
Behandeling van veneuze trombo-embolie bij kankerpatiënten anno 2018

Nick van Es
Internist in opleiding
Amsterdam UMC, locatie AMC
n.vanes@amc.nl

Disclosure belangen spreker

Nick van Es (Amsterdam UMC, locatie AMC)

Geen (potentiële) belangenverstrengeling	
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties:	
Sponsoring of onderzoeksgeld	<ul style="list-style-type: none">-
Honorarium of andere (financiële) vergoeding	<ul style="list-style-type: none">Advisory board honoraria LEO Pharma, Pfizer en Daiichi Sankyo
Aandeelhouder	<ul style="list-style-type: none">-
Andere relatie	<ul style="list-style-type: none">-

Veneuze tromboembolie bij kankerpatiënten

- 4-7x hoger risico op VTE
- ~20% van alle VTE zijn gerelateerd aan kanker
- ~10% van alle kankerpatiënten ontwikkelt VTE
- Tot 50% van longembolieën in kankerpatiënt wordt per toeval ontdekt
- Risico VTE sterk afhankelijk van type kanker

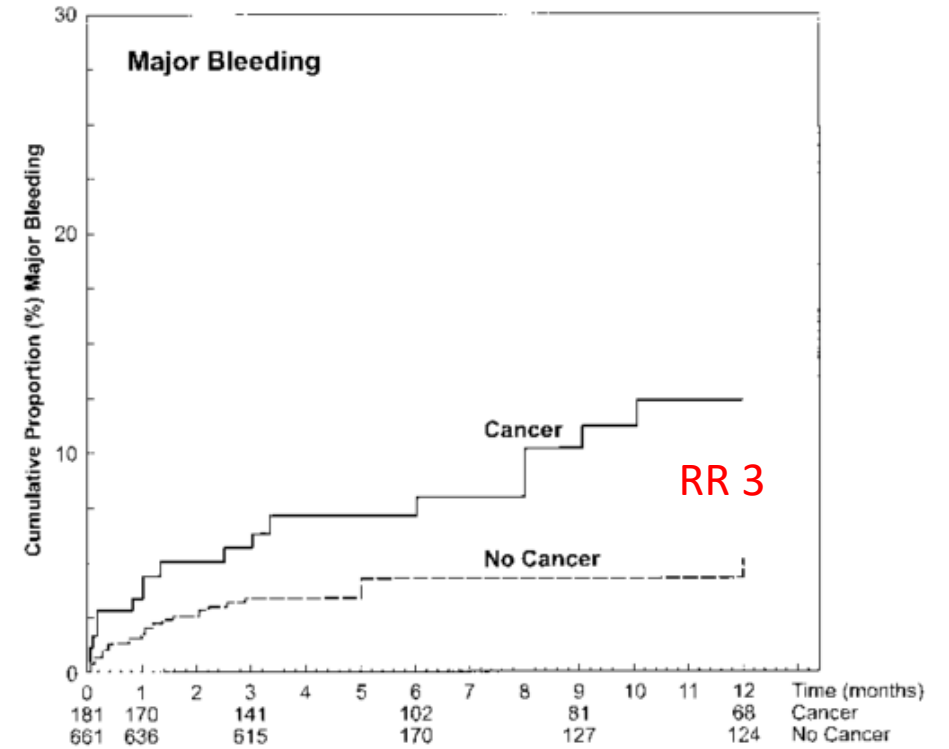
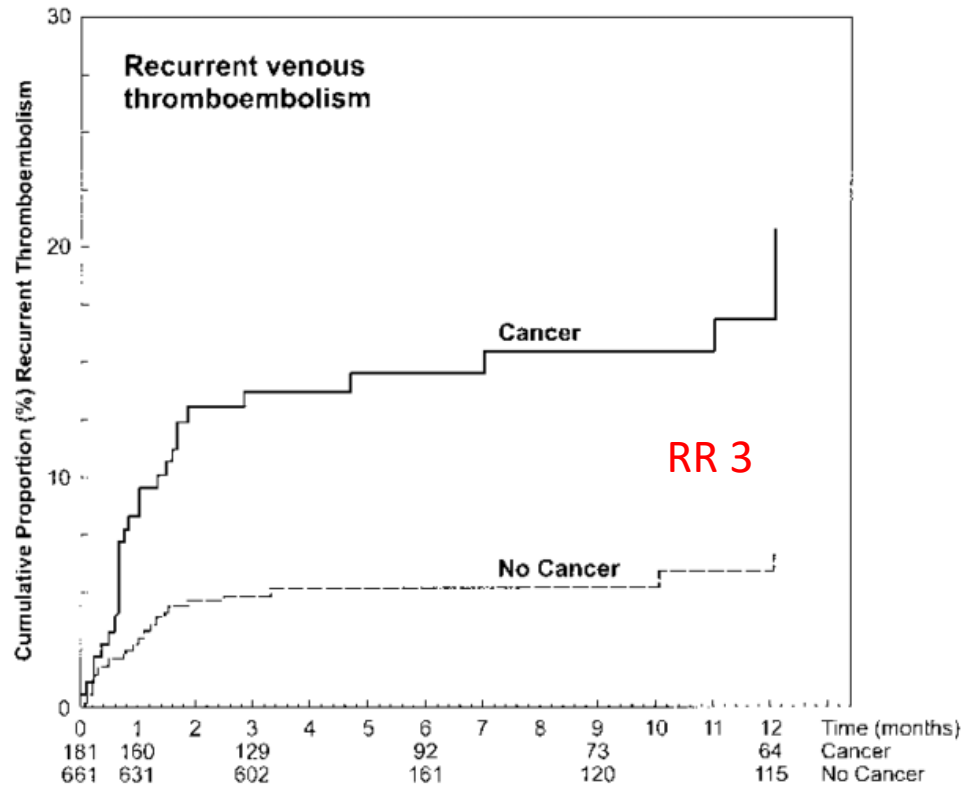
VTE incidentie zeer verschillend



1-2% per jaar	2-10% per jaar	10-20% per jaar
<u>Tumor type:</u> Borstkanker Prostaatkanker	Longkanker Darmkanker	Pancreaskanker Glioblastoom
<u>Kankerstadium:</u> Lokaal	Lymfekliermetastasen	Afstandsmetastasen
<u>Kankerbehandeling:</u> Geen behandeling	Hormoontherapie	Chemotherapie
<u>Leeftijd:</u> < 50 jaar	50-75 jaar	>75 jaar

VTE behandeling: hoger risico recidief en bloeding

Cumulatieve
incidentie



Follow-up tijd

Vragen

- Wat is het meest effectieve en veilige anticoagulantium?
- Moet de antistollingsbehandeling hetzelfde zijn voor alle kankertypen?
- Moet er rekening worden gehouden met chemotherapeutica?

