



umcg



Richtlijn Antitrombotisch beleid: ook in de hematologie?

Karina Meijer
Afdeling Hematologie, UMCGroningen

Belangenverklaring

In overeenstemming met de regels van de Inspectie van de Gezondheidszorg (IGZ)

Naam: *K. Meijer*

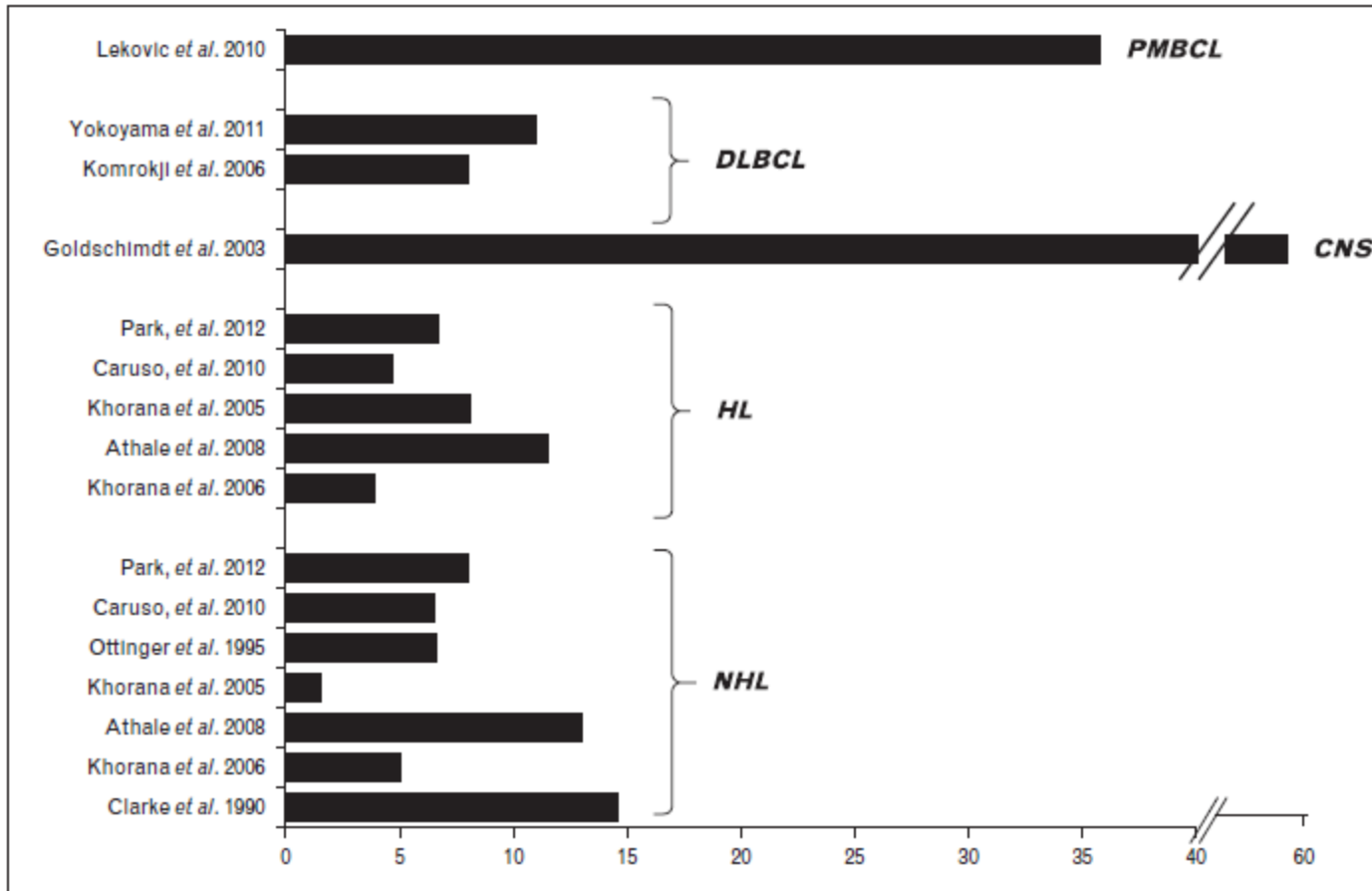
Organisatie: UMCG

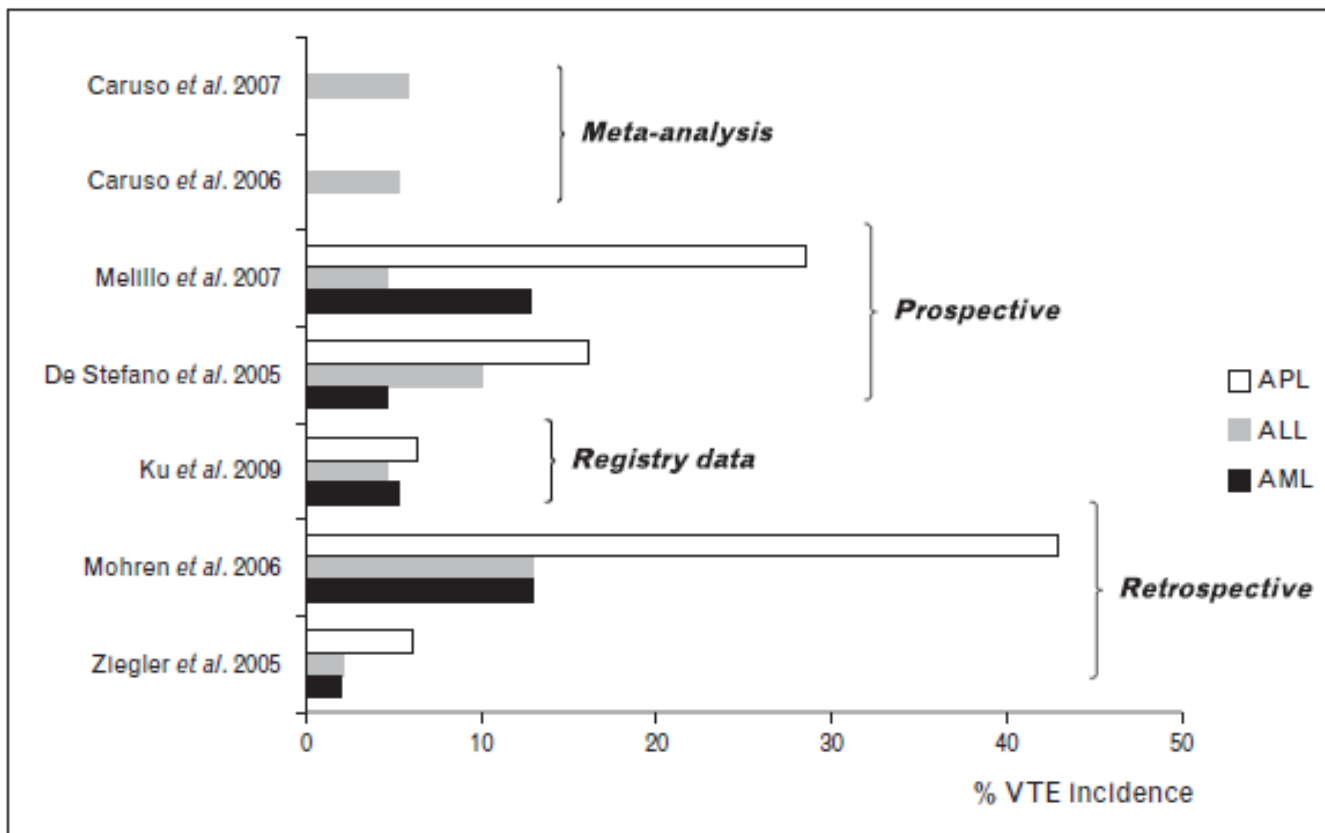
- Ik heb geen 'potentiële' belangenverstrengeling
- Ik heb de volgende mogelijke belangenverstrengelingen:

| Type van verstrengeling / financieel belang | Naam van commercieel bedrijf |
|--|--|
| Ontvangst van subsidie(s)/research ondersteuning: | Bayer, Sanquin, Pfizer |
| Ontvangst van honoraria of adviseursfee: | Bayer (speaker fees), Sanquin (speaker fees), Boehringer Ingelheim (speaker fees), BMS (speaker fees), Aspen (speaker fees), Uniqure (advisory fees) |
| Lid van een commercieel gesponsord 'speakersbureau': | - |
| Financiële belangen in een bedrijf (aandelen of opties): | - |
| Andere ondersteuning (gelieve te specificeren): | - |
| Wetenschappelijke adviesraad: | - |









Khorana score, chemotherapie-geassocieerde VTE

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



Veneuze tromboembolie



- Gedoe
- Interferentie met behandeling
 - Trombocytentransfusies
 - Bloedingen
- Slechtere uitkomsten, meer sterfte



Is de antitrombotische richtlijn ook toepasbaar in de hematologie?

