

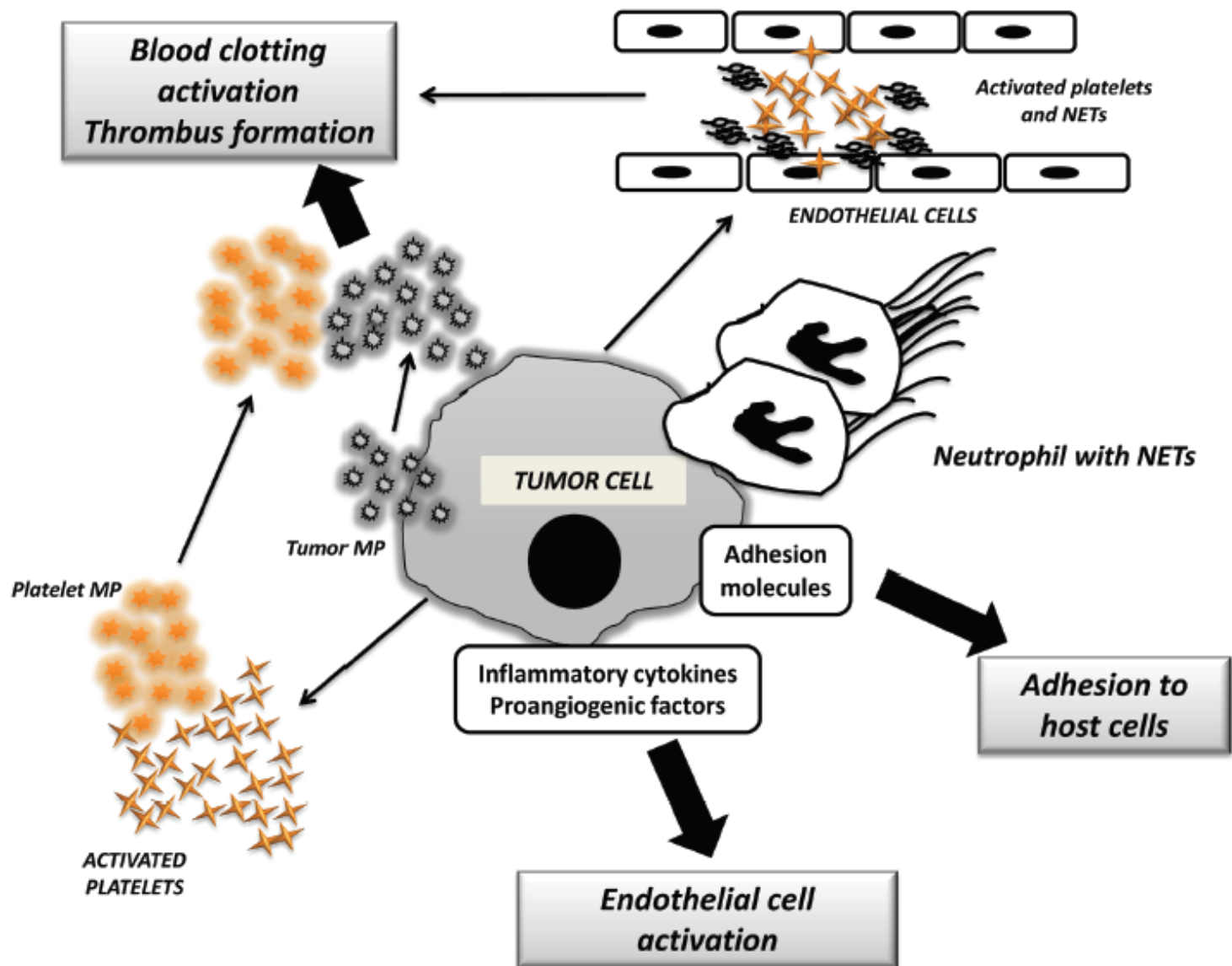
Hematolojik Kanserlerde Antitrombotik Tedavi ve Profilaksi

Bahriye PAYZIN

**İKÇÜ Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
3. Hematolojik Onkoloji Kongresi 24 Eylül
2016, Kıbrıs**

giriş

- ✓ TE: Solid tm'de genel populasyonun ~ 5 katı
- ✓ TE: Genel olarak kanserde %0,1-%60. Tip, evre, tedavi (cerrahi, RT, KT, hormon) ilişkili
- ✓ TE: Tanılı hastada izlemde %10-15'inde
- ✓ VTE: Kanserde ikinci mortalite ve morbidite nedeni
- ✓ Hematolojik malignitelerde insidens hakkında yeterli veri henüz yok



