

Erasmus MC

Universitair Medisch Centrum Rotterdam



Trombose bij kanker

Dr. Eric Geijteman

Fellow medical oncology, clinical pharmacologist
Erasmus University Medical Center

Disclosure

(potentiële) belangenverstrengeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Geen
• Sponsoring of onderzoeksgeld • Honorarium of andere (financiële) vergoeding • Aandeelhouder • Andere relatie, namelijk ...	Subsidies van ZonMw ontvangen (projectnummers 11510036 en 848017005)

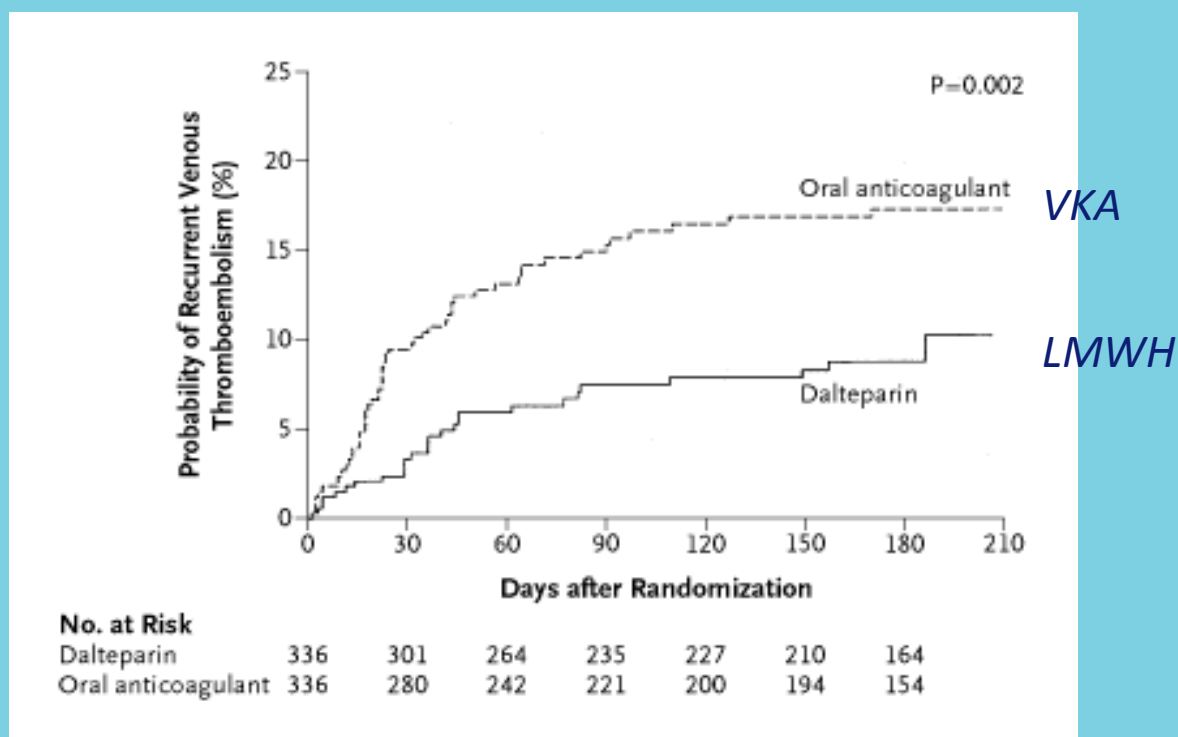
Vraag

Een patiënt met slokdarmcarcinoom en diepveneuze trombose wordt bij voorkeur behandeld met:

- 1) Laagmoleculair heparine
- 2) Directwerkende orale anticoagulans (DOAC)
- 3) Vitamine-k-antagonist

