

Behandeling van trombose bij kankerpatiënten

Een DOAC voor iedereen?

Nick van Es
Fellow vasculair geneeskunde
Amsterdam UMC, locatie AMC
n.vanes@amsterdamumc.nl

Disclosure

- Advisory board fees LEO Pharma, Daiichi Sankyo en Bayer

Casus

- 70-jarige man met **gemetastaseerd ALK-positief NSCLC** waarvoor op korte termijn start monotherapie crizotinib 2dd
- WHO performance status 1, gewicht 70 kg (BMI 23 kg/m²)
- Op staging CT-scan: **incidentele longembolie** in segmentele tak (zonder klachten)
- Overige medicatie: geen
- Lab: eGFR 55 mL/min, geen andere afwijkingen
- Wat doet u?

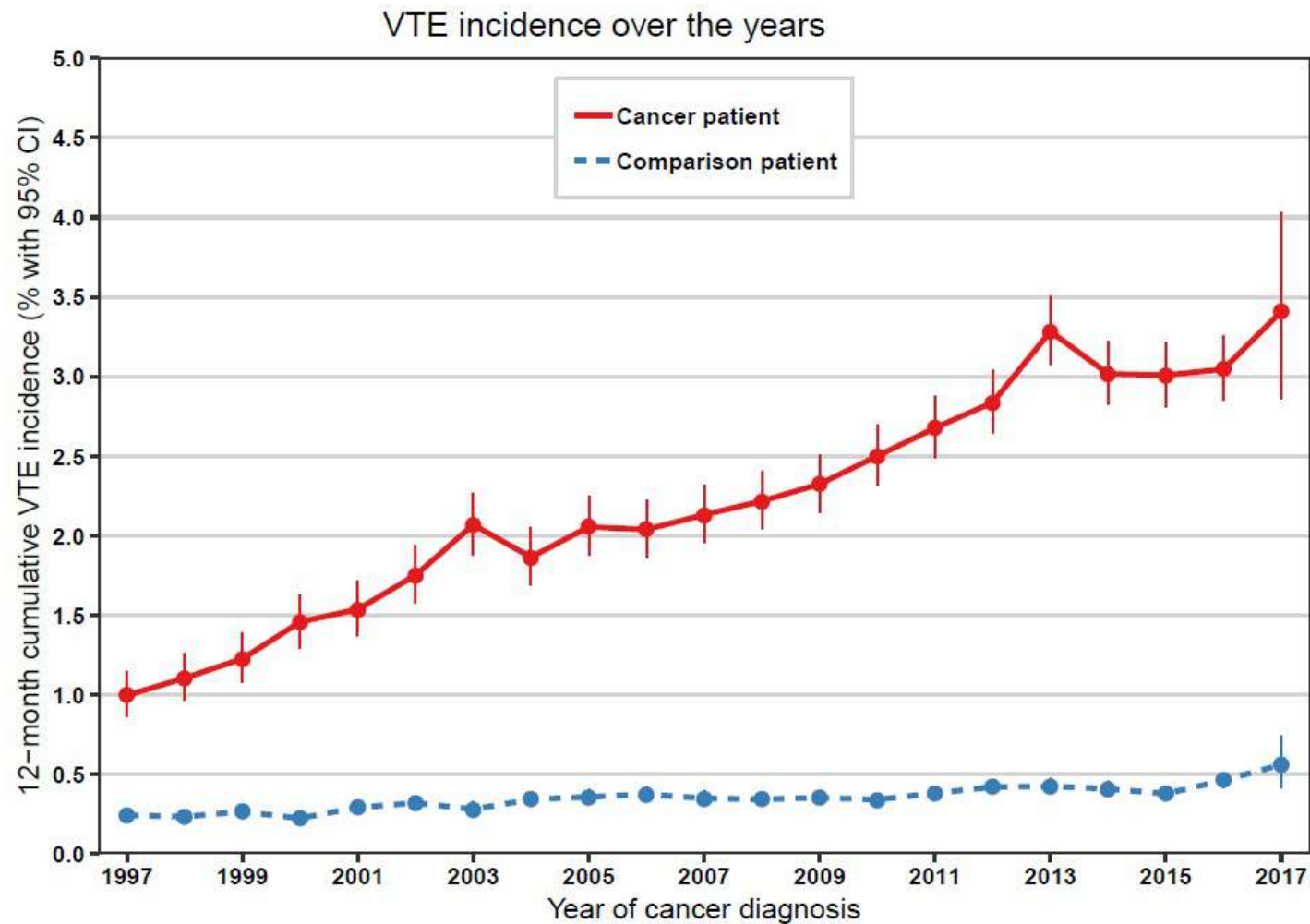
Wat doet u?

1. DOAC
2. LMWH

Inhoud

- Korte recap belangrijkste fase 3 RCTs: DOAC vs LMWH
- Gastro-intestinale maligniteiten
- Incidentele longembolieën
- Medicatie-interacties
- Behandeling na 6 maanden
- Recidief VTE onder antistolling

VTE incidentie bij kankerpatiënten neemt toe



**6-maanden incidentie
HR 11.5 (95% CI 11-12)**

Tromboserisico zeer verschillend



1-2% per jaar

2-10% per jaar

10-20% per jaar

Tumor type:

Mammacarcinoom
Prostaatcarcinoom

Longcarcinoom
Coloncarcinoom

Pancreascarcinoom
Glioblastoom

Kankerstadium:

Lokaal

Lymfekliermetastasen

Afstandsmetastasen

Kankerbehandeling:

Geen behandeling

Hormoontherapie

Chemotherapie /
targeted therapie

Leeftijd:

<50 jaar

50-75 jaar

>75 jaar

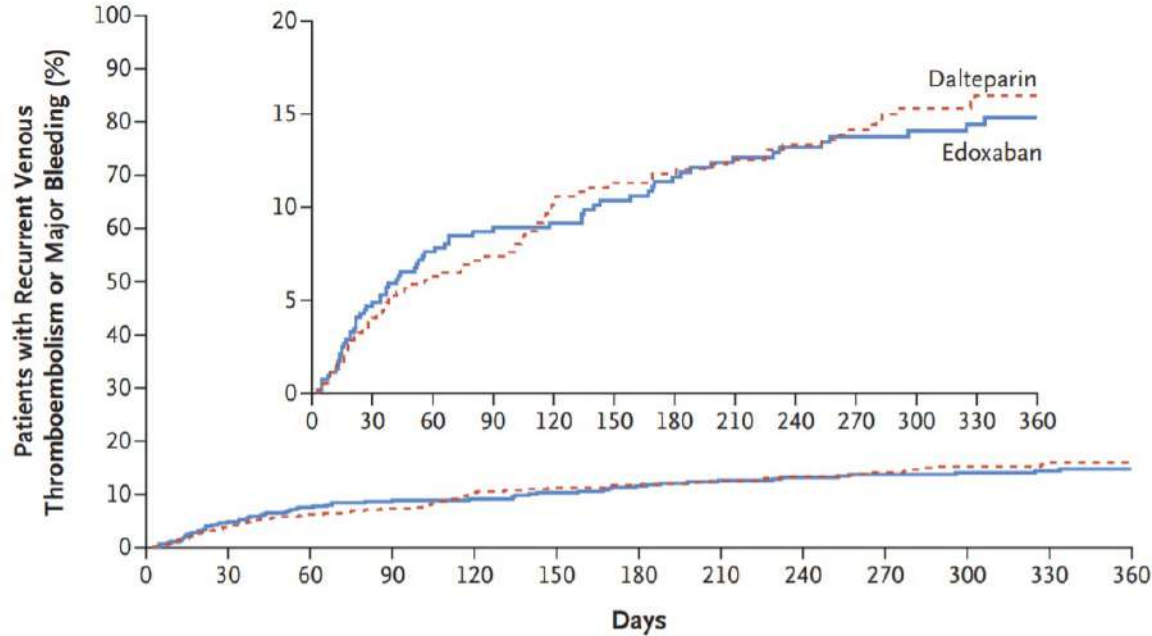
NIV – Antitrombotisch beleid anno 2020

- Behandel patiënten met VTE en een maligniteit met **therapeutisch LMWH** of een **DOAC**
- Indien maligniteit van tractus digestivus (inclusief lever- en pancreastumoren), tractus urogenitalis of hoog geschat bloedingsrisico op basis van andere factoren bij voorkeur met **LMWH**
- Er is ten tijde van de literatuursearch alleen bewijs voor **edoxaban** en in mindere mate voor **rivaroxaban**
- Behandel gedurende ten minste **zes maanden**; deze behandeling kan worden verlengd zo lang er sprake is van een actieve maligniteit, chemotherapie of adjuvante behandeling
- Overweeg een bij toeval ontdekte longembolie op dezelfde manier te behandelen als een symptomatische longembolie

RCT data

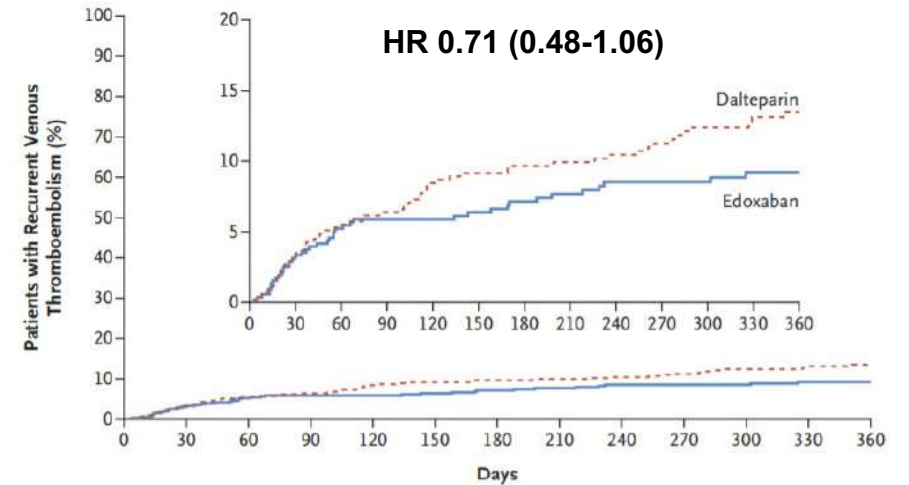
	Hokusai VTE Cancer (N=1,046)	Caravaggio (N=1,155)
Interventie	Edoxaban 60 mg 1dd (na 5 dagen LMWH)*	Apixaban 10 mg 2dd (na 1 week: 5 mg 2dd)
Controle	Dalteparine 200 IU/kg (dosisreductie 75% na 1 md)	Dalteparine 200 IU/kg (dosisreductie 75% na 1 md)
Follow-up	12 maanden	6 maanden
Longembolie +/- DVT	63%	55%
Incidentele VTE	33%	20%
Leeftijd	64 jaar	67 jaar
eGFR 30-50 mL/min	7%	10%
Solide tumor	89%	93%
Hematologische maligniteit	11%	7%
Afstandsmetastasen	53%	NR
Actieve behandeling	72%	62%
Mortaliteit na 6 maanden	26%	25%

Recidief VTE of ernstige bloeding Hokusai (edoxaban)

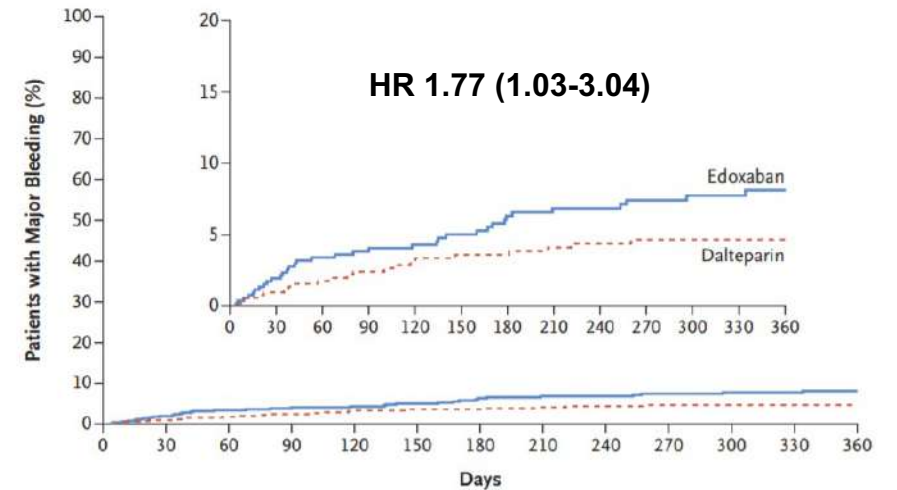


No. at Risk	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Edoxaban	522	472	429	407	388	360	345	328	310	295	270	237	161
Dalteparin	524	485	449	420	385	364	352	340	324	313	276	241	171

HR 0.97 (0.70-1.36)
P=0.006 for noninferiority
P=0.87 for superiority



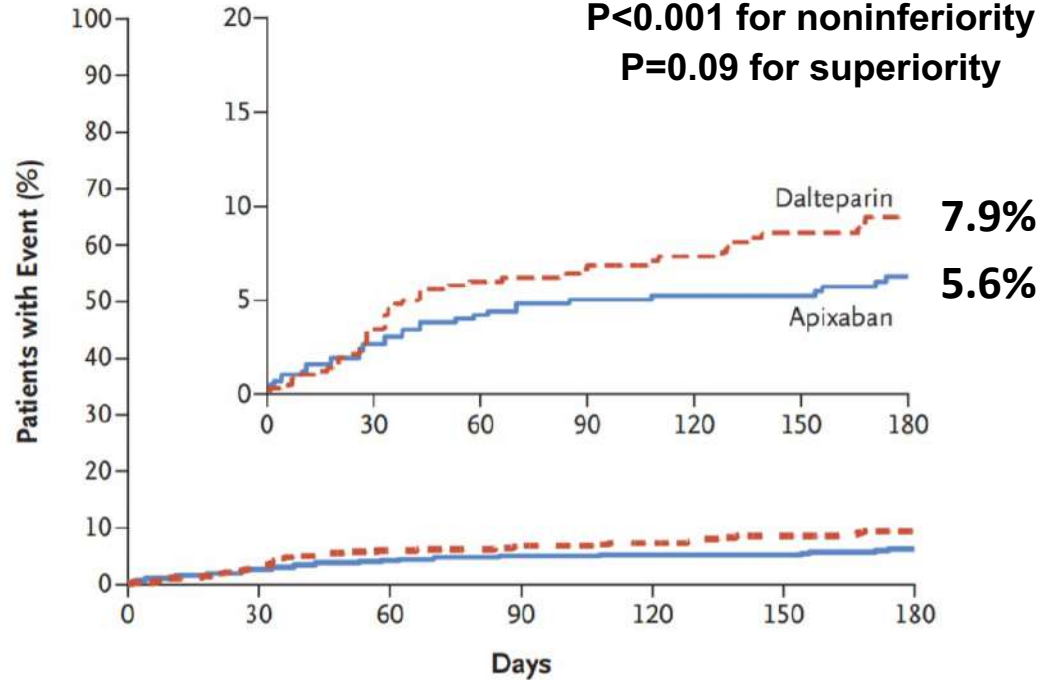
No. at Risk	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Edoxaban	522	480	437	415	395	370	356	340	320	307	281	245	168
Dalteparin	524	488	452	423	389	370	358	348	333	321	282	246	174