Klinik Etken

TİP: Pankreas, mide, akciğer, lenfoma, miyelom

EVRE: Yaygın > lokalize

TEDAVİ: KT, hormonal, kombinasyon, anti-anjiojenik, cerrahi

Biyolojik etken

TF (tm)

MikroP (tm/konakçı)

SK (TNF- α , IL-1 β)

ProAF (VEGF, bFGF)

Kanserle ilişkili VTE'de risk faktörleri

Hasta	Tedavi	Yüksek riskli ve ayakta kemoterapi alan hasta
-Aktif kanser -İleri evre -Kanser tipi *Beyin, pankreas, mide, mesane, jinekolojik, akciğer, LENFOMA, KMPH, böbrek, metastatik ca. -Vasküler yapılara bası yapan bölgesel bulky LAP -Akkiz/konjenital Trombofili -Komorbidite *Enfeksiyon, Akciğer, böbrek hast, KKY, Arteriyel TE -Kötü performans -İleri yaş	-Major cerrahi -Santral venöz kateter -İV kateter -Kemoterapi *IMiD+ HiDeKs -Hormon tedavisi *HRT *OKS *Tamoksifen *Dietilstilbesterol Değişebilir risk: -Obesite -Sigara -Hareketsizlik	-Yüksek VTE riskli aktif ca: *Mide, pankreas, akciğer, LENFOMA, jinekolojik, mesane, testis -KT öncesi trombosit sayısı>300.000/ mikrol, BK>11.000/mikrol, HGB<10 gr/dl -Eritropoetin kullanımı -Vücut kitle indeksi>35 kg/m² -Daha önce VTE geçirmiş olmak

Khorana risk tahmini (VTE ve KT)

Hasta özelliği	Risk sloru
Primer ca	
*Çok yüksek risk (mide, pankreas)	2
*Yüksek risk (akciğer, lenfoma, jinekolojik, mesane, testis	1
KT öncesi trombosit sayısı>350.000/mikrol	1
KT öncesi Hgb<10 g/dl veya ESAs kullanımı	1
KT öncesi BK>11.000/mikrol	1
BMI > 35 kg/m2	1

Toplam skor	Risk derecesi	Semptomatik VTE riski %
0	Düşük	0,8-3
1-2	Orta	1,8-8,4
3 ve daha fazla	Yüksek	7,1-41

HEMATOLOJİK NEOPLAZMALARDA TROMBOEMBOLİK KOMPLİKASYONLAR

Tanı	Hasta no	Tromboz sıklığı	Risk faktörü	Bölge	Kaynak
Akut lösemi	379	Tanıda %16,3 (ALL:%1,4, APL:%9,6 diğer AML:%3,2)	KT, hematolojik mg.	Venöz:%80, Arteriyel: %20	De Stefano et al
		6 ay sonra: ALL:%10,6, APL: %8,4, diğer AML: %1,7		Venöz ve PE	
	719	Toplam: %2 ALL ve AML aynı, tanıda:%2, izlemde: veri yok	KT, hematolojik mg, SVK	Venöz	Ziegler et al
	455	Toplam: %12, ALL ve AML benzer	KT, hematolojik mg.	-	Mohren et al
Agresif HDL	348	Toplam: %10,6	Yüksek derece histopatoloji, bulky hastalık, ven basısı, evre IV, B medyastinal 'clear cell' histoloji	Venöz	Mohen et al
	79	Toplam: %7,5		Venöz	Sgarabotto et al
	593	Toplam: %6,6. KT öncesi ve 3 ayda %77'si		-	Ottinger et al
DDHDL	65	Toplam: %3	2 hastada eş zamanlı östrojen tedavisi	Venöz	Sgarabotto et al
	485	Toplam: %5,77		-	Mohen et al
Hodgkin L.	63	Toplam: %3,17	belirtilmemiş	Venöz	Sgarabotto et al
	193	Toplam: %7,25			Mohen et al
B hücreli lösemi	310	Toplam: %6,1	Tromboz öyküsü (kişisel, ailesel), hareketsizlik, düşük albumin , yüksek lökosit sayısı	Venöz ve PE	Sallah et al
	268	Toplam: %5,22	Binet evre C, KLL'nin progresyonu	Venöz	Whittle et al
MGUS	174	Toplam: %7,5	>65y, M protein>16gr/L, MM /amiloidoza progresyon, lenfoprolif. hastalığın var olması	Venöz	Srkalovic et al
	1491	Toplam: %2,7	Arteriyel: KVS hastalığı, Venöz: M protein düzeyi	Arteriyel/Venöz:2,5-1,9/1000 hasta/yıl	Za et al
	5326	Tanıda: %3,4, 1,5/10 yılda:% 2,1-1,5		Venöz ve arteriyel	Kristinson et al
MM	18627	Tanı: %7,5, 1,5 yılda: %4,6, 10 yılda: %4,1	Hareketsizlik, cerrahi, enfeksiyon, SVK, EPO, akkiz hereditör trombofili, hızlanmış neoplastik aktivite		Kristinson et al
	404	Toplam: %10	Tromboz öyküsü (kişisel, ailesel), hareketsizlik, trombofili, Plazma H %, M protein, kreatinin düzeyi, KT		Srkalovic et al

AlloKÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI TMA

- AGVHD
- Siklosporin
- TBI
- Yoğun KT
- Sistemik enfeksiyon
- Kadın cinsiyet

ESA (epoetin, darbepoetin)

- TF ↑
- TAFI ↑
- Hipofibrinoliz
- Toplam RR:1,67
- RR: 0,7 (Hgb: 12-13 g/dL)
- Hedef Hgb: 12 g/dl
- Epoetin,
darbepoetin farksız

GCSF, GM-CSF

- KH donörlerinde:
- FVIII ↑
- Trombin-AT kompleksi ↑
- Protrombin fragman 1 ve 2 ↑
- TF antijen ve aktivitesi ↑

multipl miyelom: VTE (NCCN, 2016)

Risk	Öneri
<i>Bireysel</i>	
*Obesite *Geçirilmiş VTE *Santral Venöz Kateter (CVK) veya kalp pili *Komorbid hastalık (kalp, KBY, DM, akut enfeksiyon, hareketsizlik) *Cerrahi (genel cerrahi, herhangi bir anestezi, travma) *Epo kullanımı *Koagülasyon bozukluğu	*Risk faktörü yok /tek bir risk faktörü (bireysel veya miyelomla ilgili) ASA: 81-325 mg/gün *≥ 2 Risk faktörü 1) DMAH (40 mg/gün enoksiparin ya da eşdeğeri) veya 2) Tam doz varfarin (INR:2-3)
<i>MM'a bağlı</i>	
Miyelom tanısının kendisi Hiperviskozite	
<i>Miyelom tedavisi</i>	
IMiD içeren aşağıdaki kombinasyonlar *Yüksek doz deksametazon=> 480 mg/ay *Doksorubisin *Çoklu ajan KT	1) DMAH (40 mg/gün enoksiparin ya da eşdeğeri) veya 2) Tam doz varfarin (INR:2-3)

Akut lösemide trombohemorajik sendrom (THS)

- THS nedeni ile moratalite %7
- Tromboz riski: %5,1
- Heparin: (UFH: Erken trombohemorajik kayıpları önlemede yararı gösterilememiş.
- DMAH ve fondaparinuxsun APL'de THS'a bağlı ölüm oranını azalttığı gösterilmiş.
- DMAH'nin antiadeziv özelliği olduğu ve tümör endotel etkileşmesini in vitro azalttığı ve
- ATRA alan yüksek lökosit sayısı olan APL hastalarında ortaya çıkabilen retinoik asit sendromunu önlediği gözlemlenmiş.

KMPH (P Vera*ET)

- Hiperviskozite, lökositoz
- Tedavinin ilk 2 yılında tromboz: %23 (sadece filebotomi), %16 (P³² tedavisi). Üç yıl sonra tromboz riski benzer (filebotomi-sitoredüksiyon)
- SVO (%35), DVT (%22), AMİ (%12), Periferik arter oklüzyonu (%9)
- **ASA** major or minor tromboz riskini azaltır (relativ risk 0.42, 95% CI: 0.24-0.74)
- Tromboz varlığında rutin antikoagülasyon
- Süresi ?