Behandeling kanker-geassocieerde trombose

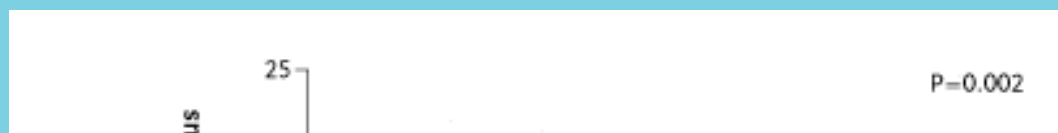
CLOT studie



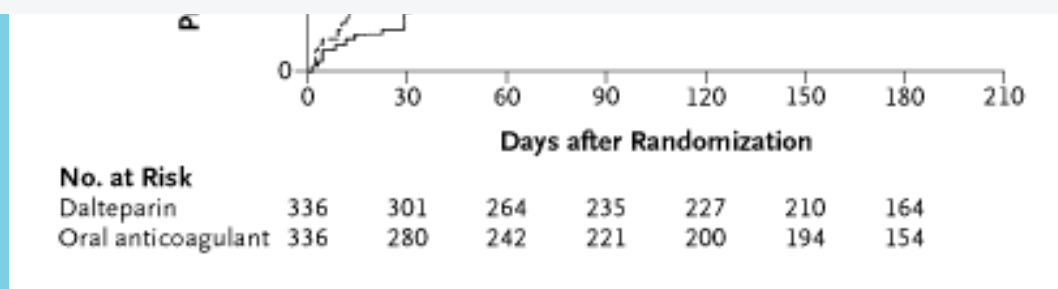
Lee et al. Blood 2013

Behandeling kanker-geassocieerde trombose

CLOT studie



Behandel patiënten met een diep veneuze trombose of longembolie met een onderliggende maligniteit met LMWH.



Behandeling kanker-geassocieerde trombose

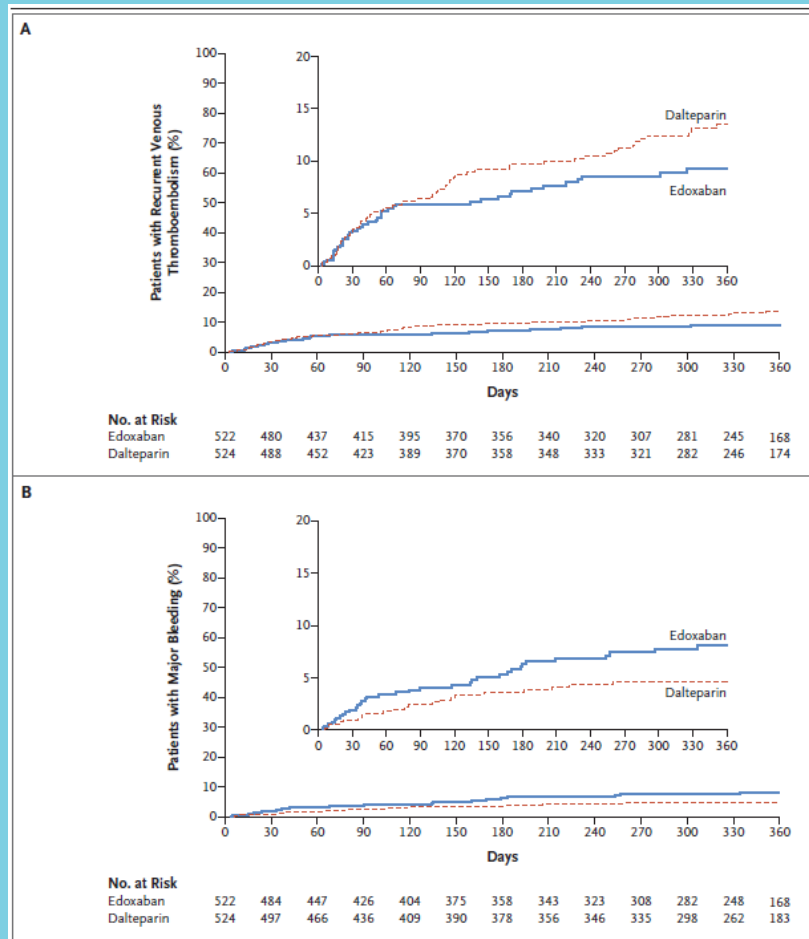
Hokusai-Cancer study

- actieve kanker of < 2 jaar na diagnose
- LE of DVT, symptomatisch of bij toeval gevonden