No. at Risk	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Edoxaban	522	484	447	426	404	375	358	343	323	308	282	248	168
Dalteparin	524	497	466	436	409	390	378	356	346	335	298	262	183

Caravaggio: recidief VTE en ernstige bloeding

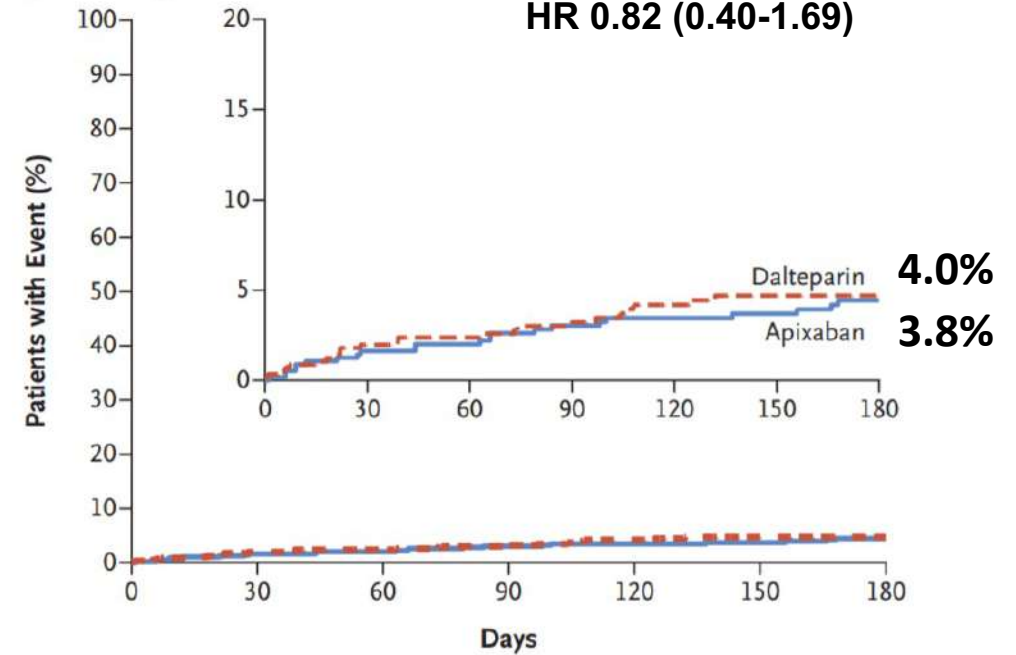
A Recurrent Venous Thromboembolism
HR 0.63 (0.37-1.07)
P<0.001 for noninferiority
P=0.09 for superiority



No. at Risk

Dalteparin	579	507	462	417	383	352	217
Apixaban	575	522	481	453	424	399	241

B Major Bleeding
HR 0.82 (0.40-1.69)



