Kanker en trombose

Update over DOACs voor preventie

Nick van Es
AIOS interne geneeskunde
Amsterdam UMC, locatie AMC
n.vanes@amsterdamumc.nl

Disclosure belangen spreker: NAAM	
Nederlands Trombose Congres – 5 november 2020	
(potentiële) Belangenverstrengeling	
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	
• Sponsoring of onderzoeksgeld • Honorarium of andere (financiële) vergoeding • Aandeelhouder • Andere relatie, namelijk:	Advisory board fee: Daiichi Sankyo, LEO Pharma, Bayer

prevents

Centrale vragen

Hoe kan ik poliklinische kankerpatiënten met een hoog risico op VTE identificeren?

Moet ik deze patiënten tromboseprofylaxe geven?

Casus

- 70-jarige man met **gemetastaseerd pancreascarcinoom** waarvoor op korte termijn start FOLFIRINOX
- Voorgeschiedenis
  2014: **idiopathische longembolie** waarvoor 6 maanden antistolling, daarna geen recidief
- Medicatie: geen
- Lichamelijk onderzoek:
  WHO performance status 1, gewicht 70 kg (BMI 23 kg/m^2)
- Lab: hemoglobine 8.5 mmol/L, leukocyten 12 x 10^9/L, trombocyten 400 x 10^9/L, kreat 120 umol/L (eGFR 52 mL/min)

Start u met tromboseprofylaxe?

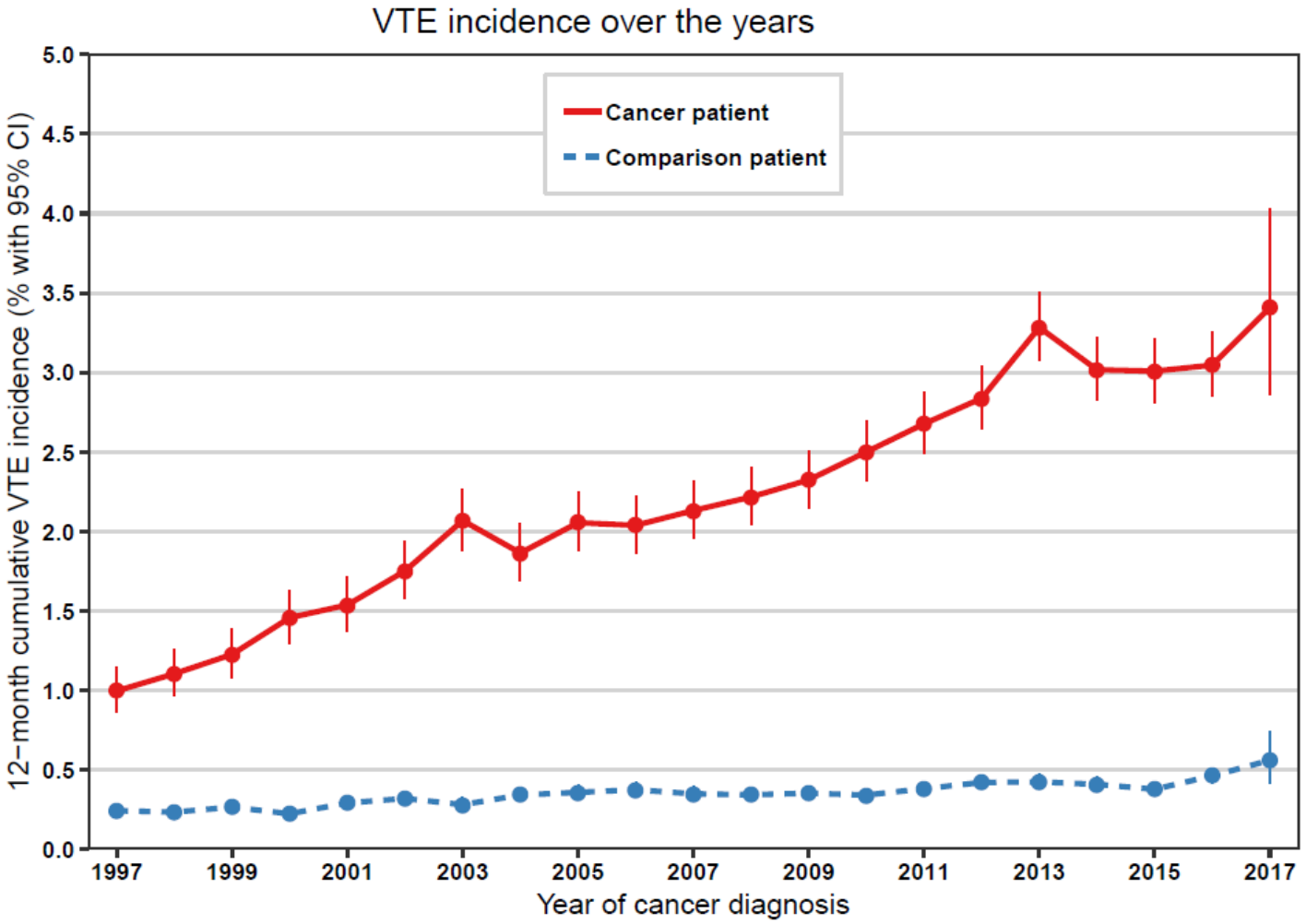
A: Ja

B: Nee

Veneuze tromboembolie bij kankerpatiënten

- 4-7x hoger risico op veneuze trombo-embolie dan algemene bevolking
- ~20% van alle VTE zijn gerelateerd aan kanker
- ~10% van alle kankerpatiënten ontwikkelt veneuze trombo-embolie
- Tot 50% van longembolieën in kankerpatiënt wordt per toeval ontdekt (‘incidentele VTE’)