1:1 randomisatie naar

- óf dalteparine 200IU/kg 1 maand, daarna 150 IU/kg
- óf 5 dgn dalteparine 200 IU/kg 5 dgn dan edoxaban 60 mg, (30 mg bij creatklaring 30-50 ml/min, gewicht < 60kg of interactie)

Hokusai-Cancer study



Edoxaban:
minder recidief
trombose
(7.9% versus
11.3%; 95%CI -7–
0.2)

Meer bloedingen
(6.9% vs. 4%,
95%CI 0.1–5.6)

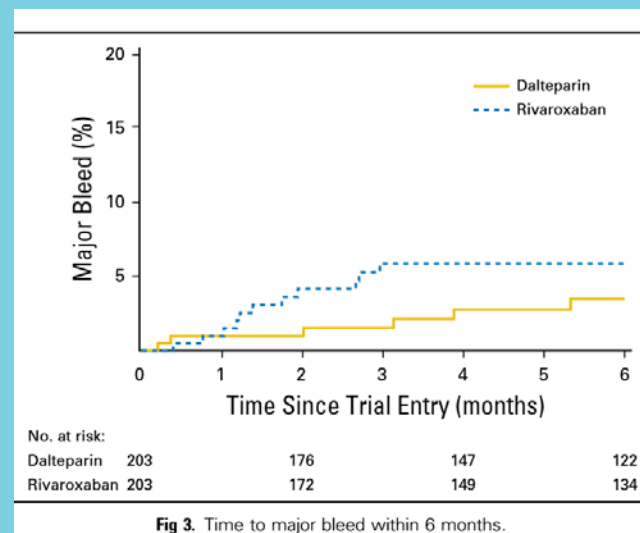
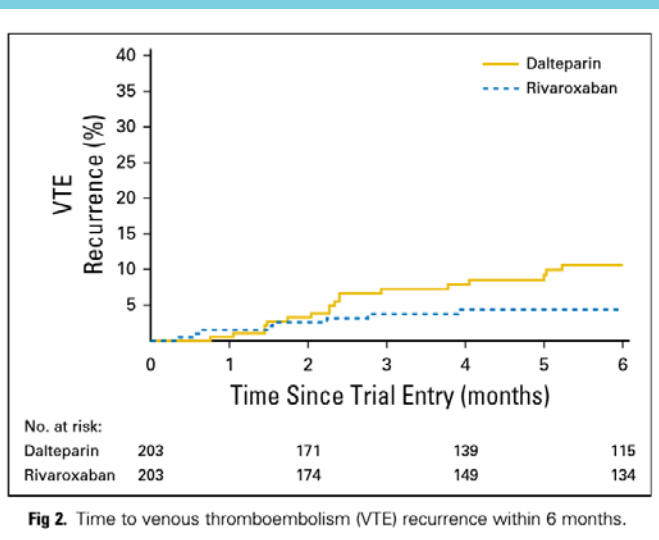
Tr dig kanker:
bloeding 12.7%
vs. 3.6%
($P = 0.005$)

Raskob G et al. NEJM 2018

Select-D studie

- Actieve kanker
- Geen GI-tumoren
- LE of DVT, symptomatisch of bij toeval ontdekt
- 1:1 randomisatie:
 - óf dalteparine 200 IU/kg 30 dgn, dan 150 IU/kg
 - óf rivaroxaban eerst 2d15mg 3 wkn dan 1d20mg

Select-D studie



- Recidief-VTE 4% versus 11% (HR 0.43; 95%CI, 0.19 to 0.99)
- majeure bloedingen 6% versus 4% (HR 1.83; 95%CI, 0.68 to 4.96)
- klinisch relevante niet-majeure bloedingen 13% vs 4% (HR 3.76, 1.63-8.69)

Young A, JCO 2018

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

Nigel S. Key, MB ChB¹; Alok A. Khorana, MD²; Nicole M. Kuderer, MD³; Kari Bohlke, ScD⁴; Agnes Y.Y. Lee, MD, MSc⁵;

What is the best method for treatment of patients with cancer with established VTE to prevent recurrence?