- Profylaxe
 - Drempel
 - Middel
 - Beleid bij trombopenie
- Behandeling van acute trombose
 - Middel
 - Beleid bij trombopenie
- Duur van antistolling



Profylaxe, niet-chirurgisch, opgenomen: Padua score

| Risico factor | Punten |
|---|--------|
| Actieve maligniteit ^A | 3 |
| Eerdere VTE (exclusief oppervlakkige vene trombose) | 3 |
| Verminderde mobiliteit ^B | 3 |
| Reeds bekende trombofilie ^C | 3 |
| Recent (<1 maand) trauma en/of chirurgie | 2 |
| Hogere leeftijd (>70 jaar) | 1 |
| Hart- en/of respiratoir falen | 1 |
| Myocardinfarct of ischemisch herseninfarct | 1 |
| Acute infectie en/of reumatologische afwijking | 1 |
| Obesitas (BMI \geq 30) | 1 |
| Gebruik van hormonale anticonceptie of suppletie therapie | 1 |
| <p>A) patiënten met lokale of perifere metastasen en/of voor wie chemotherapie of radiotherapie is uitgevoerd in de afgelopen zes maanden;</p> <p>B) geanticipeerde bedrust met toilet/doucheprivileges (zowel door beperkingen van de patiënt als door instructie van de behandelaar) voor tenminste drie dagen;</p> <p>C) drager van deficiënties van antitrombine, proteïne C of S, of factor V Leiden, G20210A protrombine mutatie, antifosfolipiden syndroom.</p> <p>Hierbij beschouwt men:</p> <ul style="list-style-type: none"> • laag trombose risico <4 punten • hoog trombose risico \geq4 punten. | |



Profylaxe, niet-chirurgisch, opgenomen: Padua score

| Risico factor | Punten |
|---|--------|
| Actieve maligniteit ^A | 3 |
| Eerdere VTE (exclusief oppervlakkige vene trombose) | 3 |
| Verminderde mobiliteit ^B | 3 |
| Reeds bekende trombofilie ^C | 3 |
| Recent (<1 maand) trauma en/of chirurgie | 2 |
| Hogere leeftijd (>70 jaar) | 1 |
| Hart- en/of respiratoir falen | 1 |
| Myocardinfarct of ischemisch herseninfarct | 1 |

Overweeg tromboseproylaxe met anticoagulantia bij niet-chirurgische patiënten met een hoog tromboserisico, zoals patiënten met meerdere risicofactoren voor VTE of een Padua predictie score ≥ 4 ([tabel padua predictie score](#)). LMWH is hierbij het middel van eerste keus; het gebruik van fondaparinux is een alternatief.

C) drager van deficiënties van antitrombine, proteïne C of S, of factor V Leiden, G20210A protrombine mutatie, antifosfolipiden syndroom.

Hierbij beschouwt men:

- laag trombose risico < 4 punten
- hoog trombose risico ≥ 4 punten.



Bij trombopenie

Tabel 2 Risicofactoren voor een bloeding bij opgenomen niet-chirurgische patiënten

| | OR (95% CI) |
|--|----------------------|
| Actief gastro-duodenaal ulcus | 4,15 (2,21 tot 7,77) |
| Bloeding in drie maanden voor opname | 3,64 (2,21 tot 5,99) |
| Trombocyten $<50 \times 10^9/L$ | 3,37 (1,84 tot 6,18) |
| Leeftijd >85 versus <40 jaar | 2,96 (1,43 tot 6,15) |
| Leverfalen* | 2,18 (1,1 tot 4,33) |
| GFR <30 versus ≥ 60 mL/min/m ² | 2,14 (1,44 tot 3,2) |
| ICU/CCU | 2,1 (1,42 tot 3,1) |
| CV-afwijking | 1,85 (1,18 tot 2,9) |

Overweeg mechanische profylaxe met elastische compressie kousen bij patiënten met een hoog tromboserisico ([tabel risicofactoren voor een bloeding bij opgenomen niet-chirurgische patiënten](#)) en een contra-indicatie voor medicamenteuze tromboseprohylaxe.