VTE incidentie bij kankerpatiënten neemt toe



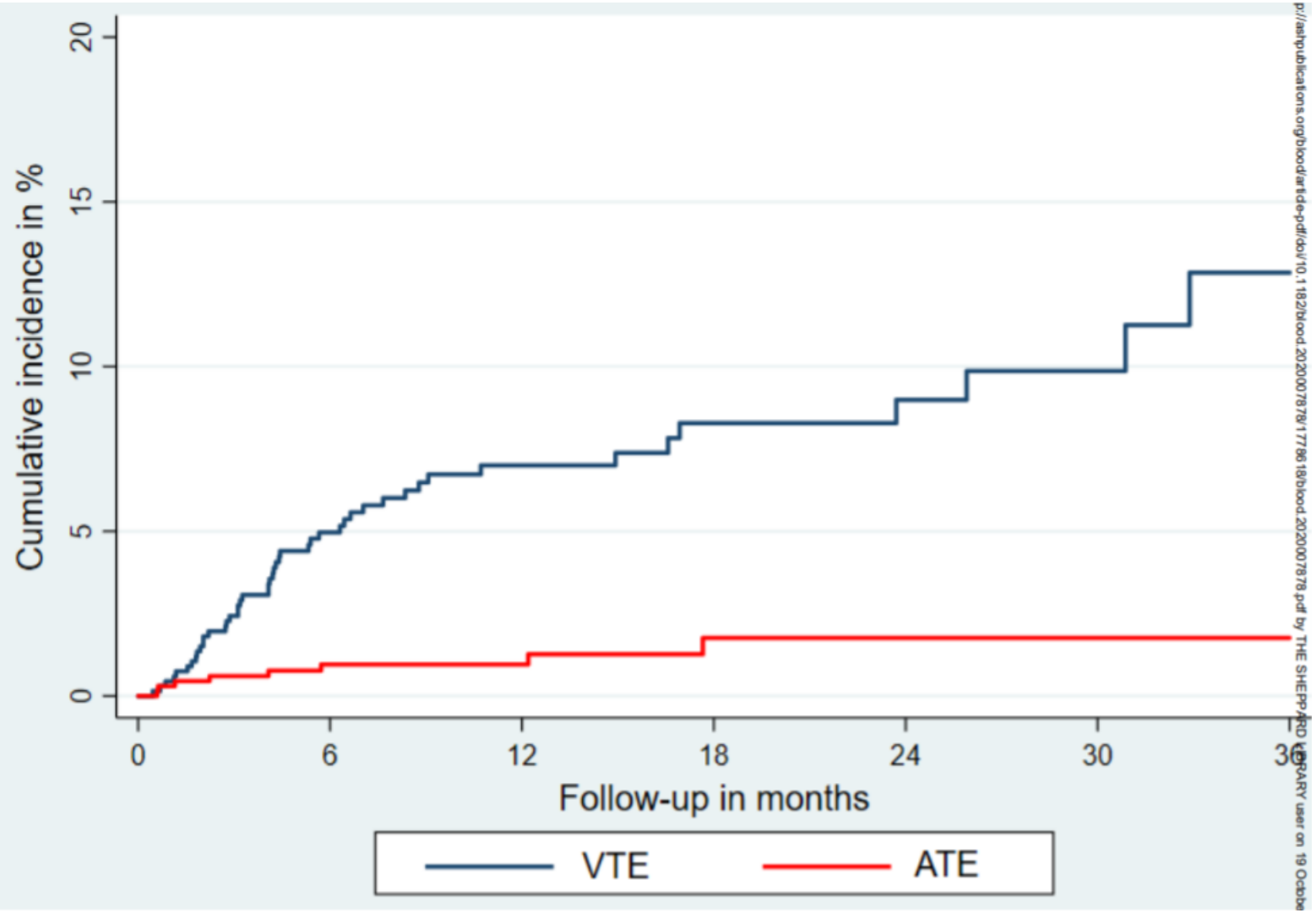
6-maanden incidentie
HR 11.5 (95% CI 11-12)

Mulder et al, accepted for *Blood*

Tromboserisico zeer verschillend

1-2% per jaar	**2-10% per jaar**	**10-20% per jaar**
<u>Tumor type:</u> Mammacarcinoom Prostaatcarcinoom	 Longcarcinoom Coloncarcinoom	 Pancreascarcinoom Glioblastoom
<u>Kankerstadium:</u> Lokaal	 Lymfekliermetastasen	 Afstandsmetastasen
<u>Kankerbehandeling:</u> Geen behandeling	 Hormoontherapie	 Chemotherapie / targeted therapie
<u>Leeftijd:</u> <50 jaar	 50-75 jaar	 >75 jaar

Ook hoog risico met checkpoint inhibitors



Moik, *Blood*, 2020

Tromboseprofylaxe met LMWH is effectief, maar NNT te hoog
(voor dagelijkse injecties en verhoogd bloedingsrisico)

Low molecular weight heparin compared with no thromboprophylaxis for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy

Patient or population: ambulatory cancer patients receiving chemotherapy
Settings: outpatient clinics
Intervention: LMWH
Comparison: no thromboprophylaxis (placebo or no LMWH)

Outcomes	Relative effect (95% CI)	Illustrative comparative risk (95% CI)*		Difference (95% CI)[2]	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	What it means
		Assumed risk[1]	Corresponding risk				
		No thromboprophylaxis	With LMWH				
Symptomatic VTE Follow-up: median 10 months	RR 0.54 (0.38 to 0.75)	**High-risk population**[3]		33 per 1000 fewer events (18 to 44 fewer) **NNT=30**	3284 (9)	⊕⊕⊕⊕ **high**[4]	LMWH decreases the incidence of symptomatic VTE across different cancer types
		71 per 1000	39 per 1000 (27 to 54)				
Major bleeding Follow-up: median 12 months	RR 1.44 (0.98 to 2.11)	**High-risk population**[3]		8 per 1000 more major bleeds (0 to 19 more) **NNH=125**	6356 (13)	⊕⊕◯◯ **low**[5]	LMWH may increase major bleedings across different cancer types
		17 per 1000	25 per 1000 (17 to 36)				

Di Nisio, *Cochrane*, 2016

Is er overlevingsvoordeel met LMWH in kankerpatiënten?

Evaluating prophylactic heparin in ambulatory cancer patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis

Holger J Schünemann, Matthew Ventresca, Mark Crowther, Matthias Briel, Qi Zhou, Simon Noble, Fergus Macbeth, Gareth Griffiths, David Garcia, Gary H Lyman, Marcello Di Nisio, Alfonso Iorio, Lawrence Mbuagbaw, Ignacio Neumann, Nick van Es, Melissa Brouwers, Gordon Guyatt, Michael B Streiff, Maura Marcucci, Tejan Baldeh, Ivan D Florez, Ozlem Gurunlu Alma, Ziad Solh, Patrick M Bossuyt, Lara A Kahale, Walter Ageno, George Bozas, Harry R Büller, Bernard Lebeau, Ramon Lecumberri, Charles Loprinzi, Robert McBane, Kostandinos Sideras, Anthony Maraveyas, Uwe Pelzer, James Perry, Clara Klerk, Giancarlo Agnelli, Elie A Akl