LMWH is aanbevolen behandeling

Richtlijn	Aanbeveling	Graad
ASCO 2017 (USA)	LMWH	1A
ESMO 2011 (Europa)	LMWH	1A
NCCN 2018 (USA)	LMWH	1A
NICE 2016 (UK)	LMWH	1A
ESC 2014 (Europa)	LMWH	2B
ACCP 2016 (internationaal)	LMWH	2B
NIV 2016 (Nederland)	LMWH	-

Behandelduur: minimaal 6 maanden en doorgaan zo lang als sprake is van actieve kanker of kankerbehandeling

Vitamine K antagonisten vs LMWH

Cochrane's **'living'** systematic review: search update mei 2018

Follow-up: 6 maanden	LMWH	VKA	RR (95% CI)	NNT/NNH
Recidief VTE (5 studies)	7%	13%	0.50 (0.35-0.71)	NNT: 19
Ernstige bloedingen (4 studies)	5%	4%	1.09 (0.55-2.12)	NNH: 250
Overlijden (5 studies)	37%	37%	1.00 (0.88-1.13)	NNT: -

Voor- en nadelen LMWH en DOACs

Laag-moleculair-gewichts heparine

Subcutane injectie

Renale klaring

Antidotum ± beschikbaar

Geen interactie chemotherapeutica

Geen intakeprobleem

Geen absorptie darm

Directe orale anticoagulantia

Orale toediening

Renale klaring

Antidotum ± beschikbaar

Mogelijk interactie chemotherapeutica

Intakeprobleem bij misselijkheid

Mucosale defecten darm

Hokusai VTE-cancer trial

ORIGINAL ARTICLE

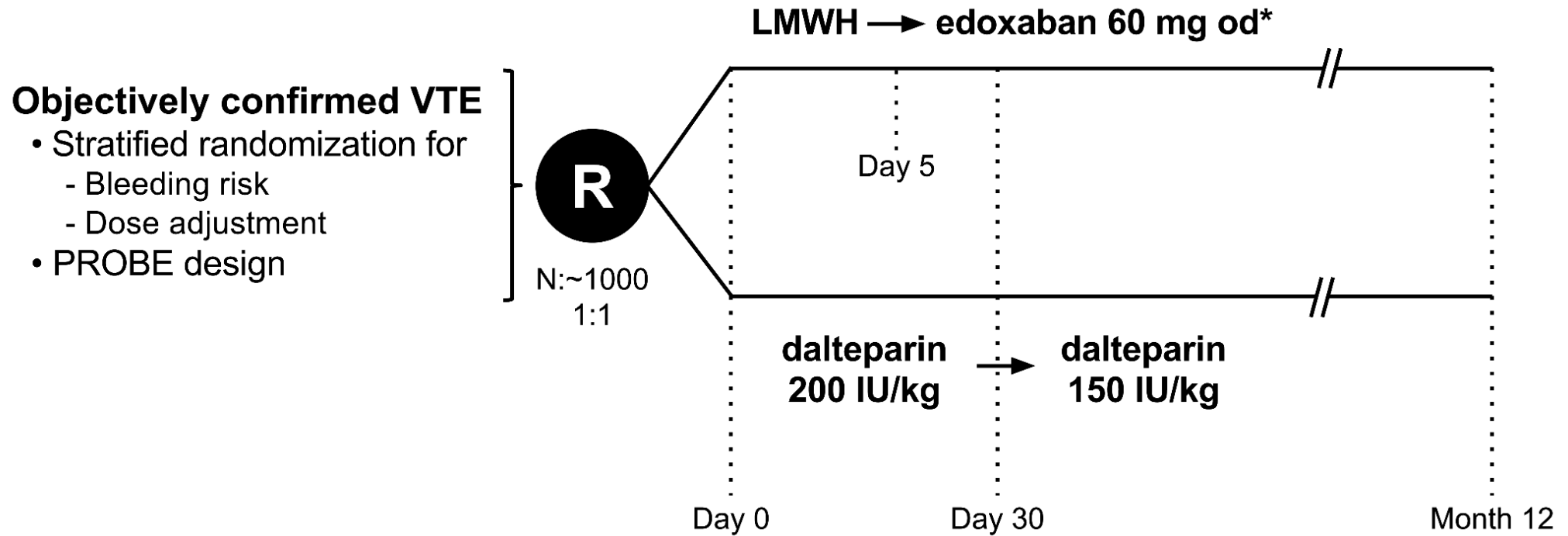
Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism

Gary E. Raskob, Ph.D., Nick van Es, M.D., Peter Verhamme, M.D.,
Marc Carrier, M.D., Marcello Di Nisio, M.D., David Garcia, M.D.,
Michael A. Grosso, M.D., Ajay K. Kakkar, M.B., B.S., Michael J. Kovacs, M.D.,
Michele F. Mercuri, M.D., Guy Meyer, M.D., Annelise Segers, M.D.,
Minggao Shi, Ph.D., Tzu-Fei Wang, M.D., Erik Yeo, M.D., George Zhang, Ph.D.,
Jeffrey I. Zwicker, M.D., Jeffrey I. Weitz, M.D., and Harry R. Büller, M.D.,
for the Hokusai VTE Cancer Investigators*

Hokusai VTE-cancer studie

- 114 sites in m.n. Europa en Noord-Amerika
- Edoxaban vs dalteparine
- Open-label trial met geblindeerde adjudicatie van eindpunten
- Non-inferiority design (margin: HR 1.5)
- Inclusiecriteria
 - Actieve kanker
 - Kankerdiagnose of -behandeling <6 maanden
 - Lokaal gevorderde, gemetastaseerde of recidief kanker
 - Hematologische maligniteit niet in remissie
 - Symptomatische of incidentele proximale DVT been en/of longembolie
- Sponsor: Daiichi Sankyo