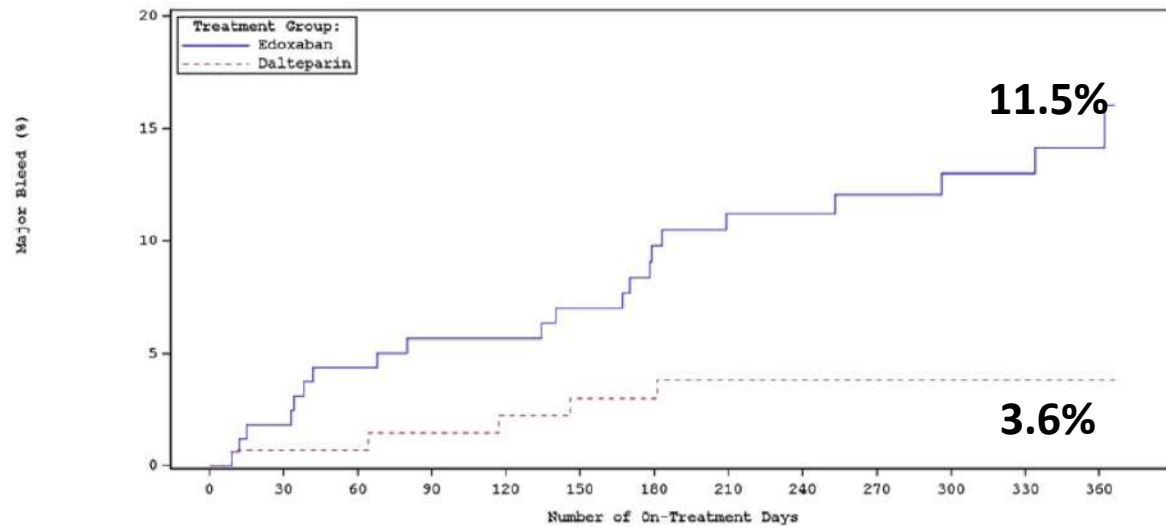
No. at Risk

Dalteparin	579	510	473	430	387	355	222
Apixaban	575	527	490	458	427	402	238

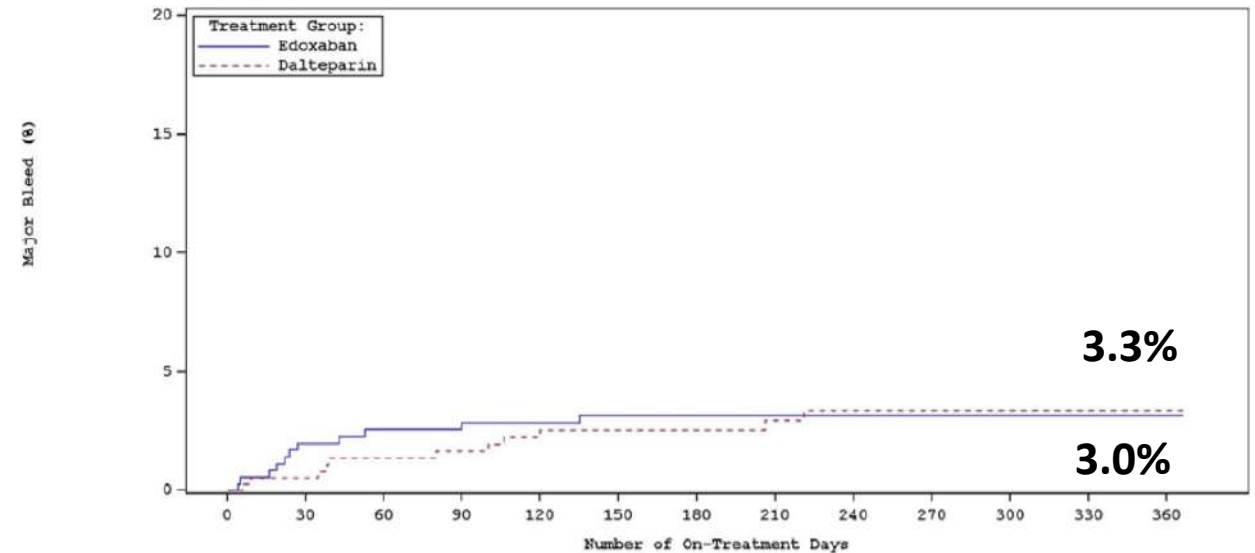
Gastro-intestinale maligniteit

Hoog risico gastro-intestinale bloedingen in Hokusai

**Ernstige bloeding
Gastro-intestinale maligniteit (N=305)**



**Ernstige bloeding
Andere solide tumoren (N=628)**

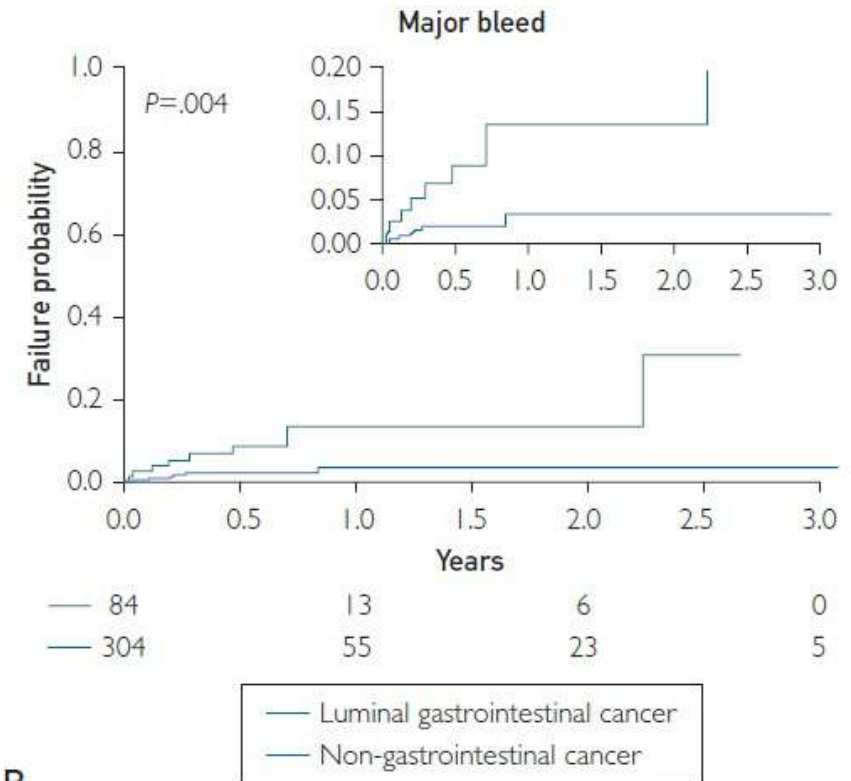


Geen hoger risico in Caravaggio (apixaban)

- Ernstige bloedingen bij patiënten met gastro-intestinale tumor
 - Apixaban: $9/188 = 4.8\%$
 - Dalteparine: $9/187 = 4.8\%$
- Ernstige bloedingen bij patiënten met andere maligniteit
 - Apixaban: $13/388 = 3.4\%$
 - Dalteparine: $14/392 = 3.6\%$

'Real-world' data

- 394 kankerpatiënten met VTE
 - 84 luminale GI maligniteit
 - 304 overige maligniteit
- Allemaal apixaban
- Na 6 maanden: 7.1% ernstige bloeding
- In ieder geval niet lager dan met rivaroxaban of enoxaparine

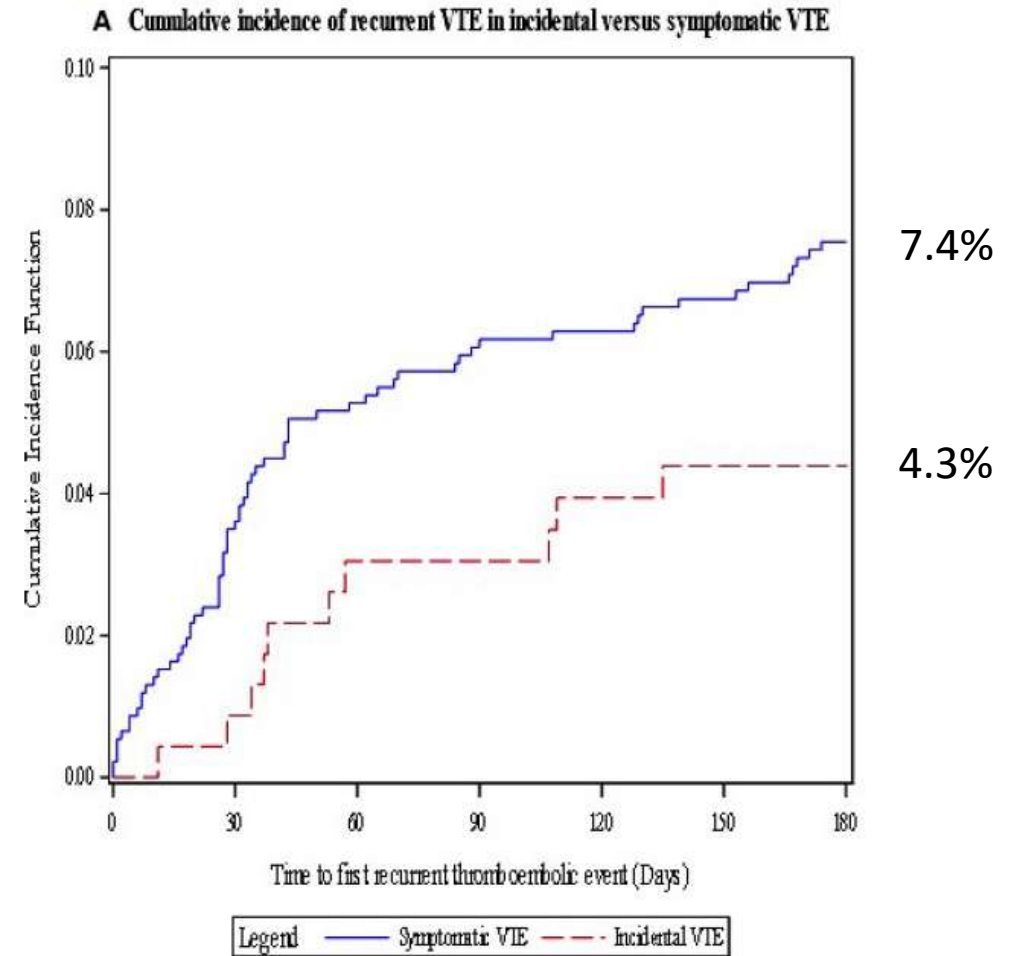
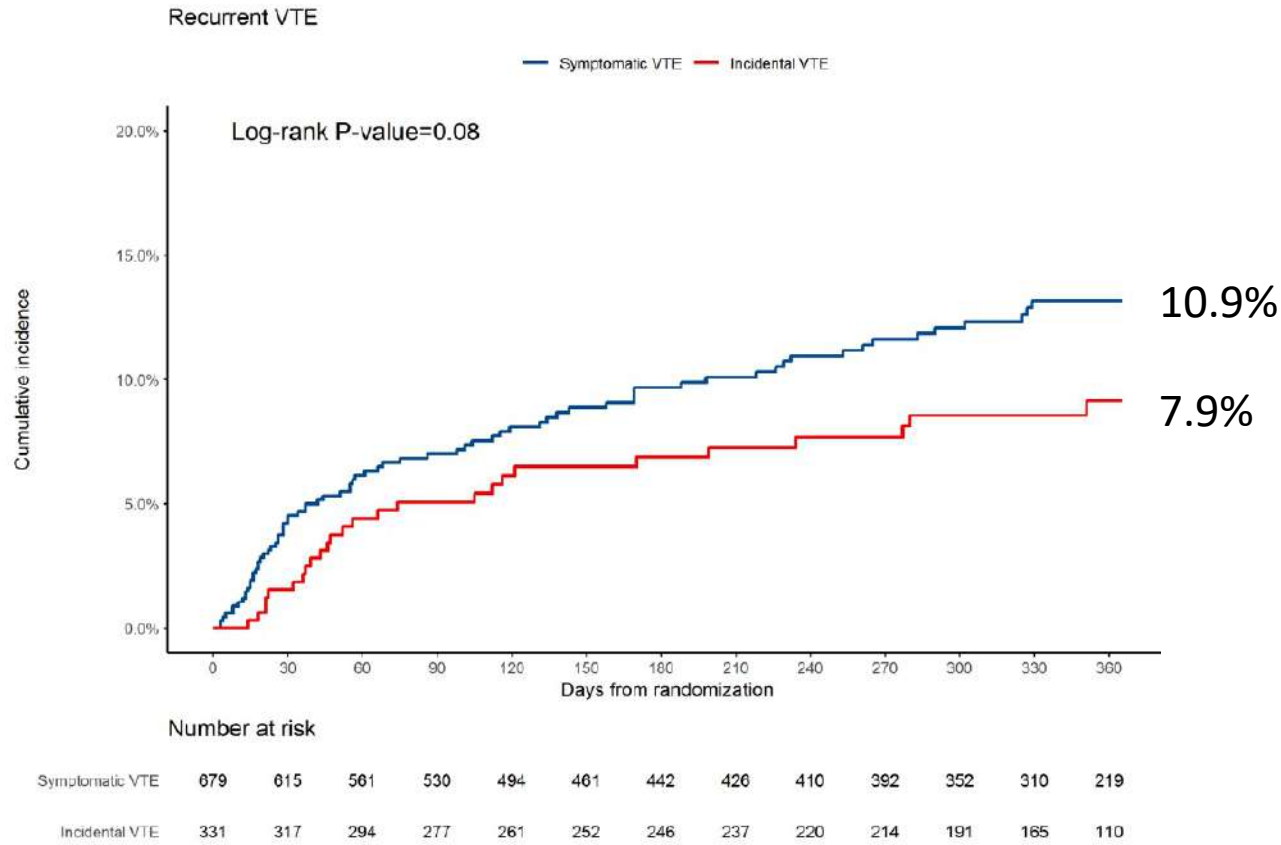