- LMWH, edoxaban, or rivaroxaban for at least 6 months. VKAs are inferior, but may be used if LMWH or DOACs are not accessible.
- There is an increase in major bleeding risk with DOACs, particularly observed in GI and potentially genitourinary malignancies.
- Caution with DOACs is warranted with high risk for mucosal bleeding.

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

Nigel S. Key, MB ChB¹; Alok A. Khorana, MD²; Nicole M. Kuderer, MD³; Kari Bohlke, ScD⁴; Agnes Y.Y. Lee, MD, MSc⁵;

What is the best method for treatment of patients with cancer with

*Nederlandse richtlijn is in revisie; commentaarronde is bezig
Verwacht begin 2020*

- Caution with DOACs is warranted with high risk for mucosal bleeding.
- Drug-drug interaction should be checked prior to using a DOAC

Hoe nu verder?

Wachten tot Nederlandse richtlijn er is!

Indien LMWH niet kan/contra-indicatie/bezwaar, kan DOAC overwogen worden

Let op bij overwegen DOAC:

- 1) Patiëntfactoren (bloedingsrisico, twijfel over goede opname tr dig van orale medicatie, nierfunctie, leverfunctie, gewicht)
- 2) Kanker-specifiek (**niet bij tr. dig en tr. urogen tumoren!**)
- 3) kankerbehandeling-specifiek (mucositis? colitis? interacties?)

Vraag

Een patiënt met slokdarmcarcinoom en diepveneuze trombose wordt bij voorkeur behandeld met:

- 1) **Laagmoleculair heparine**
- 2) Directwerkende orale anticoagulans (DOAC)
- 3) Vitamine-k-antagonist

Gebruik van antistolling aan het einde van het leven

- Proefschrift: Decisions about medical treatment at the end of life

- Project MEDILAST (ZonMw):

inzicht krijgen in het medicijngebruik aan het einde van het leven

- veel patiënten gebruiken één of meerdere overbodige medicijnen
 - onvoldoende bewustzijn bij artsen
 - onduidelijke gevolgen
- antistollingsmedicatie was de groep van medicijnen waar artsen het meest onzeker over waren

Vraag

- Hoeveel procent van de patiënten krijgt op de dag van het overlijden nog preventieve medicatie?
- 1) 5%
- 2) 10%
- 3) 20%
- 4) 25%

Vraag

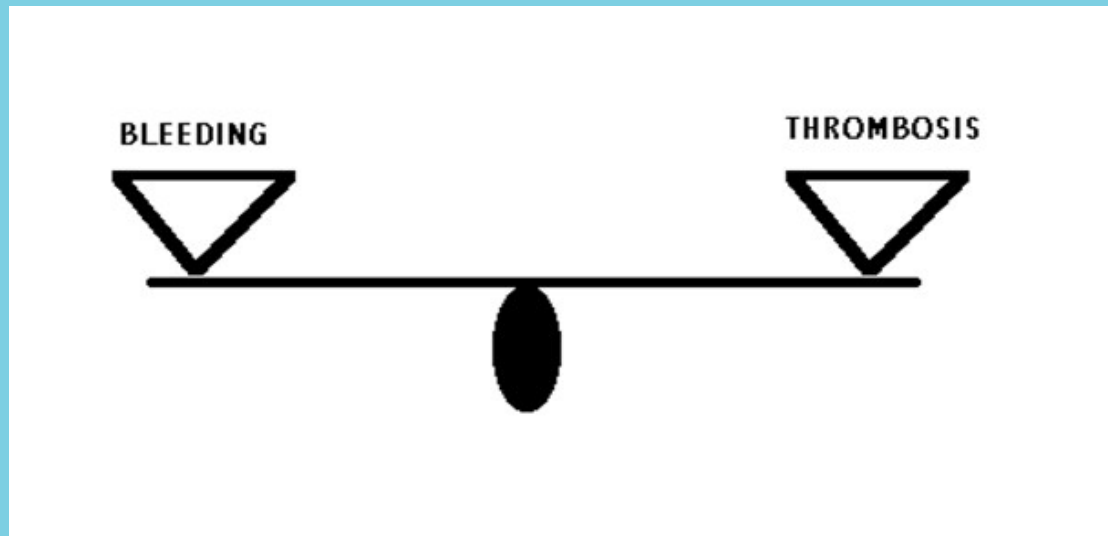
- Hoeveel procent van de patiënten krijgt op de dag van het overlijden nog preventieve medicatie?
- 1) 5%
- 2) 10%
- 3) 20%
- 4) **25%**