Design



*Dosisaanpassing naar edoxaban 30 mg in patiënten met: (1) gewicht < 60 kg, of (2) eGFR tussen 30 en 50 mL/min of (3) gebruik van P-glycoproteïne remmers

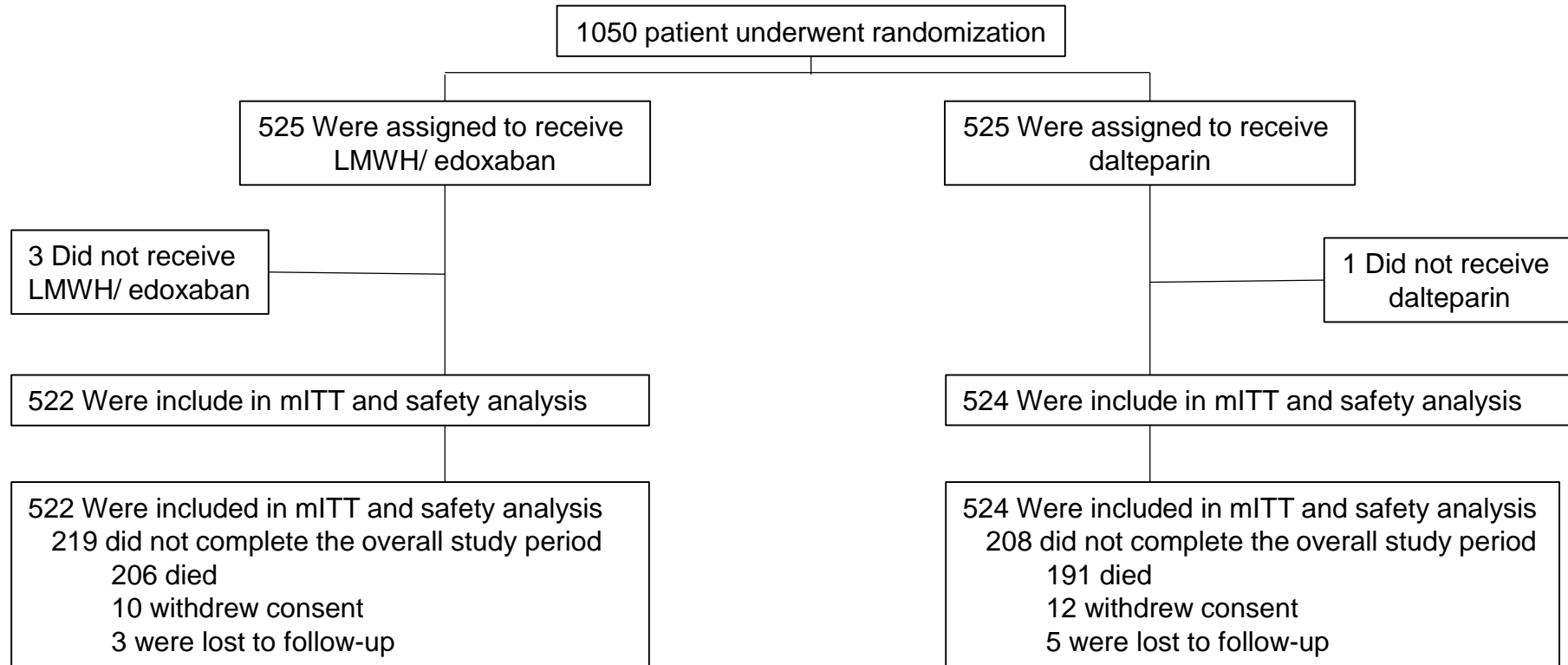
Belangrijkste exclusiecriteria

- Reeds ≥ 72 uur antistollingsbehandeling vóór randomisatie
- WHO performance status 3 of 4
- eGFR < 30 mL/min
- Levensverwachting < 3 maanden
- Trombocytengetal $< 50 \times 10^9/L$
- Actieve bloeding
- Chronisch gebruik NSAID of duale plaatjestherapie

Uitkomstmaten

- Primaire uitkomst:
 - Recidief veneuze trombo-embolie *of* majeure bloeding (ISTH)
- Secundair uitkomst
 - Recidief veneuze trombo-embolie (symptomatisch of incidenteel)
 - Majeure bloeding (ISTH definitie)
 - Klinisch relevante niet-majeure bloeding
 - Overlijden
- Tevens: ernst van majeure bloedingen geadjudiceerd