VTE Profilaktik antikoagölasyon (NCCN 2016)

Etken	Standart doz	Obesite dozu (BMI>40mg/m ²)
DMAH		
*Dalteparin	5000 ü/gün/sc (yatan hastada kategori 1)	7500 ü/gün/sc (sınırlı veri)
*Enoksaparin	40 mg/gün/sc (yatan hastada kategori 1)	40 mg/12 saatte bir/sc
Fondaparinuxs	2,5 mg/sc/gün (yatan hastada kategori 1)	5 mg/gün/sc (sınırlı veri)
UFH	5000 ü/ 8-12 saatte bir sc (yatan hastada kategori 1)	7500 Ü/8 saatte bir/SC
ASA	81-325 mg po (sadece ayaktan düşük riskli MM)	Standart doz

*Heparin:2-3 günde bir hgb, hct, trombosit sayımı (14 gün). Sonra 2 haftada bir

*KBY (CrCl<30 ml/dak) tercih: deltaparin ya da UHF

*KBY'de fondaparinuxs kontrendike, orta düzey BY (CrCl:30-50 ml/dak), yaş>75 , VA<50 kg olanlarda dikkat),

VTE Terapötik antikoagülasyon (NCCN 2016)

Akut dönemde

- **DMAH** (tercihen)
 - Deltaparin 200ü/kg/gün/sc (30 gün sonra 150ü/kg)
 - Enoksaparin 1 mg/kg/12 saatte bir sc
- **Fondaparinux**: 2,5 mg (VA<50kg)/gün sc, 7,5 mg (50-100 kg), 10mg (VA>100 kg)
- **UHF**: 333ü/kg yükleme, 250ü/kg, 12 saatte bir sc
- DOAK önerilmez (Apiksaban, dabigatran, edoksaban, rivaroksaban)

VTE Terapötik antikoagülasyon (NCCN 2016)

Kronik idame

- **DMAH:** İlk 6 ay monoterapi (kategori1) (proksimal VTE, PE ve ileri evre/metastatik kanserde VTE tekrarını önlemede)
- **Varfarin:** 2,5-5 mg/gün başlama. INR (2-3)
 - 5 gün akut dönemde kullanılan DMAH ile birlikte
 - Monoterapiye geçerken INR haftada iki gün, monoterapide sabit INR:2-3 elde edilince en az ayda bir)
- DOAK önerilmez (Yeterli klinik deneyim ve araştırma, risk-yarar hesabı)

Antikoagulasyon süresi (NCCN 2016)

- **EN AZ 3 ay**
- **Kateterle ilişkisiz** DVT ve PE'de aşağıdaki koşullar sürdüğü sürece devam
 - Aktif kanser
 - Tedavi sürecinde
 - Rekürrens için risk faktörleri var
- **Kateter ilişkili** trombozda kateter kaldığı sürece. 3 ay...
- **Hasta ile görüşerek** değerlendirme:
 - Hasta reddetti
 - Tedavi avantajı yok. Sınırlı sağkalım, yüksek risk, onkolojik girişim (-)
 - Palyatif yarar yok (bacakta şişmeyi önleme)
 - Antikoagülan tedaviye bağlı (ağrılı enjeksiyon, sık kan alma)

Tedavi ve profilakside antikoagölasyon kontrendikasyonları (NCCN 2016)