B

Outcome	Major bleeding		P value
	Luminal GI cancer (n=240)	Non-GI cancer (n=776)	
Apixaban (n)	84	304	
Per 100 person-years	15.59	3.26	.004 ^{b,c}
At 3 months	4 (4.8)	5 (1.6)	.09 ^d
At 6 months	6 (7.1)	6 (2.0)	.01 ^{d,e}
Rivaroxaban (n)	48	167	
Per 100 person-years	2.04	4.91	.37 ^b
At 3 months	0 (0.0)	7 (4.1)	.15 ^d
At 6 months	0 (0.0)	8 (4.7)	.12 ^d
Enoxaparin (n)	108	305	
Per 100 person-years	3.17	9.76	.08 ^b
At 3 months	2 (1.9)	14 (4.6)	.20 ^d
At 6 months	3 (2.8)	20 (6.6)	.14 ^d

Bij toeval gevonden VTE

Incidentele VTE: recidief risico iets lager



Medicatie-interacties

ESC guidance m.b.t. DOACs/chemotherapeutica

	Via	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
P-gp substrate		Yes	Yes	Yes	Yes
CYP3A4 substrate		No	≈25%	<4%	≈18%
Vinblastine	Strong P-gp induction; CYP3A4/P-gp competition				
Doxorubicin	Strong P-gp induction, mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition				
Imatinib, Crizotinib	Strong P-gp inhibition, moderate CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition				
Abiraterone	Moderate CYP3A4 inhibition, strong P-gp inhibition; CYP3A4/P-gp competition				
Enzalutamide	Strong CYP3A4 induction, strong P-gp inhibition; CYP3A4/P-gp competition				
Vandetanib, Sunitinib	Strong P-gp inhibition; CYP3A4 competition				

Blue (dark):
Contraindicated/not advisable due to reduced NOAC plasma levels

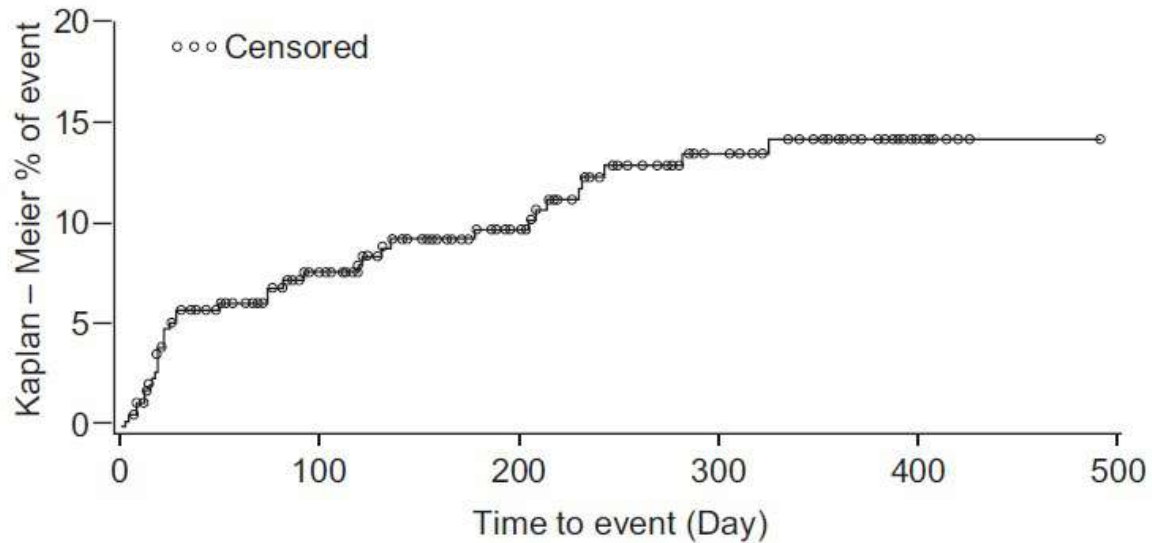
Red:
Contraindicated/not advisable due to increased plasma levels

Uncertainties: potential interaction with chemotherapy

Strong P-gp inhibitors	Strong P-gp inhibitors	Moderate/strong CYP3A4 inducers	Moderate/strong CYP3A4 inhibitors
Imatinib Crizotinib Enzalutamide Abiraterone Tamoxifen Tacrolimus Sunitinib	Vinblastine Doxorubicine Vandetanib	Paclitaxel Vemurafenib	Abiraterone Enzalutamide
DOAC level ↑	DOAC level ↓	DOAC level ↓	DOAC level ↑