CONSORT flow diagram

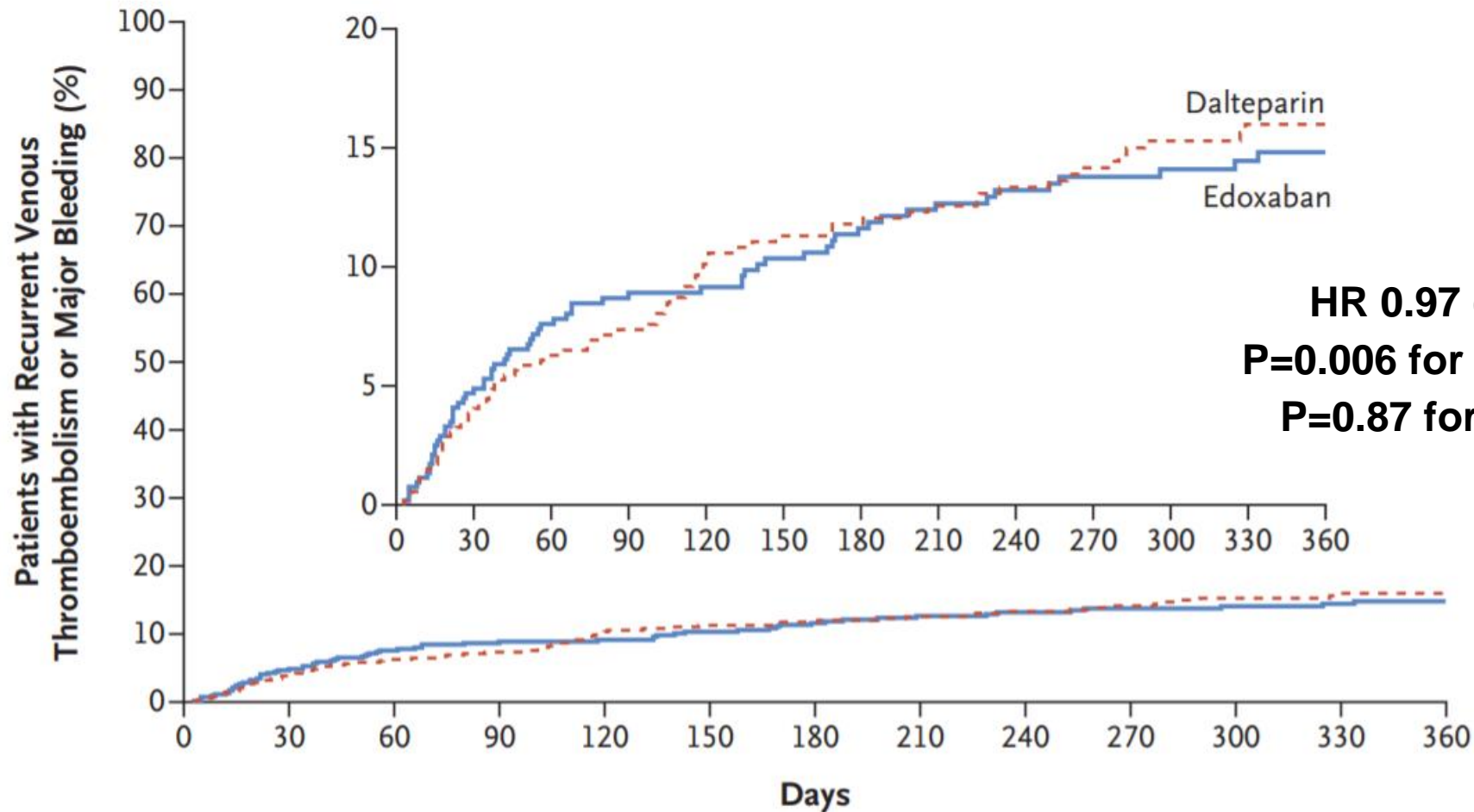


Mediane behandelduur: 211 dagen in edoxaban groep en 184 dagen in dalteparin (P=0.014)

Patiëntkarakteristieken

	Edoxaban (N=522)	Dalteparin (N=524)
Gemiddelde leeftijd – yr	64±11	64±12
Man – no. (%)	277 (53.1)	263 (50.2)
Criteria voor edoxaban dosisreductie – no. (%)	122 (23.4)	117 (22.3)
Longembolie met of zonder DVT – no. (%)	328 (62.8)	329 (62.8)
Alleen DVT – no. (%)	194 (37.2)	195 (37.2)
Incidentele DVT of longembolie – no. (%)	167 (32.0)	173 (33.0)
Afstandsmetastasen – no. (%)	274 (52.5)	280 (53.4)
Kankerbehandeling in afgelopen 4 weken – no. (%)	374 (71.6)	383 (73.1)
Solide tumor – no. (%)	465 (89.1)	467 (89.1)
Colorectaal	83 (15.9)	79 (15.1)
Long	77 (14.8)	75 (14.3)
Urogenitaal	65 (12.5)	71 (13.5)
Mamma	64 (12.3)	60 (11.5)
Pancreas of hepatobiliair	49 (9.4)	40 (7.6)
Gynecologisch	47 (9.0)	63 (12.0)
Oesofagus of maag	33 (6.3)	21 (4.0)
Anders	48 (9.2)	60 (11.5)
Hematologische maligniteit – no. (%)	56 (10.7)	55 (10.5)
WHO performance status 2	123 (23.6)	124 (23.7)