- 14 RCTs
- Heparine: N=4,139
- Controle: N=4,139

- **<u>Geen overlevingsvoordeel</u>**

(Maar wel 43% minder VTE en 24% meer bloedingen)

	LMWH (n=4139)	Control (n=4139)	Unadjusted RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)*
Mortality at 1 year (n=6898)	1971 (57·5%)/3427	2021 (58·2%)/3471	0·99 (0·95–1·03)	0·99 (0·93–1·06)
Mortality at 2 years (n=5676)	2514 (89·4%)/2811	2560 (89·4%)/2865	1·00 (0·98–1·02)	1·00 (0·95–1·06)
Mortality during the study (n=8278)	2690 (65·0%)/ 4139	2749 (66·4%)/4139	0·98 (0·95–1·01)	0·98 (0·93–1·04)
Any VTE†‡ (n=7915)	158 (4·0%)/3958	279 (7·1%)/3957	0·57 (0·47–0·68)	0·58 (0·47–0·71)
Symptomatic VTE‡ (n=7474)	114 (3·0%)/3742	220 (5·9%)/3732	0·52 (0·41–0·64)	0·58 (0·48–0·70)
Symptomatic DVT‡ (n=7476)	69 (1·8%)/3743	130 (3·5%)/3733	0·53 (0·40–0·71)	0·58 (0·44–0·76)
Symptomatic PE‡ (n=7472)	54 (1·4%)/3741	99 (2·7%)/3731	0·54 (0·39–0·76)	0·59 (0·44–0·78)
Major bleeding (n=8274)	88 (2·1%)/4137	71 (1·7%)/4137	1·24 (0·91–1·69)	1·27 (0·92–1·74)
Minor bleeding§ (n=7882)	652 (16·6%)/3937	478 (12·1%)/3945	1·37 (1·23–1·52)	1·34 (1·19–1·51)
Thrombocytopenia¶ (n=5614)	244 (8·7%)/2818	251 (8·9%)/2823	0·97 (0·82–1·15)	0·95 (0·80–1·14)

Schunemann et al, Lancet Haematol (accepted)

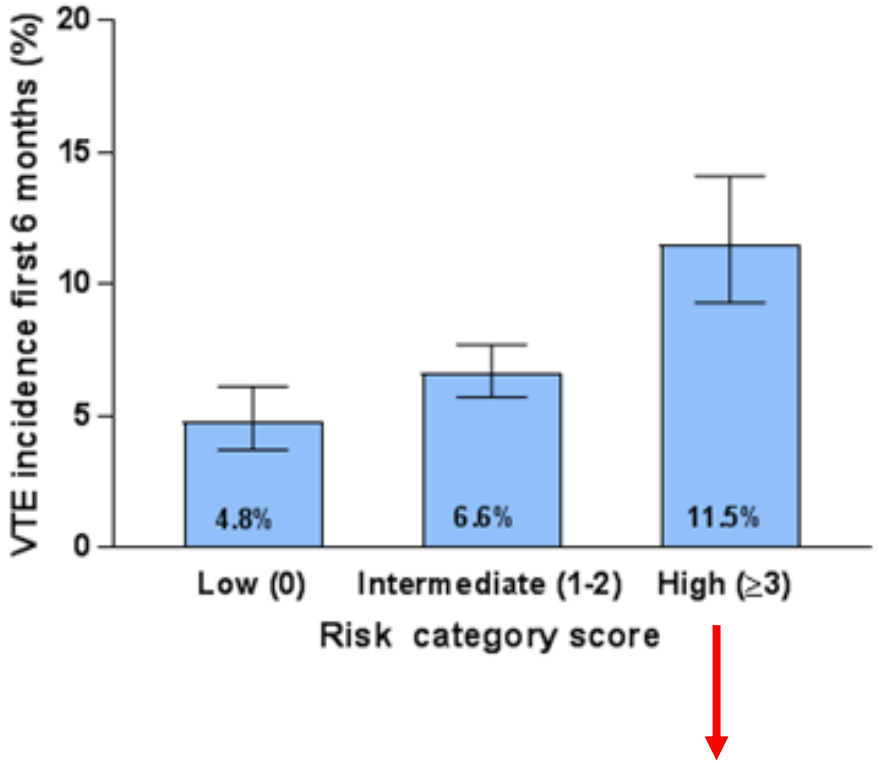
Hoog-risico patiënten identificeren: Khorana score

Patient characteristic	Risk score
Site of cancer	
Very high risk (stomach, pancreas)	2
High risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular)	1
Prechemotherapy platelet count ≥350 x 10^9/L	1
Hemoglobin level <100 g/L or use of red cell growth factors	1
Prechemotherapy leukocyte count >11 x 10^9/L	1
BMI 35 kg/m^2 or more	1

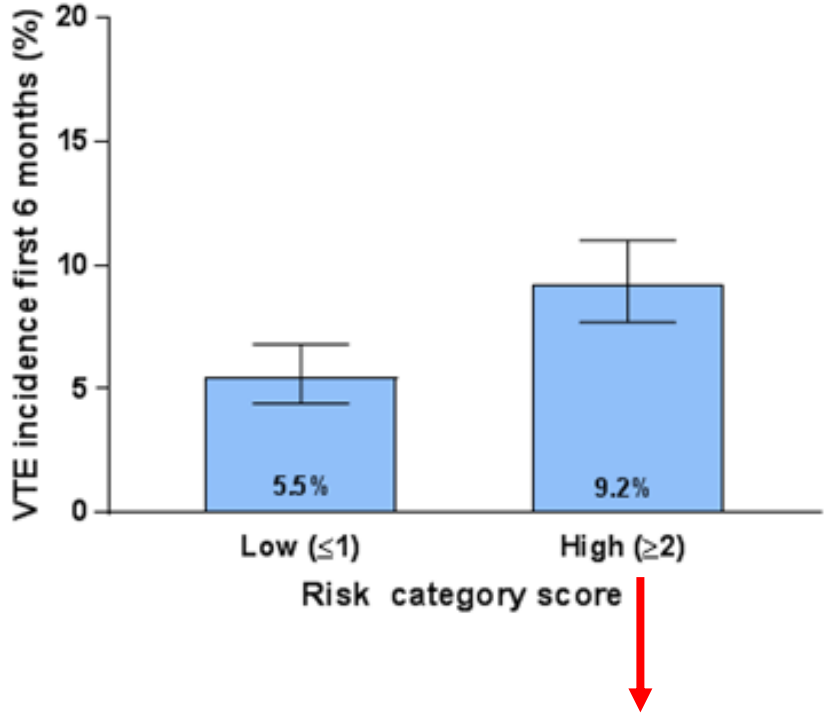
0 points = low risk
1-2 points = intermediate risk
≥3 points = high risk