Ambulante kankerpatienten

Geen advies in Antitrombotisch Richtlijn

Data uit het pre-fase-3-DOAC tijdperk:

Uitkomst symptomatische VTE:

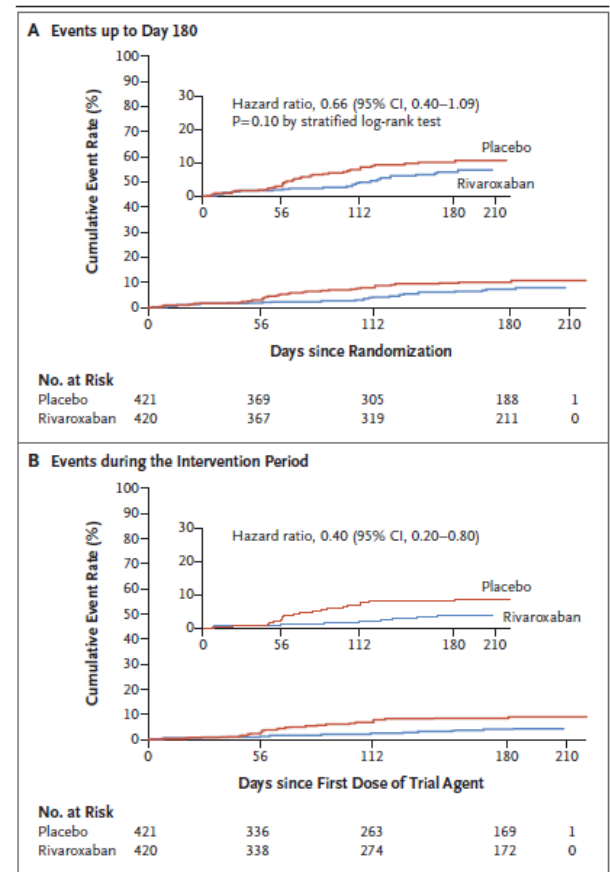
- LMWH RR 0.54 (0,38-0,75) vs placebo.
- In MM LMWH vs warfarin 0,33 (0,14-0,83)
LMWH vs aspirin 0,51 (0,22-1,17)
- Fase 2 apixaban 1,1 vs 13,8 met placebo



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*

- N = 1080, Khorana ≥ 2
 - 49 al VTE bij inclusie
- Screening a 8 weken
- VTE 6,0 vs 8,8%
 - HR 0,66 (0,40-1,09)
- Major bleeding 2,0 vs 1,0%

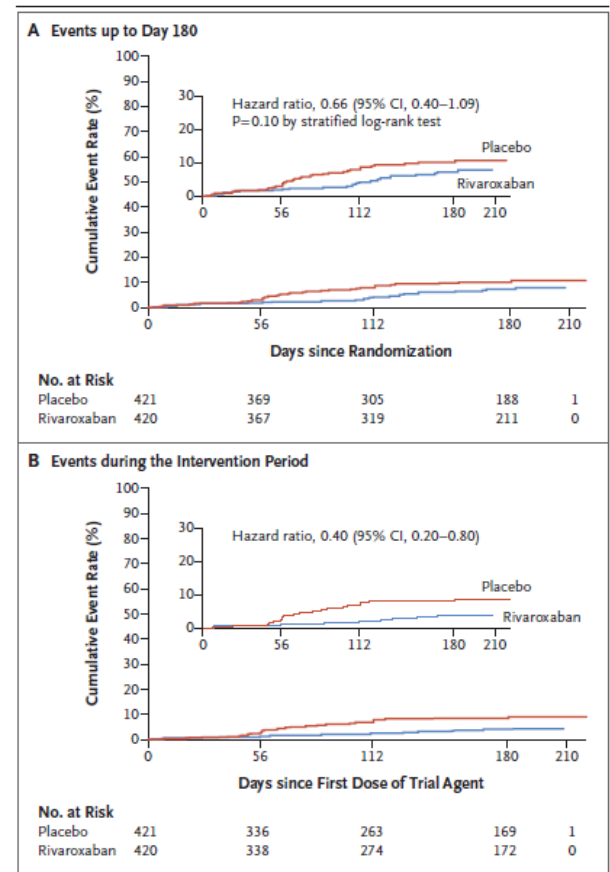


Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer

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*

Hematologie?