Recidief VTE of ernstige bloeding

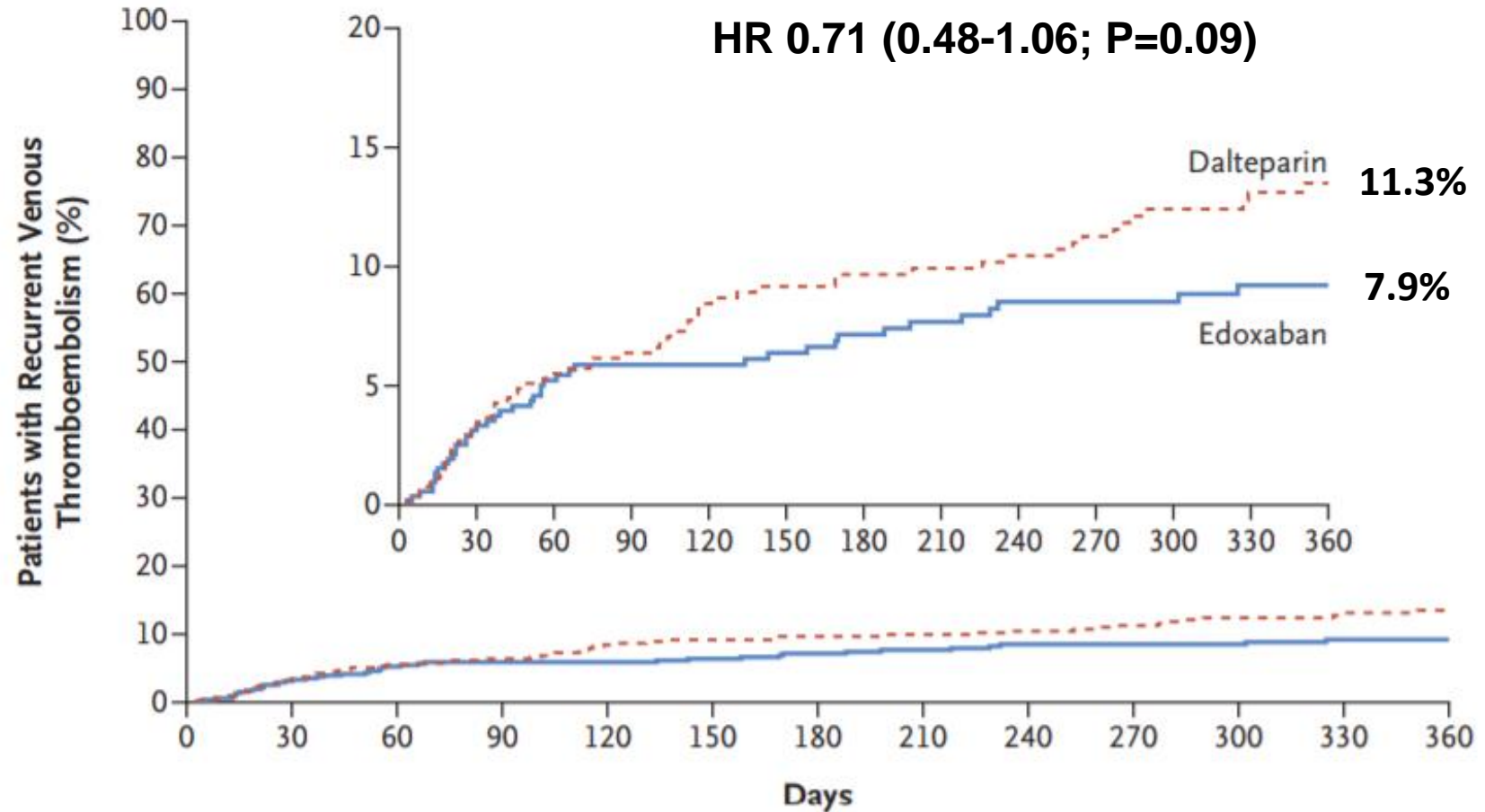


HR 0.97 (0.70-1.36)
P=0.006 for noninferiority
P=0.87 for superiority

No. at Risk

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

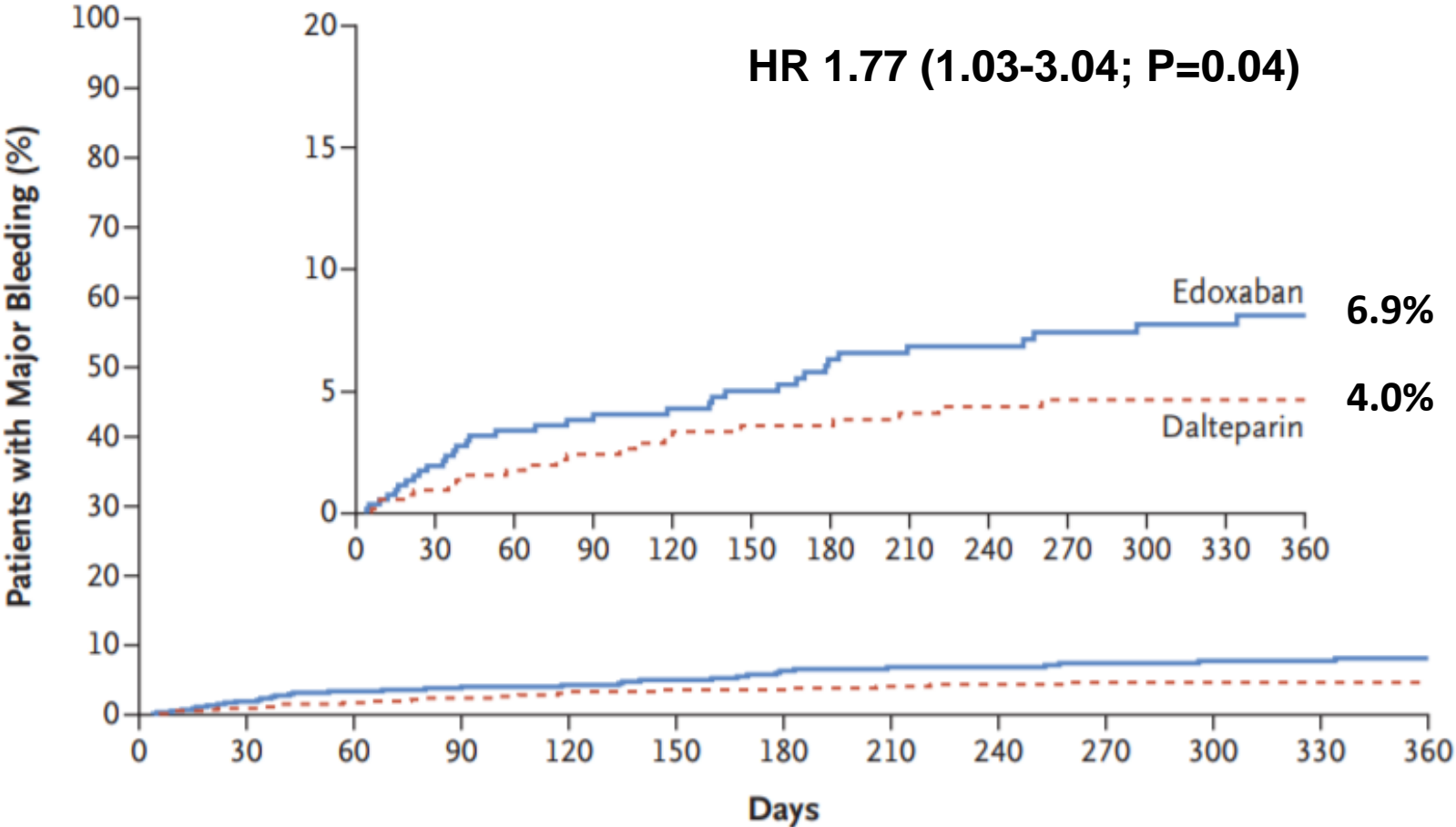
Recidief VTE (symptomatisch of incidenteel)