Khorana, *Blood*, 2008

Khorana score: systematic review (N=35,000)



17% van populatie



47% van populatie

Mulder et al, Haematologica, 2019

Tromboseprolaxe in kankerpatiënten: AVERT & CASSINI

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer

Marc Carrier, M.D., Karim Abou-Nassar, M.D., Ranjeeta Mallick, Ph.D., Vicky Tagalakis, M.D., Sudeep Shivakumar, M.D., Ariah Schattner, M.D., Philip Kuruvilla, M.D., Danny Hill, M.D., Silvana Spadafora, M.D., Katerine Marquis, M.D., Mateya Trinkaus, M.D., Anna Tomiak, M.D., Agnes Y.Y. Lee, M.D., Peter L. Gross, M.D., Alejandro Lazo-Langner, M.D., Robert El-Maraghi, M.D., Glenwood Goss, M.D., Gregoire Le Gal, M.D., David Stewart, M.D., Timothy Ramsay, Ph.D., Marc Rodger, M.D., Debra Witham, B.Sc.N., and Philip S. Wells, M.D., for the AVERT Investigators*

ORIGINAL ARTICLE

Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer

A.A. Khorana, G.A. Soff, A.K. Kakkar, S. Vadhan-Raj, H. Riess, T. Wun, M.B. Streiff, D.A. Garcia, H.A. Liebman, C.P. Belani, E.M. O'Reilly, J.N. Patel, H.A. Yimer, P. Wildgoose, P. Burton, U. Vijapurkar, S. Kaul, J. Eikelboom, R. McBane, K.A. Bauer, N.M. Kuderer, and G.H. Lyman, for the CASSINI Investigators*

	AVERT (N=574)	CASSINI (N=841)
Patiënten	Ambulante kankerpatiënten die starten met nieuwe chemotherapie	Ambulante kankerpatiënten die starten met nieuwe chemotherapie
Khorana score	2 of hoger	2 of hoger
Baseline DVT screening	Nee	Ja (5% had DVT)
DVT screening tijdens follow-up	Nee	Ja (op 4, 8, en 26 weken)
Interventie	Apixaban 2.5 mg 2dd (half-therapeutisch)	Rivaroxaban 10 mg 1dd (half-therapeutisch)
Controle	Placebo	Placebo
Leeftijd	61 jaar	63 jaar
Tumortypen		
Gynaecologisch	26%	12%
Lymfoom	25%	7%
Pancreas	14%	33%
Maag	7%	21%
Long	10%	16%
Afstandsmetastasen	25%	55%
BMI >35 kg/m^2	24%	14%
Trombocytenaggregatieremmers	23%	NR

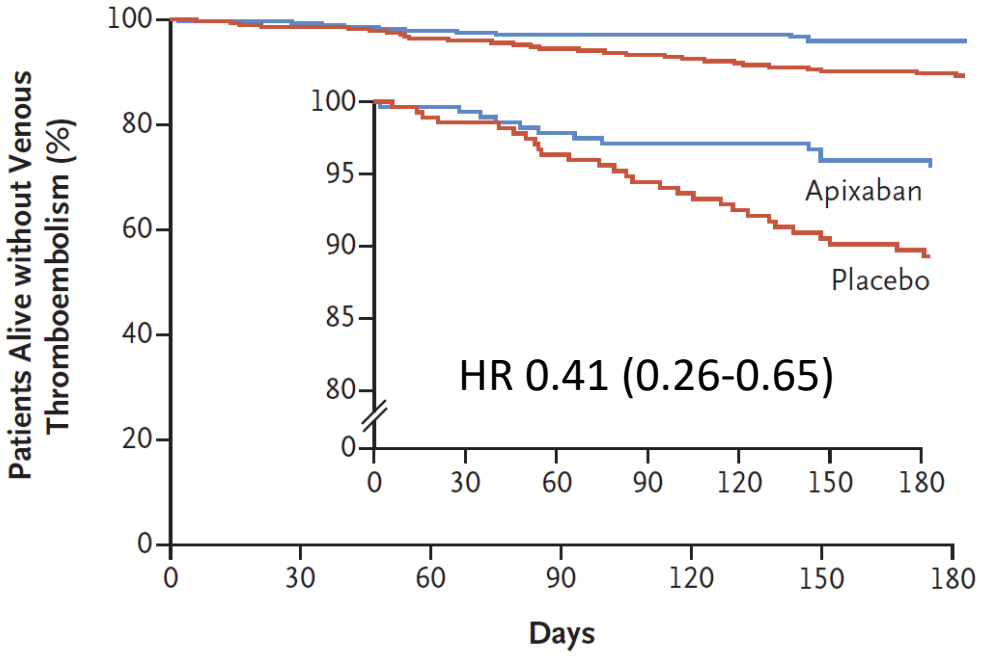
Belangrijkste exclusiecriteria AVERT/CASSINI

- Verhoogd bloedingsrisico
- Acute leukemie of myeloproliferatieve aandoening
- WHO ≥3
- eGFR <30 mL/min
- Levensverwachting <6 maanden
- Trombocyten <50 x 10^9/L
- Gewicht <40 kg

