134.

7. Sindet-Pedersen C, Staerk L, Pallisgaard JL et al. Safety and effectiveness of rivaroxaban and apixaban in patients with venous thromboembolism: a nationwide study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2018; 4(4): 220–227. doi: 10.1093/ehj-cvp/pyy021.

8. Dawwas GK, Brown J, Dietrich E et al. Effectiveness and safety of apixaban versus rivaroxaban for

prevention of recurrent venous thromboembolism and adverse bleeding events in patients with venous thromboembolism: a retrospective population-based cohort analysis. *Lancet Haematol* 2019; 6(1): e20–e28. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30191-1.

9. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368(8): 709–718. doi: 10.1056/NEJMoa1113697.

10. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363(26): 2499–2510. doi: 10.1056/NEJMoa1007903.

11. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboem-

bolism. *N Engl J Med* 2013; 368(8): 699–708. doi: 10.1056/NEJMoa1207541.

12. Weitz JI, Lensing AWA1, Prins MH et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017; 376(13): 1211–1222. doi: 10.1056/NEJMoa1700518.

MUDr. Tomáš Petrovič, PhD.

V. interná klinika
LF UK a UN Bratislava,
Nemocnica Ružinov
tomaspetrovic@centrum.cz