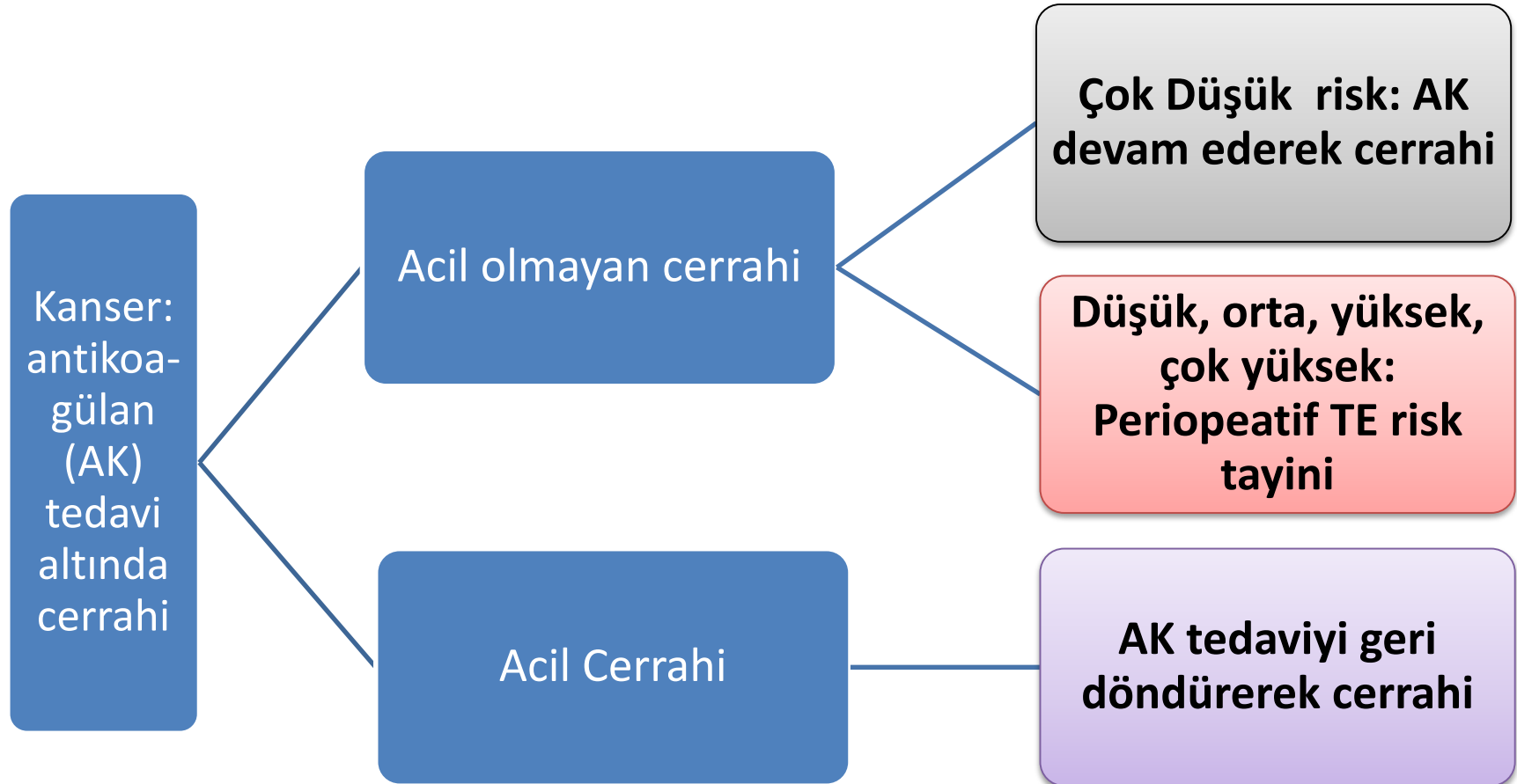
- **MUTLAK**

- SSS kanaması, spinal ve kafa içi yüksek kanama riskli lezyon
- Aktif kanama (major: 2 Ü/24 saat transfüzyon)