Khorana et al, NEJM, 2019; Carrier et al, NEJM, 2019

Uitkomsten AVERT

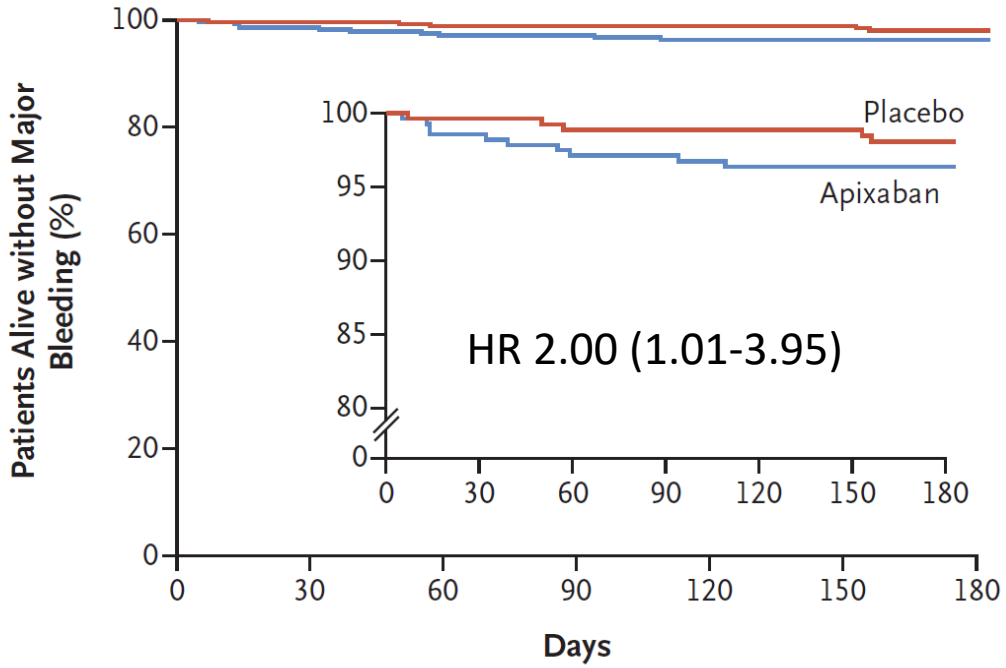
Veneuze trombo-embolie



No. at Risk							
Apixaban	288	276	265	256	249	244	229
Placebo	275	268	259	244	237	228	215

4.2% vs 10.2% (NNT 17)

Ernstige bloeding

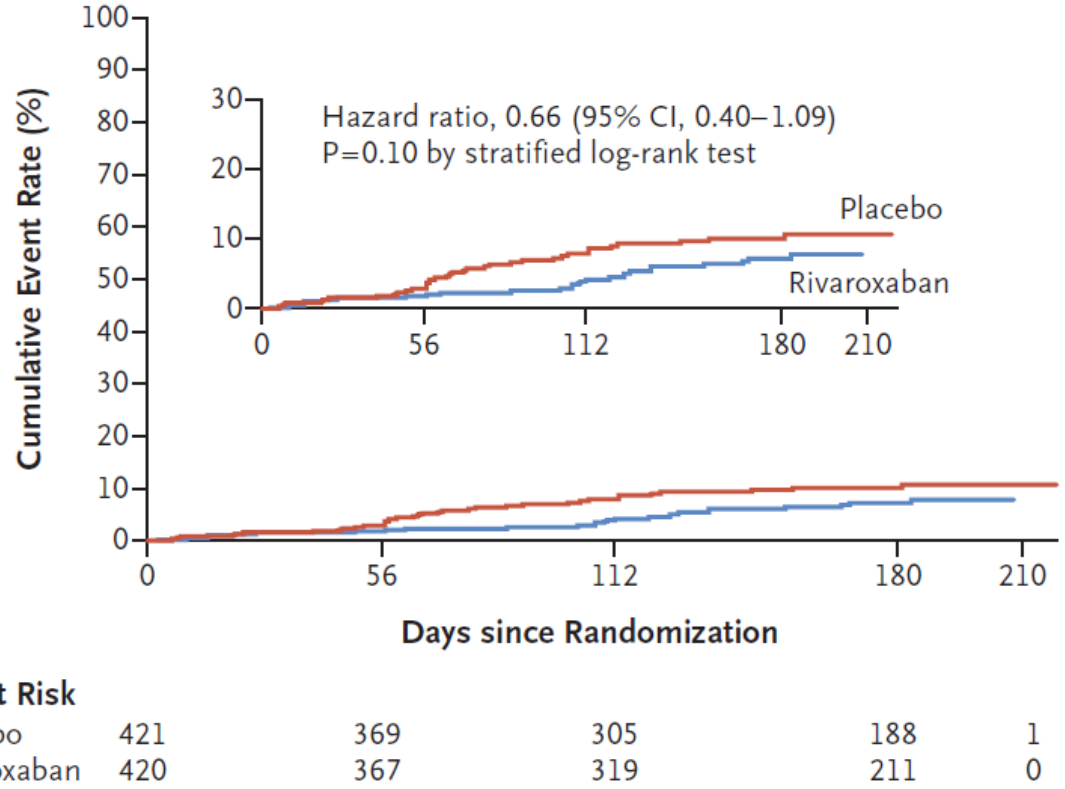


No. at Risk							
Apixaban	288	275	266	258	249	246	233
Placebo	275	269	262	253	249	245	229

3.5% vs 1.8% (NNH 59)

Uitkomsten CASSINI

Veneuze trombo-embolie



No. at Risk

Placebo	421	369	305	188	1
Rivaroxaban	420	367	319	211	0

6.0% vs 8.8% (NNT=36)