Behandeling na 6 maanden

Behandeling na 6 maanden: weinig evidence



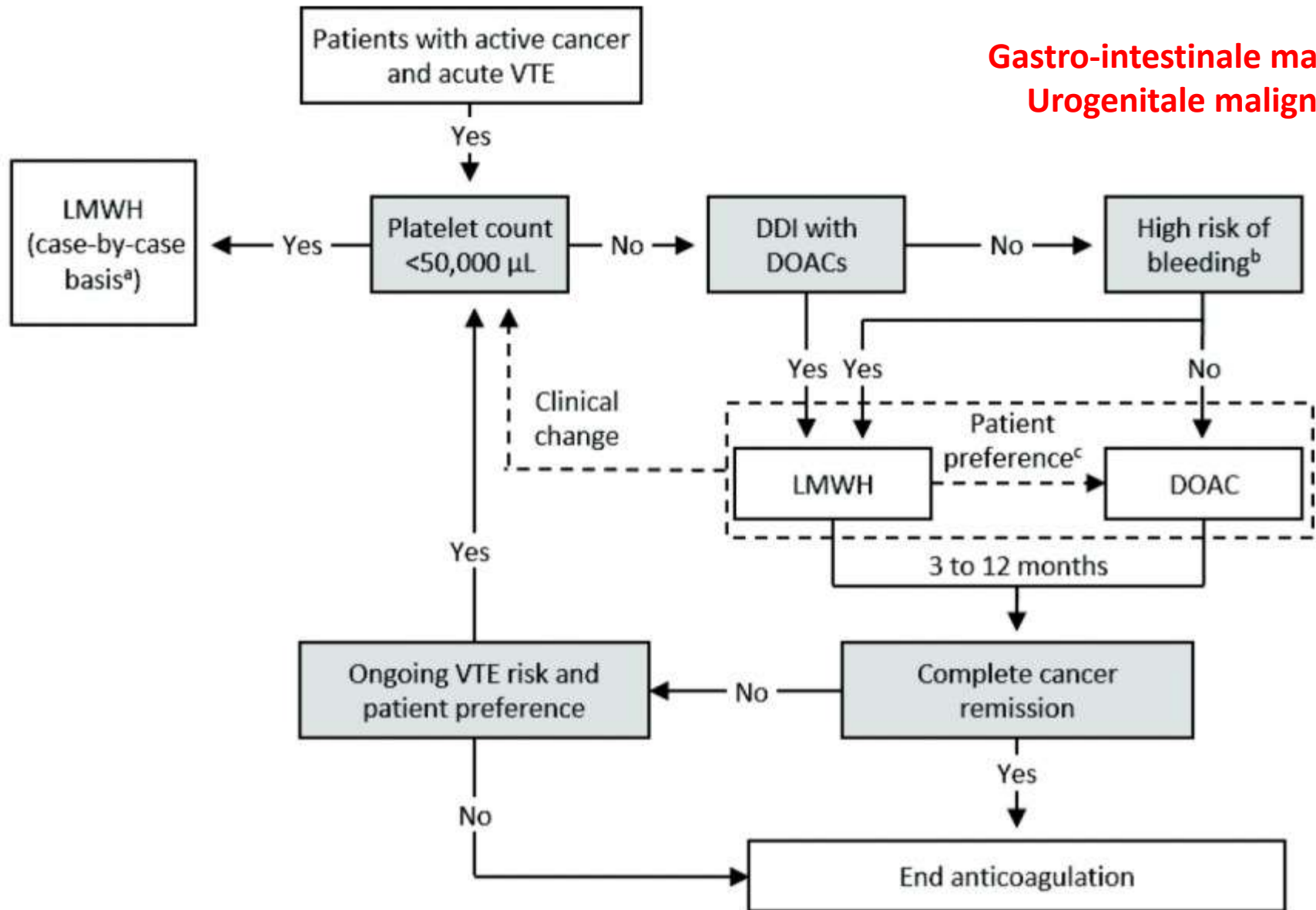
Total ($N = 334$)

Time period	Incidence n/N^a	(%)	95% confidence interval ^b
1-6 months	29/334	8.7	5.9, 12.2
7-12 months	8/194	4.1	1.8, 8.0

	Outcomes after 6 mo ^a		
	Edoxaban (n = 294)	Dalteparin (n = 273)	Hazard ratio (95% CI)
Recurrent VTE			
Overall period	4 (1.4%, 0.04 to 4.7)	8 (2.9%, 0.9-4.9)	0.48 (0.14-1.63)
During treatment with study drug	2 (0.7%, 0 to 1.6)	3 (1.1%, 0-2.3)	-
During treatment with any anticoagulant	3 (1.0%, 0 to 2.2)	7 (2.6%, 0.7-4.4)	0.36 (0.09-1.47)

Behandeling na 6 maanden: lage dosis DOAC?

- Internationale API-CAT trial
- Sample size: 1.722 patiënten met actieve kanker na 6 maanden VTE behandeling
- RCT: apixaban 2.5 mg 2dd vs apixaban 5 mg 2dd (dubbel-blind)
- Verwachte einddatum: 30 november 2022



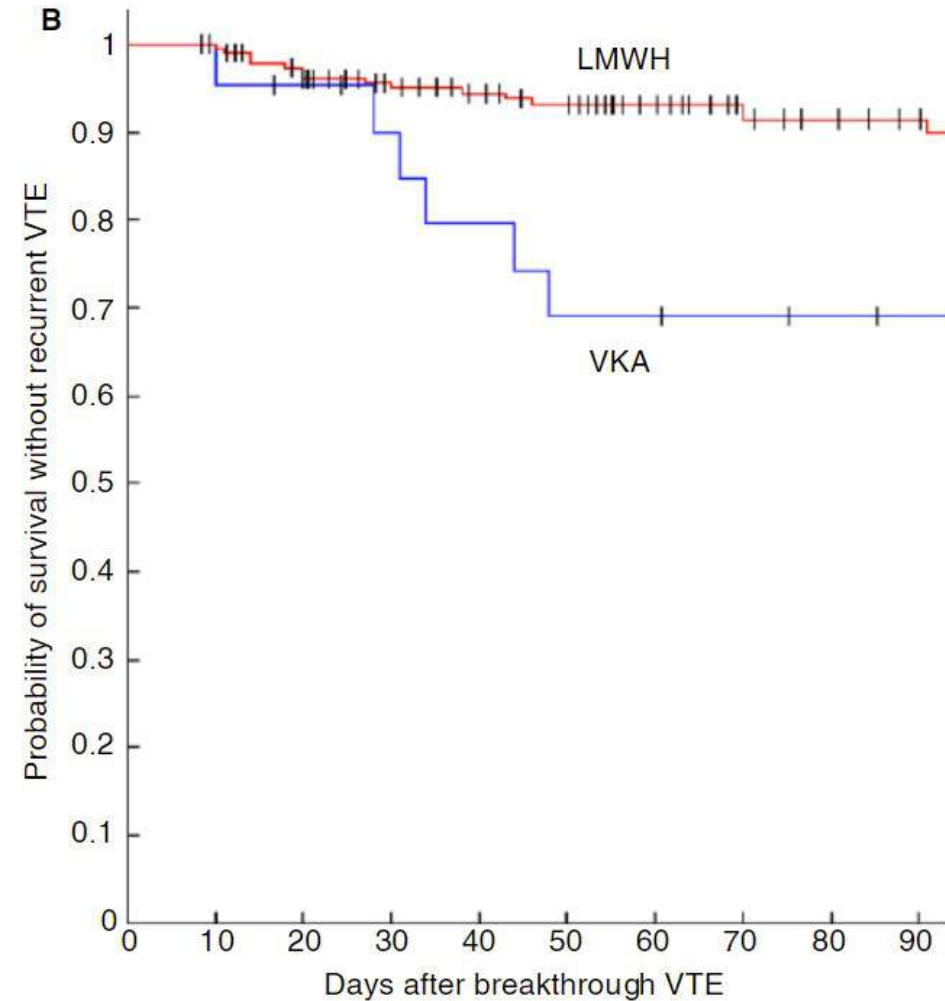
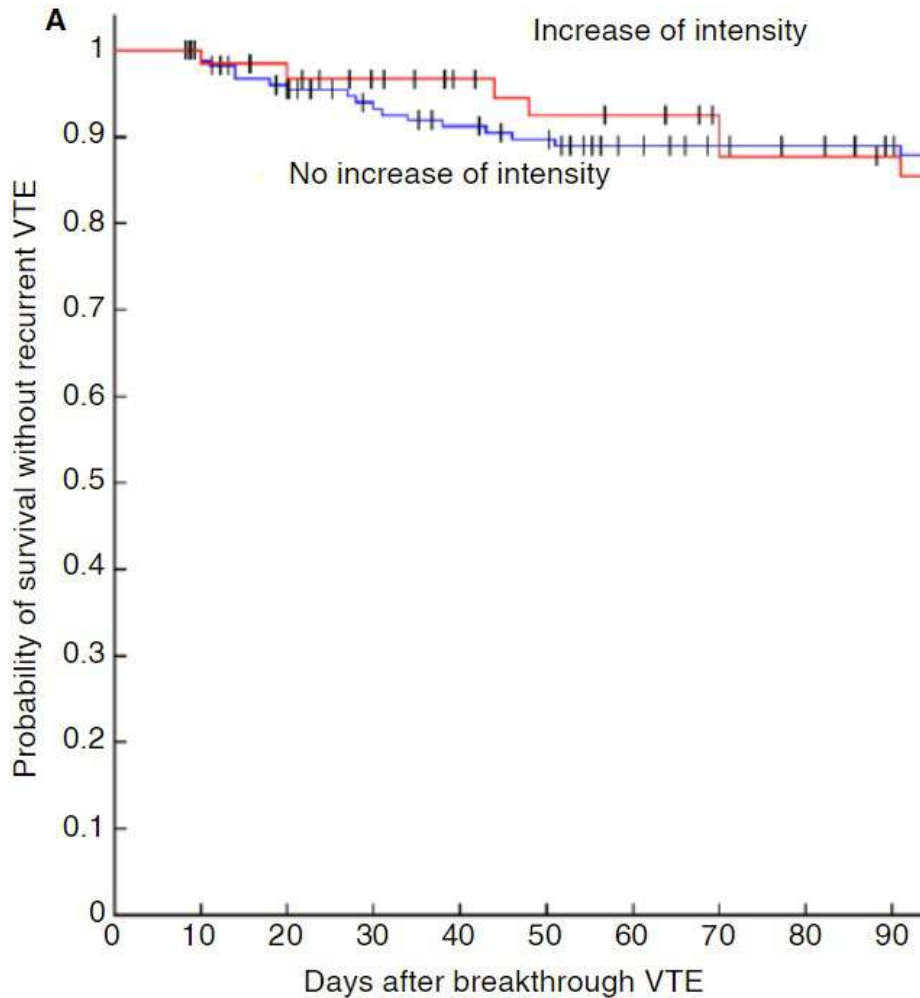
**Gastro-intestinale maligniteit
Urogenitale maligniteit?**