No. at Risk

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

Majeure bleeding



No. at Risk

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

Secundaire uitkomsten

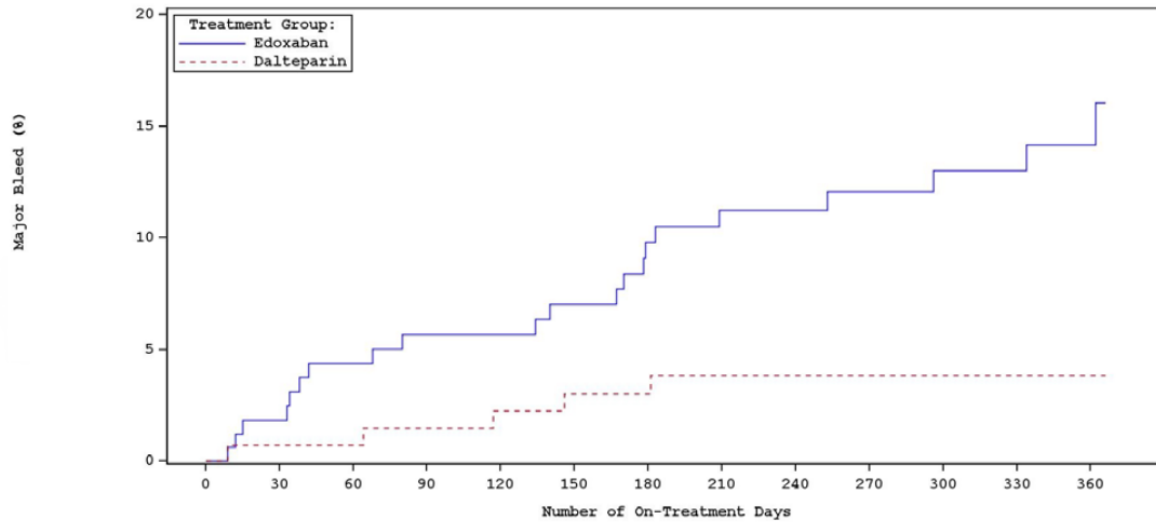
Uitkomsten	Edoxaban (N=522)	Dalteparin (N=524)	Hazard Ratio met edoxaban (95% CI)	NNT/NNH
Recidief VTE	41 (7.9)	59 (11.3)	0.71 (0.48-1.06) P=0.09	NNT 29
Recidief DVT	19 (3.6)	35 (6.7)	0.56 (0.32-0.97)	
Recidief PE	27 (5.2)	28 (5.3)	1.00 (0.59-1.69)	
VTE-gerelateerd overlijden	6 (1.1)	4 (0.8)	1.56 (0.44-5.51)	
Majeure bloeding (on-treatment)	32 (6.1)	16 (3.1)	2.0 (1.09-3.66) P=0.025	NNH 33
Klinische relevante bloeding (on-treatment)	91 (17.4)	59 (11.3)	1.55 (1.11-2.15)	NNH 16
Overlijden	206 (39.5)	192 (36.6)	1.12 (0.92-1.37)	

Type majeure bloedingen

	Edoxaban (N=522)	Dalteparine (N=524)
Majeure bloeding	33 (6.3%)	17 (3.2%)
Fataal	0	2 (0.4%)
Intracranieel	2 (0.4%)	4 (0.8%)
Gastro-intestinaal	20 (3.8%)	6 (1.1%)
Bovenste tractus	17 (3.3%)	3 (0.6%)
Onderste tractus	3 (0.6%)	3 (0.6%)
Urogenitaal	5 (1.0%)	0
Andere	6 (1.1%)	7 (1.3%)

Subgroepanalyse: gastro-intestinale maligniteit

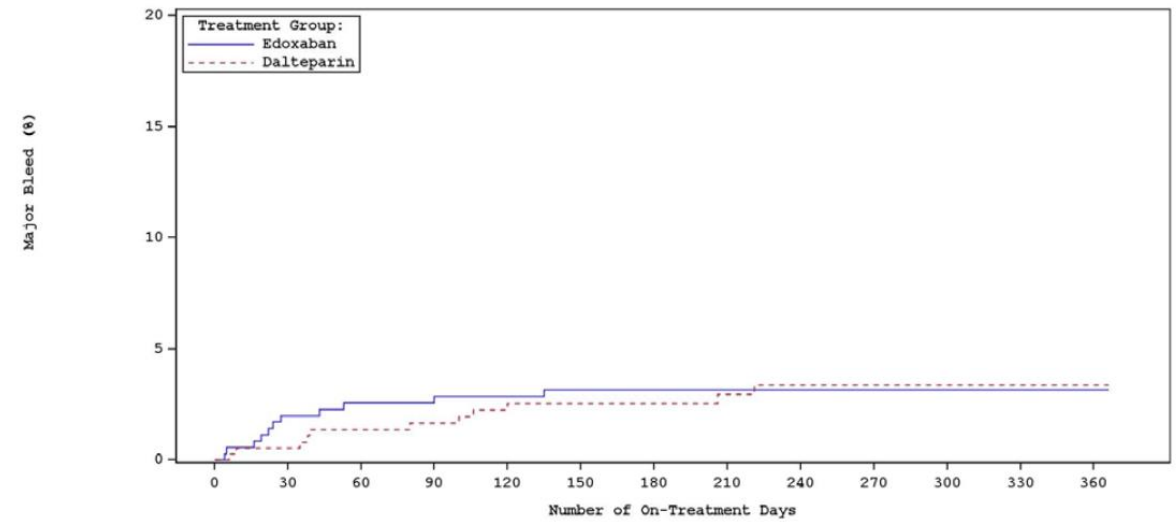
Gastro-intestinale maligniteit (N=305)



Number at Risk:

Edoxaban	165	134	121	108	97	89	79	70	64	59	48	38	28
Dalteparin	140	123	116	108	94	89	79	67	60	54	48	40	25

Andere solide tumoren maligniteit (N=628)



Number at Risk:

Edoxaban	357	315	284	271	255	234	220	190	179	171	144	123	88
Dalteparin	384	347	305	278	254	236	216	151	138	131	108	95	63

Conclusie Hokusai VTE-cancer

- Edoxaban is niet inferieur aan dalteparine (met dosisreductie na 1 maand) voor het gecombineerde eindpunt recidief VTE of majeure bloeding
- In patiënten met een gastro-intestinale maligniteit is het risico op bloedingen met edoxaban hoger, met name (hoge) tractus digestivus bloedingen
- Het aantal bloedingen met een ernstige presentatie is gelijk tussen edoxaban en dalteparine