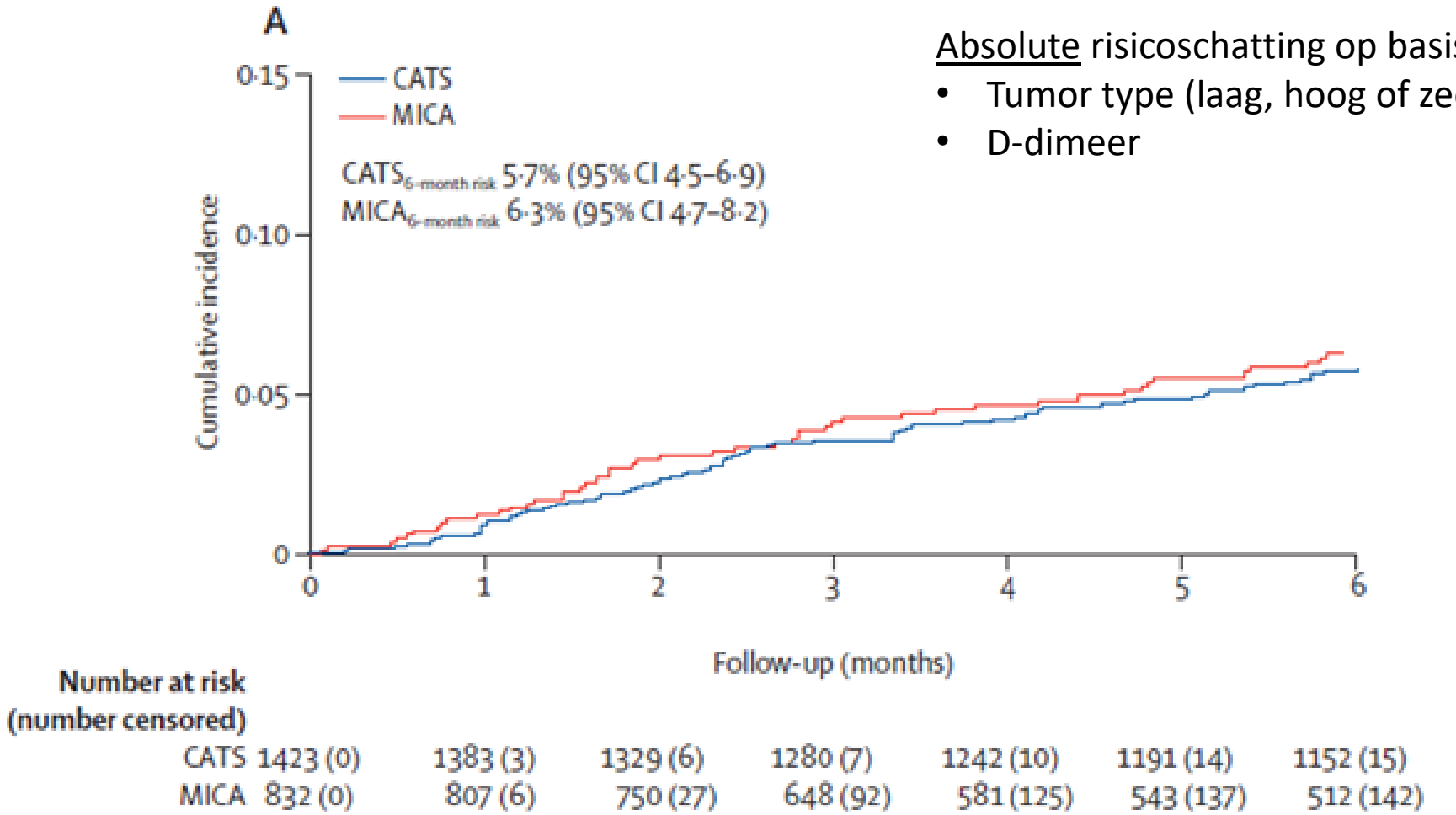
Ernstige bloeding

Table 3. Primary Safety End Points, According to Trial Group.*

End Point	Placebo (N=404)	Rivaroxaban (N=405)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. of patients with event (%)			
Primary safety end point: major bleeding	4 (1.0)	8 (2.0)	1.96 (0.59–6.49)	0.26

2.0% vs 1.0% (NNH=100)

Andere opties voor risicostratificatie: CATS?

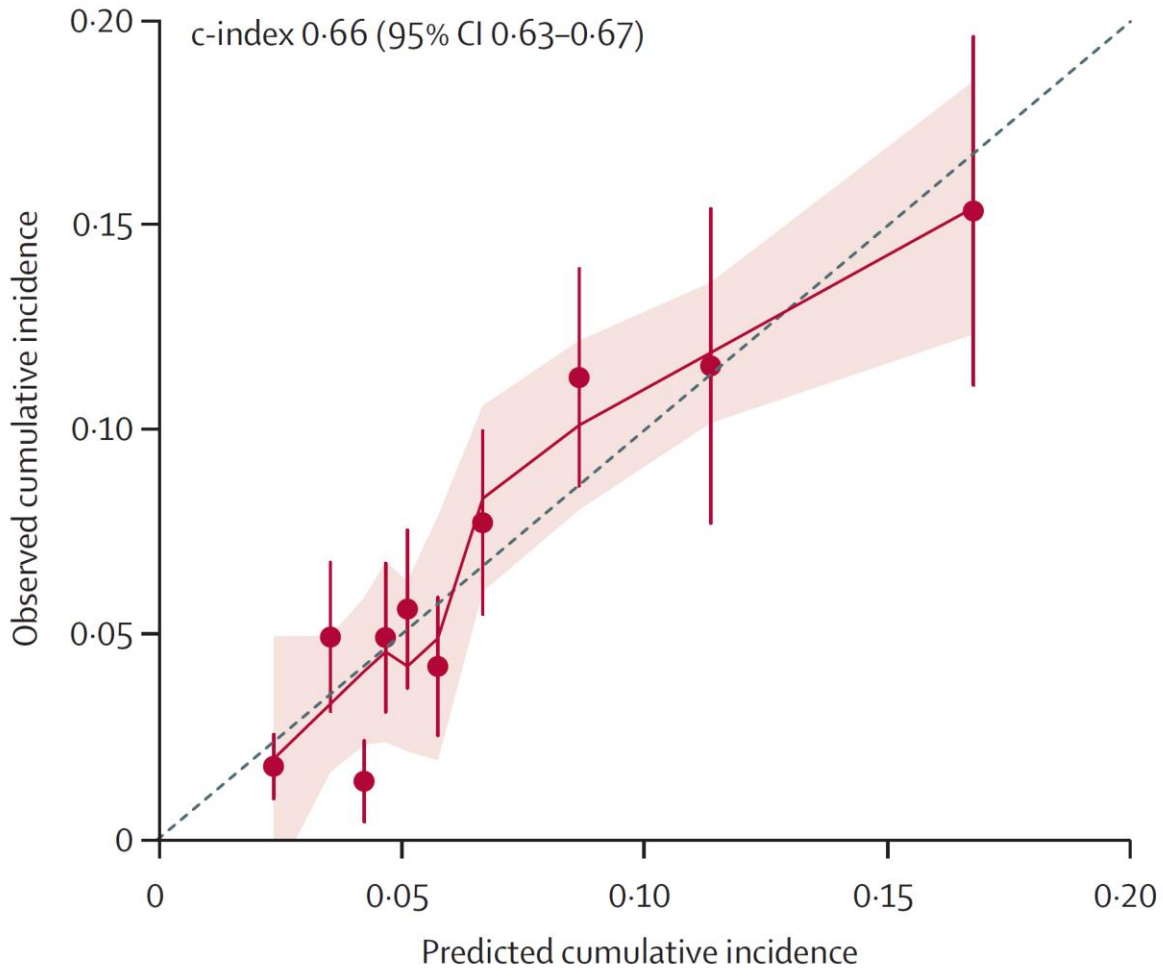


<u>Absolute</u> risicoschatting op basis van:

- Tumor type (laag, hoog of zeer hoog risico)
- D-dimeer

Pabinger, *Lancet Haematol*, 2018

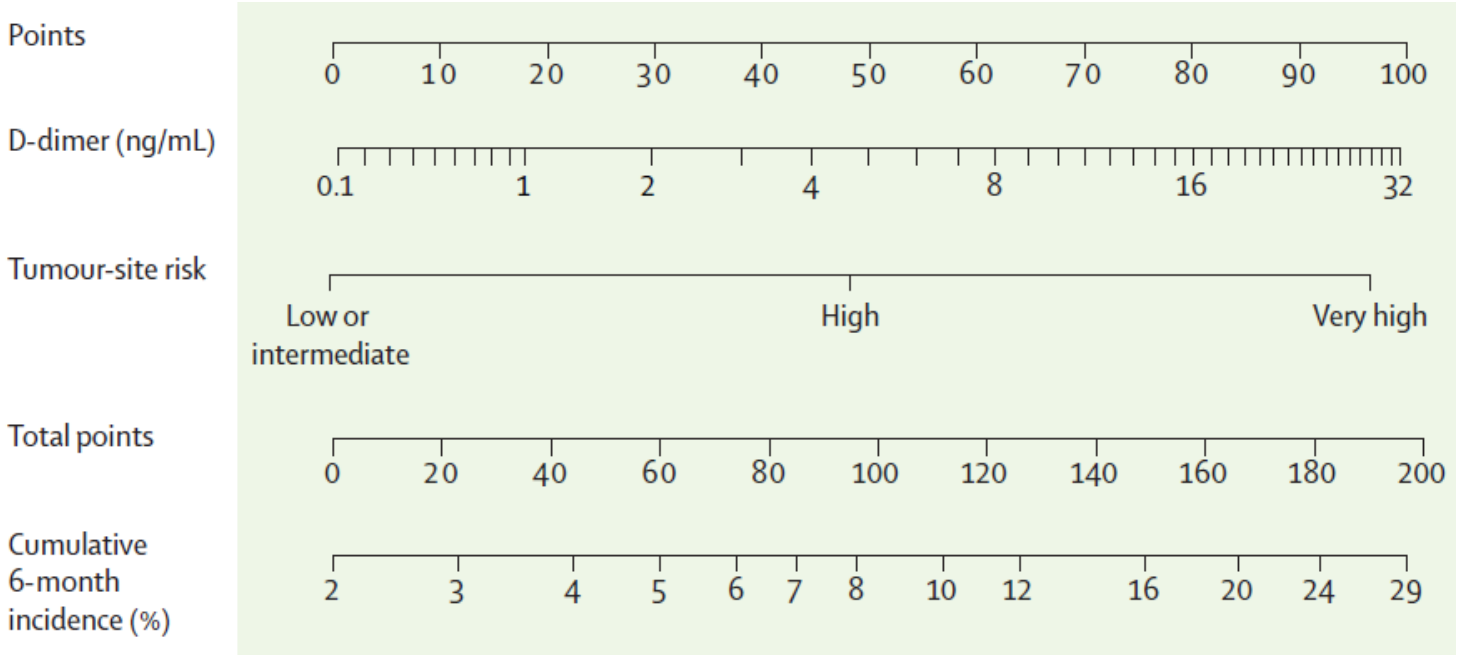
Performance van model



C-index CATS model: 0.66
C-index Khorana score: 0.61

Pabinger, *Lancet Haematol*, 2018 (in press)

Hoe te gebruiken



Cancer site

breast colorectal gastric kidney lung
lymphoma pancreas prostate other

D-Dimer (µg/mL) (0.02 – 64.58)

2

Disclaimer

I confirm that I have read the disclaimer carefully, that I understand it, and that I accept its contents.

calculate reset

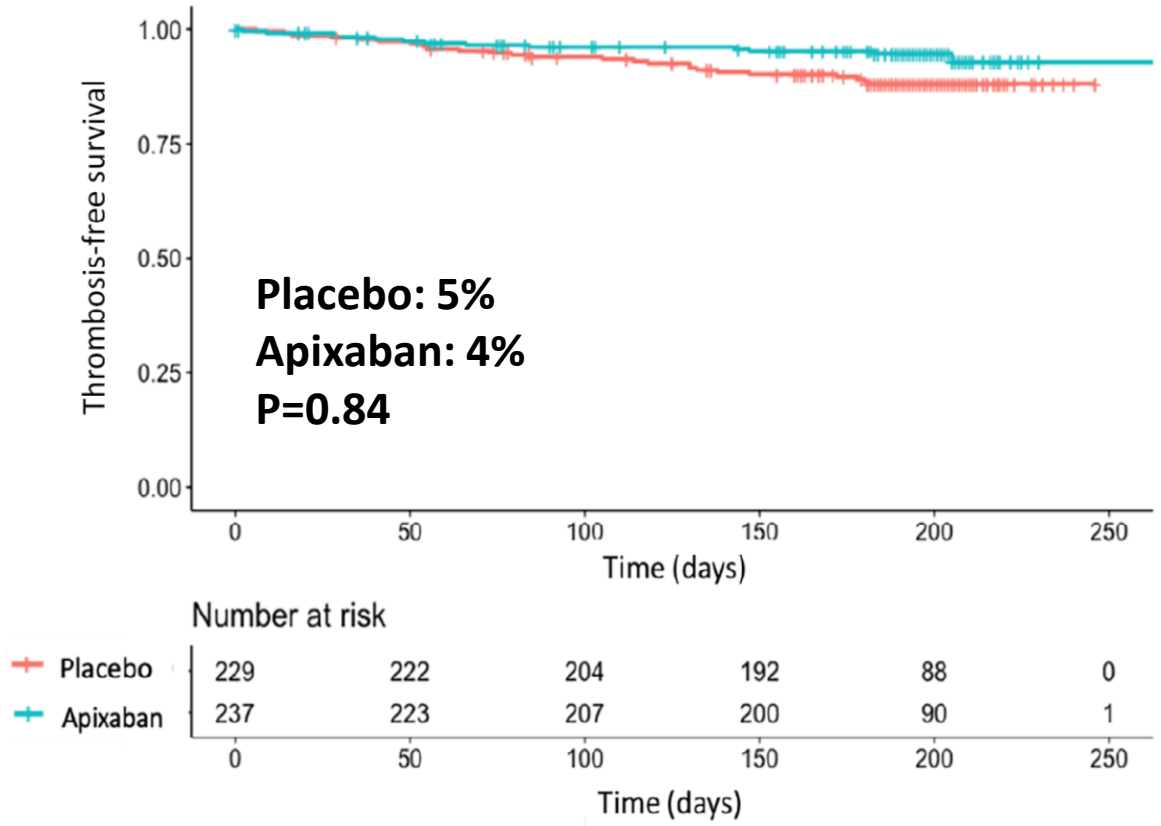
Prediction summary	
Cancer site	pancreas
D-Dimer (µg/mL)	2.00
Predicted 6-month risk of venous thromboembolism	12.1%