Praktijk

- 7-47% van de kwetsbare ouderen en patiënten met een beperkte levensverwachting gebruikt een antistollingsmedicijn (Holmes, Cancer, 2010; Gartner, Support Care Cancer, 2012)
- Het merendeel van deze patiënten gebruikt een antistollingsmedicijn vanwege de preventie van een herseninfarct bij atriumfibrilleren (Kowalewska, J Palliat Med, 2017)

Doel van de behandeling

- Antistollingsmedicatie: verbeteren van de prognose van patiënten EN optimaliseren van de kwaliteit van leven



Negatieve gevolgen van het gebruik

- Kleine en grote bloedingen (Giustozzi, Int J Cardiol, 2019)

10% van de patiënten in de laatste fase van het leven ontwikkelt een klinisch relevante bloeding (Tardy, J Thromb Haemost, 2017)

- Bloedonderzoeken, injecties
- Hoge kosten

Overwegingen – *mixed method* onderzoek

- Doel: inzicht krijgen in de perspectieven van artsen wat betreft het gebruik van antistollingsmedicatie aan het einde van het leven
- Vragenlijst- en interviewonderzoek

Overwegingen – vragenlijstonderzoek

- 321 artsen (huisartsen en medisch specialisten)

- Vignet
 - Patiënt met idiopathisch boezemfibrilleren (bètablokker en acenocoumarol)
 - Gemetastaseerd pancreascarcinoom
 - Levensverwachting: maximaal enkele weken
 - Wat gaat u doen met het gebruik van acenocoumarol?

Vraag

- Wat gaat u doen met het gebruik van acenocoumarol?

1) Continueren

2) Stoppen

Overwegingen – vragenlijstonderzoek

- 47,4% van de respondenten wilde stoppen met het gebruik van een vitamine-K-antagonist
 - Verbeterde kwaliteit van leven (geen INR-bepalingen meer nodig)
 - Hoog risico op bloedingen

- 34,3% van de respondenten wilde doorgaan met het gebruik
 - Verbeterde kwaliteit van leven (groot risico op ontwikkelen van trombo-embolische complicatie)
 - Laag risico op bloedingen

Overwegingen – interviewonderzoek

- Beslissing om door te gaan of te stoppen is heel erg moeilijk
- Artsen besluiten om een antistollingsmedicijn te stoppen als patiënten niet meer in staat zijn om medicijnen in te nemen
- De meeste artsen gaven aan dat zij de patiënt betrekken bij de beslissing om een antistollingsmedicijn te stoppen of te continueren
 - Shared decision making
 - Libertair paternalisme
- Richtlijn zou heel ondersteunend zijn

Toekomst

- Project 'optimizing anticoagulation therapy in the last phase of life'
 - Overzicht krijgen van kernliteratuur over anticoagulantiegebruik → achterhalen wat positieve en negatieve gevolgen zijn van het stoppen van anticoagulantia
 - Achterhalen van voorkeuren van patiënten en artsen en de afwegingen die zij hierbij maken
 - Ontwikkelen, implementeren en evalueren van praktische leidraad voor het gebruik van antistollingsmedicatie in de laatste fase van het leven

Dank

- Prof. dr. C. van der Rijt
- Dr. M. Kruip
- Prof. dr. A. van der Heide
- Dr. J. Versmissen
- Prof. dr. E. Boersma
- Dr. E. de Bekker-Grob
- Dr. E. Oomen-de Hoop
- B. Huisman (VU University)
- Dr. G.J. Geersing (UMC Utrecht)