SELECT-D: randomised, open-label, pilot trial

VOLUME 36 · NUMBER 20 · JULY 10, 2018

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

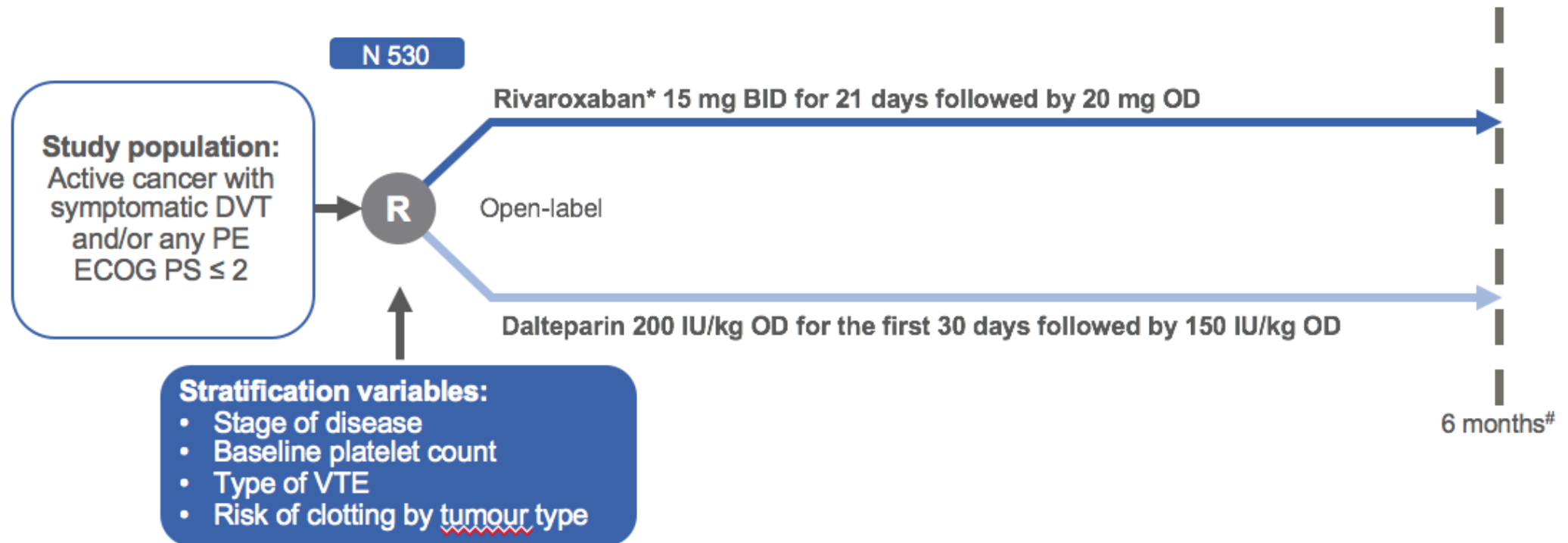
RAPID COMMUNICATION

Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D)

Annie M. Young, Andrea Marshall, Jenny Thirlwall, Oliver Chapman, Anand Lokare, Catherine Hill, Danielle Hale, Janet A. Dunn, Gary H. Lyman, Charles Hutchinson, Peter MacCallum, Ajay Kakkar, F.D. Richard Hobbs, Stavros Petrou, Jeremy Dale, Christopher J. Poole, Anthony Maraveyas, and Mark Levine

Design

Study design: Prospective, randomized, open-label, multicentre pilot phase III study



*For patients with CrCl 30–49 ml/min dosing recommendations as in rivaroxaban SmPC; [#]The second randomization phase for extended treatment of VTE from 6 to 12 months for patients with PE as an index event or patients with Residual DVT at 5 month assessment was closed due to low recruitment. Sample size reduced from 530 to 400 patients for main trial comparison (95% CI for VTE recurrence +/-4.5%)

Kantttekeningen SELECT-D

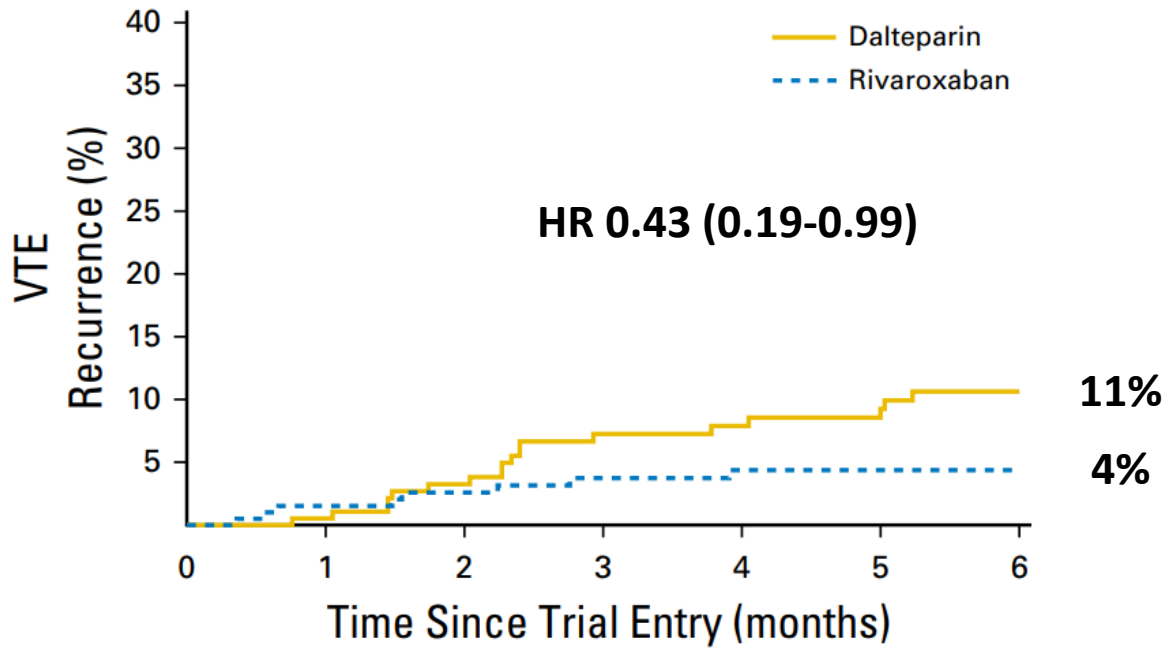
- Pilot trial, geen formele vergelijking rivaroxaban vs dalteparine
- Primaire doel was om event rates te schatten en haalbaarheid van een groter onderzoek in te schatten
- Sample size niet gehaald → onvoldoende power
- Inclusiecriteria veranderd tijdens studie → oesofagustumoren en GE-junction tumoren werden bij nader inzien geëxcludeerd