http://catscore.meduniwien.ac.at

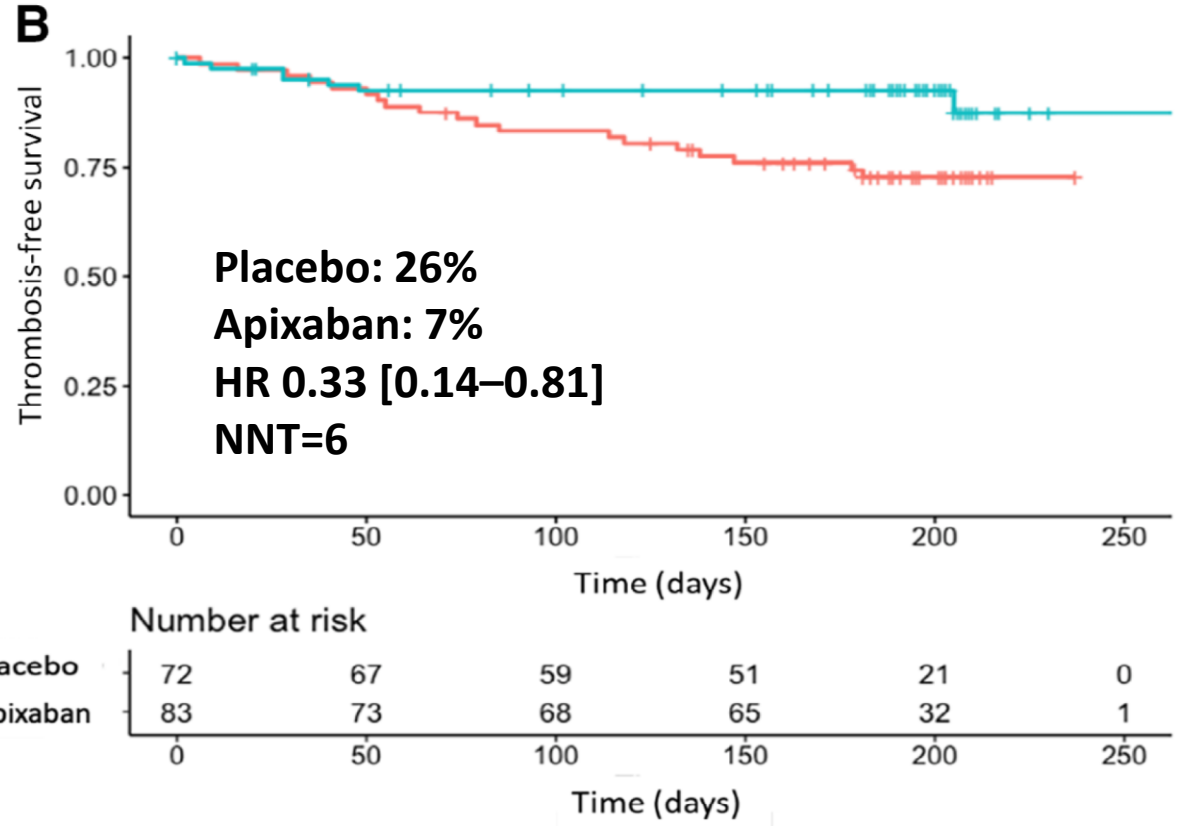
Pabinger, *Lancet Haematol*, 2018

Externe validatie CATS model in AVERT trial

Risico <8% op basis van model



Risico ≥8% op basis van model



Kumar, The Oncologist, 2020

Samenvatting profylaxe

- Een Khorana score ≥2 is geassocieerd met risico ~10% op VTE in poliklinische kankerpatiënten

- Tromboseprofylaxe met een DOAC
  - Verlaagt het tromboserisico met ca. 60% (NNT 17)
  - Verdubbelt het risico op ernstige bloedingen (NNH 59)

- Het CATS model is mogelijk een betere risicostratificatietool dan de Khorana score

- Onduidelijkheden
  - Verschilt de effectiviteit en veiligheid tussen kankertypen?
  - Moet je doorgaan na 6 maanden?
  - Is één positieve trial voldoende voor rigoureuze veranderingen?

Wat zeggen de richtlijnen

2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer

Dominique Farge, Corinne Frere*, Jean M Connors, Cihan Ay, Alok A Khorana, Andres Munoz, Benjamin Brenner, Ajay Kakkar, Hanadi Rafii, Susan Solymoss, Dialina Brilhante, Manuel Monreal, Henri Bounameaux, Ingrid Pabinger, James Douketis, and the International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel*

GRAAD 1B
(‘recommend’)

Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update

Nigel S. Key, MB ChB[1]; Alok A. Khorana, MD[2]; Nicole M. Kuderer, MD[3]; Kari Bohlke, ScD[4]; Agnes Y.Y. Lee, MD, MSc[5]; Juan I. Arcelus, MD, PhD[6]; Sandra L. Wong, MD, MS[7]; Edward P. Balaban, DO[8]; Christopher R. Flowers, MD, MS[9]; Charles W. Francis, MD[10]; Leigh E. Gates[11]; Ajay K. Kakkar, MBBS, PhD[12]; Mark N. Levine, MD, MSc[13]; Howard A. Liebman, MD[14]; Margaret A. Tempero, MD[15]; Gary H. Lyman, MD, MPH[16]; and Anna Falanga, MD[17]

GRAAD 2
(‘may be offered’)

The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: Guidance from the SSC of the ISTH

Tzu-Fei Wang[1] | Jeffrey I. Zwicker[2] | Cihan Ay[3,4] | Ingrid Pabinger[3] | Anna Falanga[5,6] | Darko Antic[7] | Simon Noble[8] | Alok A. Khorana[9] | Marc Carrier[10] | Guy Meyer[11]

GRAAD 2
(‘suggest’)

Casus

- 70-jarige man met gemetastaseerd pancreascarcinoom waarvoor op korte termijn start FOLFIRINOX
- Voorgeschiedenis
  2014: idiopathische longembolie waarvoor 3 maanden antistolling, daarna geen recidief
- Medicatie: geen
- Lichamelijk onderzoek:
  WHO performance status 1, gewicht 70 kg (BMI 23 kg/m^2)
- Lab: hemoglobine 8.5 mmol/L, leukocyten 12 x 10^9/L, trombocyten 400 x 10^9/L, kreat 120 umol/L (eGFR 52 mL/min)

- **Primaire preventie: valt te overwegen vanwege hoog VTE risico obv voorgeschiedenis longembolie in combinatie met hoog-risico tumor**