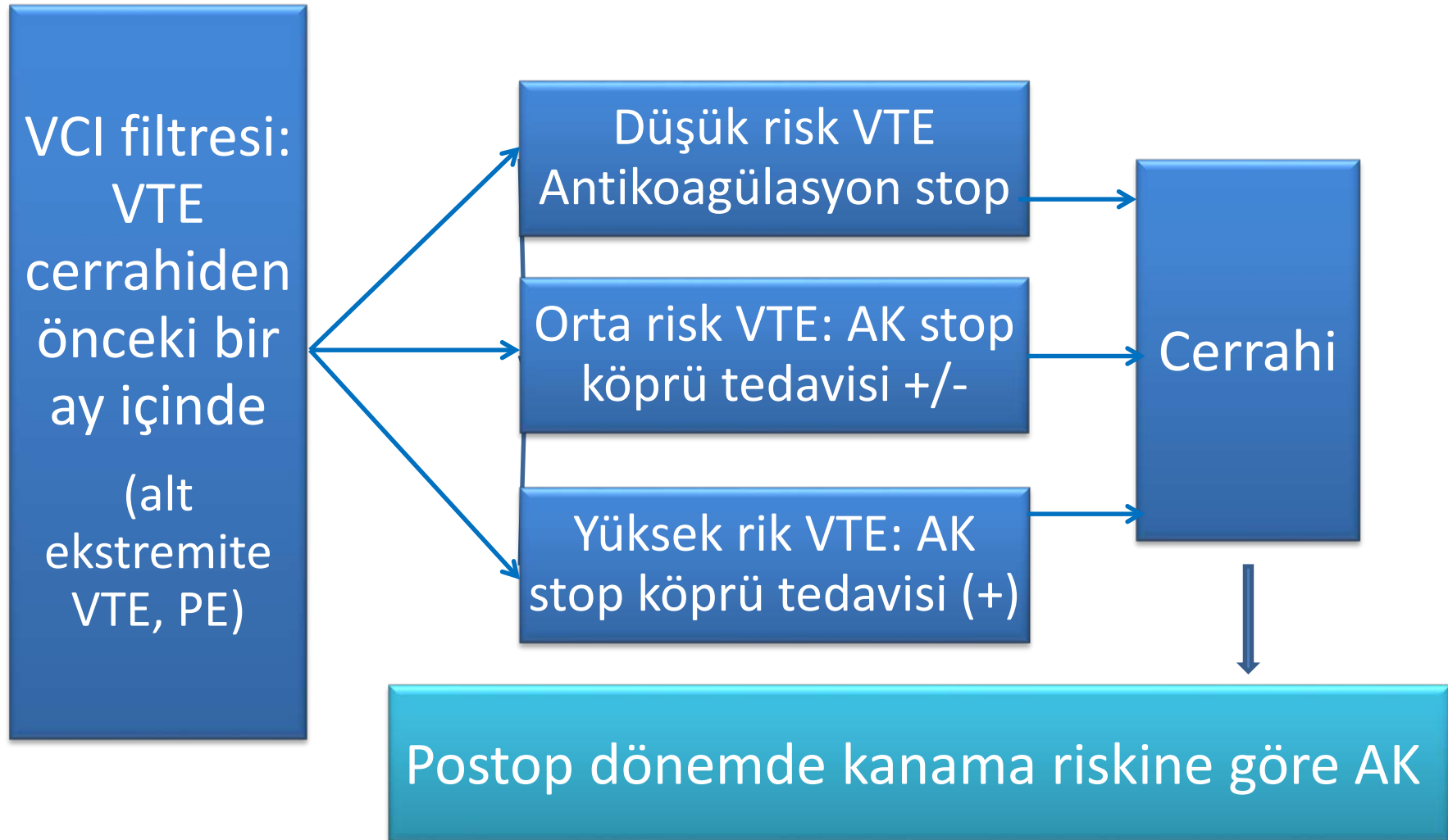
- **GÖRECE**

- Kronik, klinik olarak anlamlı ve 48 saaten uzun süren kanama
- Trombositopeni (<50.000/mikrol)
- Ağır trombosit fonksiyon bozukluğu (üremi, ilaç, displazi)
- Koagülopati
- Sinir sistemi anestezisi / lomber ponksiyon (Kateterin çekilmesi ya da takılması için profilaktik doz DMAH için 12 saat, tedavi dozu için 24 saat beklenmeli. Kateter çıkarıldıktan en az 4 saat sonra heparin verilebilir)
- Yüksek riskli travma (düşme)
- Girişimsel spinal, ağrıya yönelik işlemler

Cerrahi sırasında kanama riskine göre antikoagülan tedavi (NCCN 2016)



Düşük, orta, yüksek, çok yüksek kanama riski varsa: Perioperatif TE risk (2016 NCCN)



Periopeatif TE risk tayini (2016 NCCN)

TE risk	Yıllık oran	Mekanik protez kapak	AF	VTE	Trombofili
Yüksek	>%10	-Mitral -Caged ball aort -GİA veya inme (son 6 ayda)	-KKY (skor>5) -GİA (3 ay) -Romatizmal kalp hastalığı	-DVT veya PE (son 3 ayda)	-PC eksikliği -PS eksikliği -ATIII eksikliği -FV hom. Mut -Pr hom Mut -AFA
Orta	%5-10	Bileaflet aort + ek olarak: -AF, inme, GİA, EHT, DM, KKY, yaş>75	-KKY (skor 3 ya da 4)	-DVT/PE (son3-6 ay içinde) -DVT/PE tekrarı -Aktif kanser/ son 6 ayda kanser tedavisi	Heterozigot FV ve protrombin gen mutasyonu
Düşük	<%5	Bileaflet aort kapağı var, ek risk yok	-KKY (skor0-2) -GİA, inme öyküsü yok	12 aydan önce tek VTE, başka risk yok	Hiperhomosiste-inemi, yüksek FVIII, IX, XI