Patiëntkarakteristieken

	Rivaroxaban (N=203)	Dalteparine (N=203)
Gemiddelde leeftijd – yr	67	67
Man – no. (%)	54%	48%
Incidentele VTE	54%	52%
Gemetastaseerde ziekte	59%	59%
Tumor type		
Colorectal	27%	23%
Long	11%	12%
Borst	9%	10%
Ovarium	5%	9%
Pancreas	9%	5%
Lymfoom	5%	6%
Oesofagus / GE-junction	5%	9%
Prostaat	6%	3%
Blaas	5%	2%
Anders	18%	21%
WHO performance status 2	26%	21%

Uitkomsten

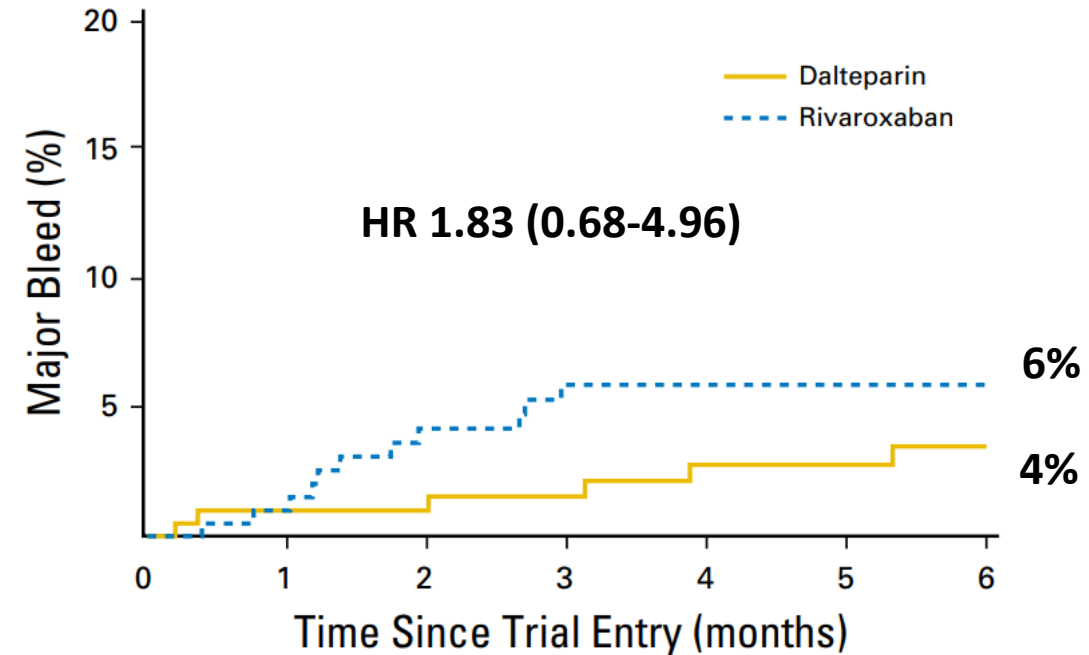
Recidief VTE



No. at risk:

Dalteparin	203	171	139	115
Rivaroxaban	203	174	149	134

Majeure bloeding



No. at risk:

Dalteparin	203	176	147	122
Rivaroxaban	203	172	149	134

Conclusie select-D

- Methodologische beperkingen
- Desalniettemin:

Uitkomsten met rivaroxaban wijzen in dezelfde richting als met edoxaban → minder recidief VTE, meer (gastro-intestinale) bloedingen

Verschillen tussen DOACs

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Biologische beschikbaarheid	3-7%	80-100% (bij maaltijd) 66% (nuchter)	50%	62%
T _{max}	2h (nuchter)	2-4h	3-4h	1-2h
Halfwaardetijd	12-17h	5-9h (jong) 11-13h (oud)	12h	10-14h
Renale klaring	80%	35%	27%	50%
CYP3A4 metabolisering	Geen	18%	25%	4%
P-gp substraat	Ja	Ja	Ja	Ja

Onzekerheden: potentiële interactie chemotherapeutica

Sterke P-gp remmers	Sterke P-gp inducers	Matig/sterke CYP3A4 inducers	Matig/sterke CYP3A4 remmers
Imatinib Crizotinib Enzalutamide Abiraterone Tamoxifen Tacrolimus	Vinblastine Doxorubicine Vandetanib Sunitinib Dexamethason	Paclitaxel Vemurafenib Dexamethason	Abiraterone Enzalutamide

DOAC ↑

DOAC ↓

DOAC ↓

DOAC ↑

ESC guidance m.b.t. DOACs/chemotherapeutica

	Via ¹⁴²	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
P-gp substrate		Yes	Yes	Yes	Yes
CYP3A4 substrate		No	Yes (≈25%)	No (<4%)	Yes (≈18%)
Paclitaxel	Moderate CYP3A4 induction; CYP3A4/P-gp competition				
Vinblastine	Strong P-gp induction; CYP3A4/P-gp competition				
Dexamethasone	Strong CYP3A4/P-gp induction; 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				
Tamoxifen	Strong P-gp inhibition, mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4 competition				

Conclusies

- De behandeling van VTE in kankerpatiënten is complexer geworden
- DOACs zijn een nieuwe behandeloptie
 - Edoxaban is het meest uitgebreid getest in kankerpatiënten
 - Voor rivaroxaban zijn pilot data beschikbaar
 - Apixaban en dabigatran zijn (nog) niet getest in deze groep
- Er zijn belangrijke farmacokinetische verschillen tussen DOACs
- Voorschrijven op individuele basis en bij voorkeur SDM
- Voorzichtigheid met DOACs is geboden in patiënten met een gastro-intestinale maligniteit in situ
- Check potentiële interacties met chemotherapeutica