Recidief VTE onder antistolling

Recidief VTE ten tijde van antistolling

- Risico op recidief VTE
 - ~6% met DOAC in eerste 6 maanden
 - ~8% met LMWH in eerste 6 maanden
- Check:
 - Klopt de diagnose?
 - Compliantie?
 - Correcte dosis?
 - Medicatie-interactie ?
 - Meet eventueel anti-Xa activiteit?

Uitkomsten na recidief VTE in LMWH tijdperk



Behandeling van recidief: casus

- 72-jarige patiënt met pancreascarcinoom, sinds 3 maanden behandeling met rivaroxaban 20 mg 1dd vanwege longembolie
- Recidief symptomatische longembolie (nieuwe stolsels), hemodynamisch stabiel
- Geen aanwijzingen voor incompliantie, heeft rivaroxaban ingenomen met eten, geen medicatie-interacties

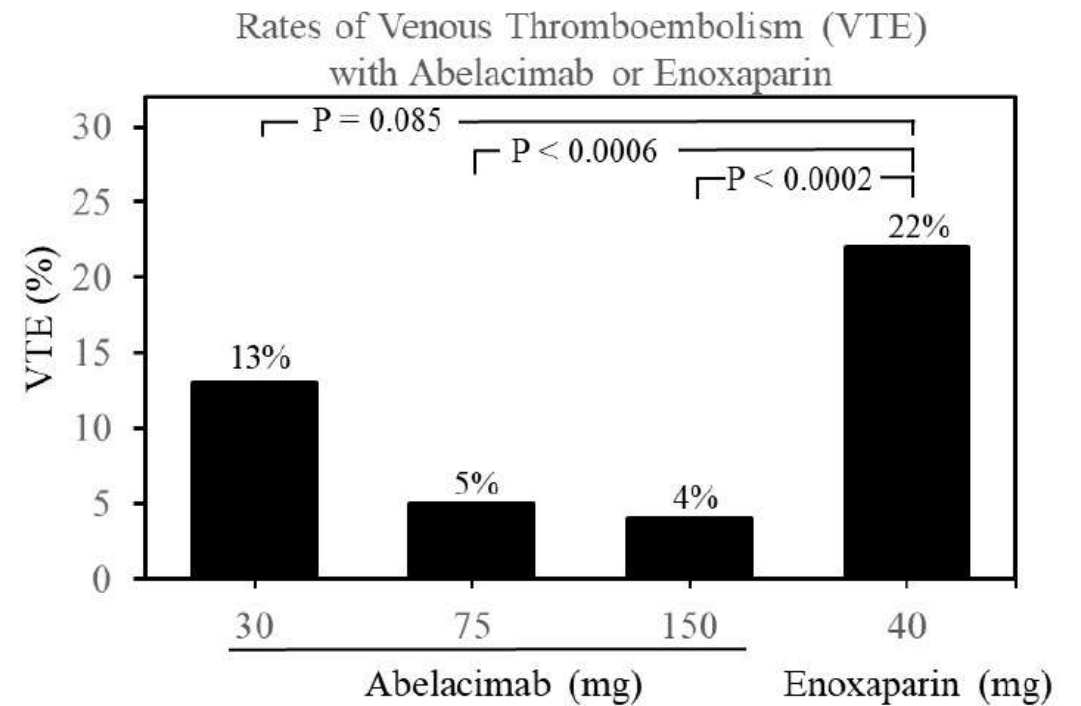
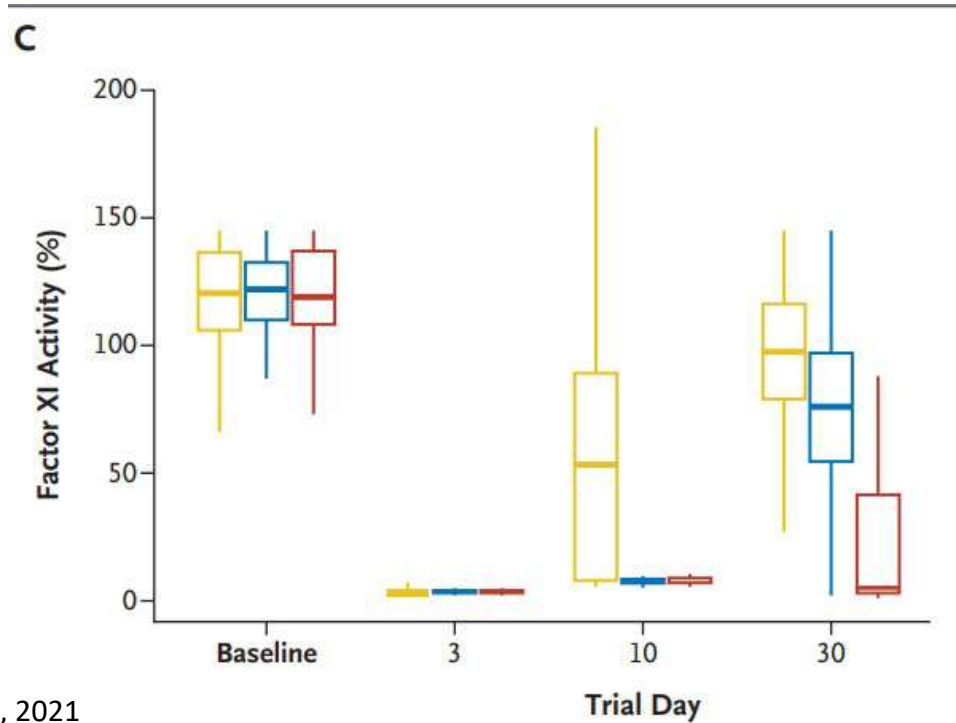
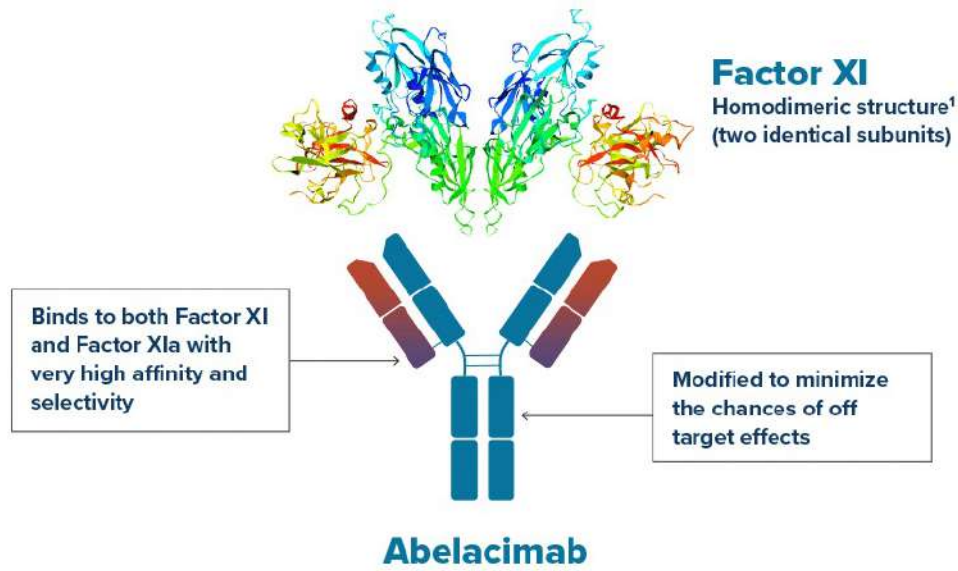
Wat doet u?