Postop dönemde kanama riskine göre AK (NCCN 2016)

TE riski	Kanama Riski kategorisi		
YÜKSEK	Çok Düşük	Düşük-Orta	-Yüksek-Çok Yüksek
	-Hedef INR ile varfarine devam -Dabigatran, apiksaban, rivaroksaban, fondaparinux tedavisine devam	-Cerrahiden <u>5 gün önce</u> varfarin stop -<u>Köprü tedavisi</u>: Varfarin kesildikten 2 gün sonra: *Tedavi dozu DMH *Tedavi dozu UFH -Cerrahiden <u>24 saat önce</u> DMAH stop (24 saat etkili olan DMAH yarı dozda) -UHF cerrahiden 4-6 saat önce stop	- Cerrahiden <u>5-7 gün önce</u> varfarin stop -<u>Köprü tedavisi</u>: Varfarin kesildikten 2 gün sonra: *Tedavi dozu DMH *Tedavi dozu UFH -Cerrahiden <u>24 saat önce</u> DMAH stop (24 saat etkili olan DMAH yarı dozda) -UHF cerrahiden 4-6 saat önce stop
		Post op: -DMAH veya UFH: <u>12-24 saat sonra profilaksi dozu, 48 saat içinde tedavi dozu</u> -Normal diyetle geçilince varfarin: 24-48 saat içinde	Post op: -DMAH veya UFH: <u>24 saat sonra profilaksi dozu, 72 saat içinde tedavi dozu</u> -Normal diyetle geçilince varfarin: 48-72 saat içinde

Cerrahi işlemlerde kanama riski (NCCN 2016)

Kanama riski	Cerrahi işlem	Antikoagülasyon
Çok Yüksek	-Spinal, kafa içi, -Mesane, prostat -Kalp kapak, koroner bypass, greft	Profilkasi: 24 saat Tedavi: 72 saat sonra
Yüksek	-Kalp PM, Defibrilatör -Major kanser cerrahisi -Major vasküler cerrahi (AAA, perif bypass) -Rekonstruktif plastik cerrahi -Böbrek/krc biyopsisi -Polipektomi (kolonoskopi) -Major ortopedik -Baş-boyun	Profilaksi 12-24 saat sonra Tedavi: 48-72 saat sonra
Orta	Major karın ve göğüs cerrahisi	Profilaksi 12-24.Tedavi: 24-48. saat
Düşük	-Laparoskopik kolesistektomi ve herni tamiri -Koroner anjioplasti -Artroskopi, bronkoskopi ve biyopsi -SVK çekilme -Çoklu dış çekimi dışeti cerrahisi	Profilaksi: 12saat içinde Tedavi: 24-48 saat sonra
Çok Düşük	-Tek dışçekimi, kanal tedavisi -Küçük dermatolojik işlem (scc,bcc, nevus) -Katarakt, GIS endoskopi ve biyopsi -Eklem ponksiyonu, eklem ve yumuşak doku enjeksiyonu, ECT	Antikoagülasyonun kesilmesi gerekmez

Thrombotic and infectious complications of central venous catheters in patients with hematological malignancies

R. S. Boersma^{1*}, K.-S. G. Jie¹, A. Verbon², E. C. M. van Pampus³ & H. C. Schouten³

Author	Year	Study design	No. CVCs	CVC-related thrombosis, <i>n</i> (%)	(A)Symptomatic	CVC care
Boraks <i>et al.</i>	1998	Retrospective	115	15 (13.0)	Symptomatic	Heparin flush twice weekly
		Prospective	108	5 (4.6)	Symptomatic	Heparin flush and warfarin 1 mg/day
Ratcliffe <i>et al.</i>	1999	Prospective	23	2 (8.7)	Symptomatic	Daily heparin-saline flushes
Nouwen <i>et al.</i>	1999	Prospective	48	7 (14.6)	(A)Symptomatic	Not mentioned
Lagro <i>et al.</i>	2000	Retrospective	163	10 (6.1)	Symptomatic	Daily heparin-saline flushes/no prophylaxis
			125	10 (8.0)	Symptomatic	7 days nadroparin s.c.
			102	7 (6.9)	Symptomatic	10 days nadroparin s.c.
Fijnheer <i>et al.</i>	2002	Prospective	94	9 (9.6)	Symptomatic	Daily heparin-saline flushes
			183	23 (12.6)	Symptomatic	10 days of LMWH s.c./4 weeks of heparin
Harter <i>et al.</i>	2002	Prospective	233	4 (1.5)	(A)Symptomatic	10,000 IE heparin i.v./day
Male <i>et al.</i>	2003	Prospective	85 children	29 (34.1)	(A)Symptomatic	Continuous UFH or flushes
Lordick <i>et al.</i>	2003	Prospective	43	13 (30.2)	(A)Symptomatic	Continuous UFH/LMWH s.c./low-dose heparin
Cortelezzi <i>et al.</i>	2003	Retrospective	137	14 (10.2)	Symptomatic	Weekly heparin flush and LMWH or UFH or none
Van Rooden <i>et al.</i>	2005	Prospective	105	13 (12.4)	Symptomatic	Daily urokinase in lumina of the CVC
Abdelkefi <i>et al.</i>	2005	Prospective	102	10 (9.8)	(A)Symptomatic	Saline infusion
			102	2 (2.0)	(A)Symptomatic	Continuous infusion of UFH
Cortelezzi <i>et al.</i>	2005	Prospective	458	35 (7.6)	Symptomatic	Not mentioned
						14.2% antithrombotic prophylaxis
Magagnoli <i>et al.</i>	2006	Retrospective	254	3 (1.2)	Symptomatic	1 mg of warfarin daily

J Thromb Haemost 2013; **11**: 71–80.

International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer

P. DEBOURDEAU,^{*}¹ D. FARGE,^{†‡}¹ M. BECKERS,^{§¶} C. BAGLIN,^{§¶} R. M. BAUERSACHS,^{**}

SVK ile birlikte olan trombozda tedavi önerileri:

1- En az 3 ay antikoagulan tedavi yapılmalıdır.

*DMAH tek başına tercih edilir.

*DMAH (5 gün) + VKA da kullanılabilir (INR:2-3).

2- SVK çalışıyorsa, doğru yerdeyse ve enfekte değilse, ya da hasta için yaşamsal önem taşıyorsa yerinde bırakılır.

*Kateterin çekilmesi teorik olarak tromboemboli riskini akla getirir. Trombolitik tedavi daha üstündür ancak kanama komplikasyonu daha fazladır.

International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer

P. DEBOURDEAU,^{*}¹ D. FARGE,^{†‡}¹ M. BECKERS,^{§¶} C. BAGLIN,^{§¶} R. M. BAUERSACHS,^{**}

SVK uygulamasında profilaktik antikoagülan uygulaması:

- 1- Rutin profilaksi önerilmez (1A).**
- 2- Kateter doğru yerde bulunmalıdır.** Distal ucu VCS ve sağ atriumun birleşme yerinde olmalıdır (1A).

BSH rehber önerisi

- Aktif kanseri olan hastalar hastane yatışında kontrendikasyon olmadıkça tromboprofilaksi almalıdır (2C),
- Abdominal ya da pelvik cerrahiye giden hastalar tromboprofilaksi almalıdır (2B)
- Ayaktan aktif kanseri olan hastalarda TE riski hesaplanmalıdır. Çoğu hasta profilaksi almasa da yüksek riskli olduğu dikkate alınır. (2B)
- IMiD tedavisi alan MM hastalarına kontrendikasyon olmadıkça profilaksi yapılmalıdır (1A)
- Trombosit sayısının $<50.000/\mu\text{L}$ olması profilaksi için görece kontrendikasyondur (1C)

BSH rehber önerisi

- Kanserle ilişkili VTE 6 ay DMAH verilmelidir (1A)
- VCI filtresi AK kontrendike ise takılır ve AK tedavi uygun olduğunda en kısa sürede çıkarılır (2C)
- Aktif kanserde kanama riski dikkate alınarak antikoagülasyon sürdürülür (2B)
- Trombosit sayısı <50.000 ise, trombosit desteği ile ≥ 50.000 /mikrol eldesi ile tam doz antikoagülasyon yapılır (özellikle tromboz gelişiminden sonra) (2D)
- Trombosit sayısı 25-50.000/mikrol arasında ise DMAH için sık değerlendirme yapılır (2D)
- Trombosit sayısı <25.000/mikrol ise tam doz antikoagülyasyondan kaçınmalıdır (1D)

- TEŞEKKÜRLER SABRINIZ İÇİN.....