1. Rivaroxaban 20 mg continueren
2. Rivaroxaban ophogen naar 15 mg 2dd
3. Switch naar LMWH: 100% dosis
4. Switch naar LMWH: 125% dosis

Wat zegt de richtlijn?

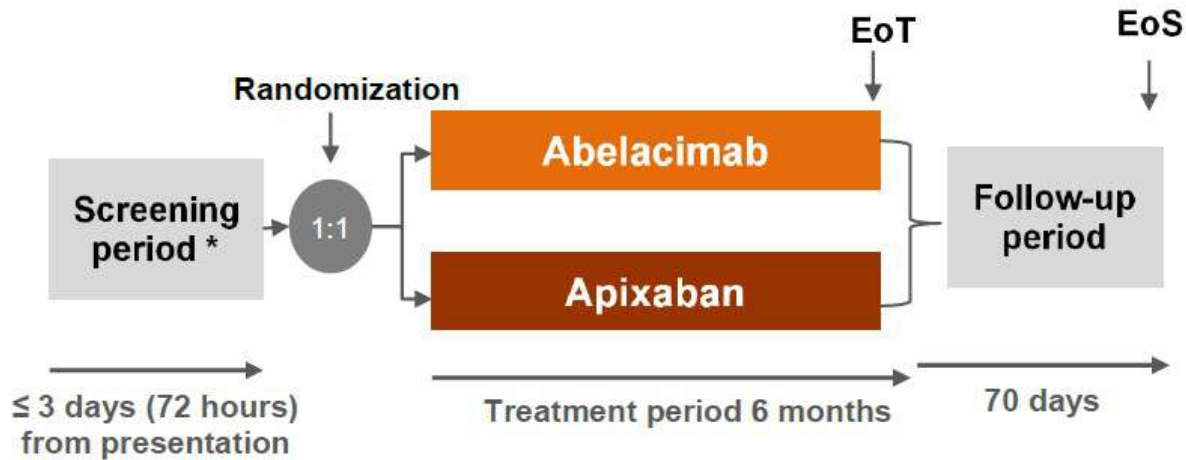
- ASH guideline 2021
 - Indien recidief onder therapeutisch LMWH: verhoog dosis naar suprathérapeutische dosis of continueer therapeutische dosering
 - Geen indicatie vena cava filter
 - Geen advies over recidief onder DOAC
- Data-free zone: maak case-by-case beslissing

De toekomst:
factor XI en XII remming?

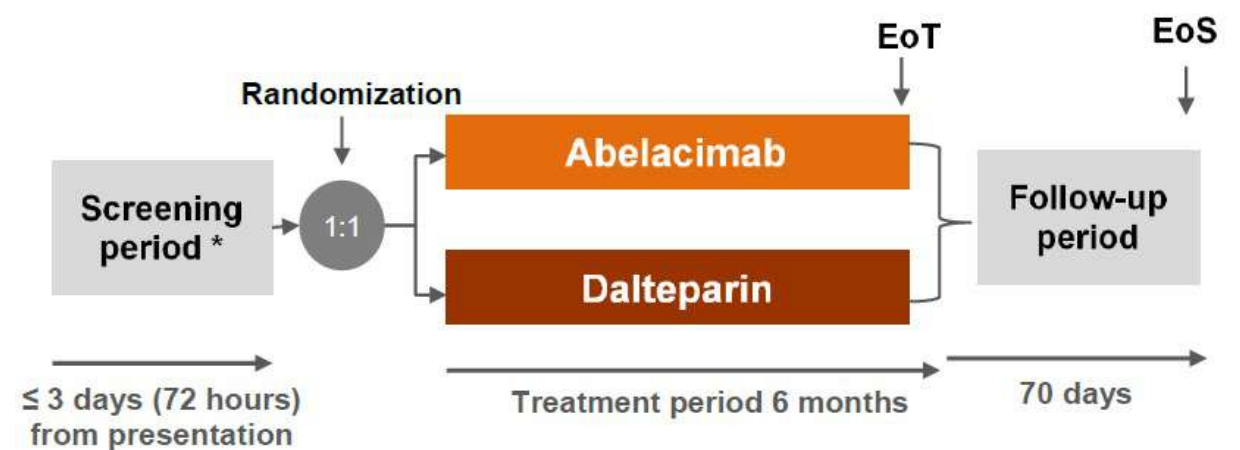


ANT-007 & ANT-008

ANT-007: non-GI/GU maligniteit N=1500



ANT-008: GI/GU maligniteit in situ N=1500



Samenvatting

- Apixaban en edoxaban (en in mindere mate rivaroxaban) zijn nieuwe behandelopties, geen voorkeur voor ene DOAC boven andere
- Voorzichtigheid geboden in patiënten met een gastro-intestinale of urogenitale maligniteit (in situ)
- Check altijd potentiële interacties met systemische kankerbehandeling
- Nog geen evidence voor dosisverlaging na 6 maanden
- Behandeling van recidief VTE onder antistolling: LMWH 100% of 125% lijken redelijke opties

Casus

- 70-jarige man met **gemetastaseerd ALK-positief NSCLC** waarvoor op korte termijn start monotherapie crizotinib 2dd
- WHO performance status 1, gewicht 70 kg (BMI 23 kg/m²)
- Op staging CT-scan: **incidentele longembolie** in segmentele tak (zonder klachten)
- Overige medicatie: geen
- Lab: eGFR 55 mL/min, geen andere afwijkingen

- **Mijn keuze: LMWH levenslang gezien sterke interactie DOAC met crizotinib**