- > 50% gastro-intestinaal
- 7% lymfoom
- Geen MM



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

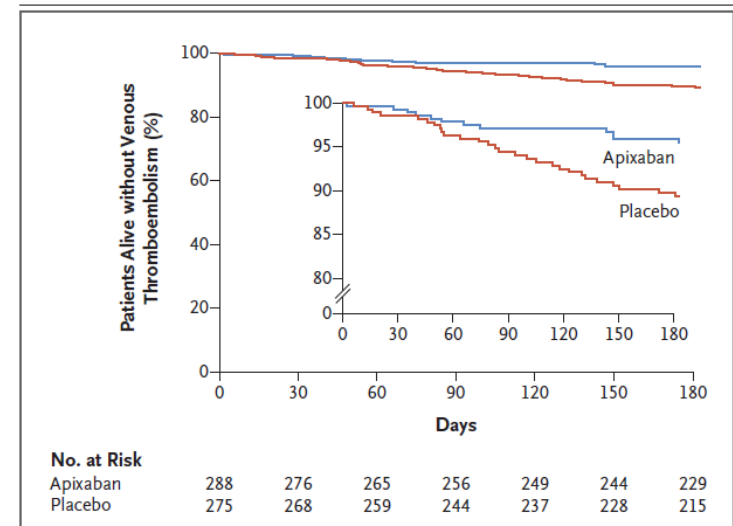
FEBRUARY 21, 2019

VOL. 380 NO. 8

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*

- N = 574, Khorana ≥ 2
- Geen screening
- VTE 4,2 vs 10,2%
 - HR 0,41 (0,26-0,65); NNT 17
- Major bleeding 3,5 vs 1,8%
 - HR 2,00 (1,01-3,95)



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 21, 2019

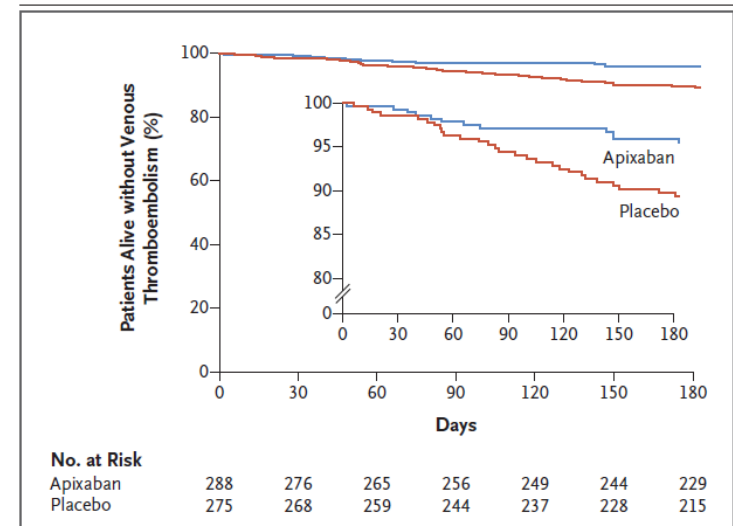
VOL. 380 NO. 8

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*

Hematologie?

- 25,3% lymfoom
- 2,6% myeloom



'Guidance from the SSC of the ISTH'

We suggest

- rivaroxaban of apixaban in ambulante kankerpatiënten die chemotherapie starten, met Khorana score ≥ 2 , én zonder hoog bloedingsrisico, gedurende zes maanden
- LMWH in plaats van DOAC bij hoog risico op gastrointestinale bloeding GE bloedingsrisico of interacties



Openstaande vragen

1. Vinden we dit voldoende bewijs in lymfoompopulatie?

Is risico wel net zo hoog als in 'mixed malignancies'?

Reden aan te nemen dat aXa anders werken?

2. Voor multiple myeloom ook over op Xa remmer?



Apixaban in multiple myeloom

Edinburgh, retrospectief, 2014-2016

- N= 70, 1^e lijn IMiD, apixa 2dd 2.5 mg, 4-6 mnd
- 0 VTE, 2 ATE, 1 major bleeding

Vanderbilt/Harvard, prospectief fase IV, recent

- N=50, IMiD, apixaban 2dd 2.5 mg, 6 mnd
- 0 VTE, 0 ATE, 3 major/CRNM bleeding

Twee ongoing studies in [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

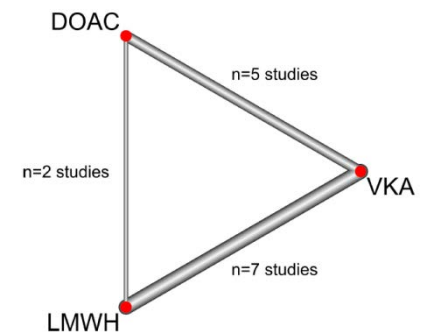


Behandeling van trombose

Geen specifieke vergelijkende data voor hematologie

- Overall is maligniteitsgeassocieerde VTE helder op uitkomstmaat recidief:

- LMWH vs VKA HR 0,57 (0,44-0,75)
- LMWH vs DOAC 0,42 (0,29-0,61)
- DOAC vs LMWH 0,74 (0,54-1,01)



- Major bleeding in individuele studies hoger met DOAC, mn gastro-intestinaal



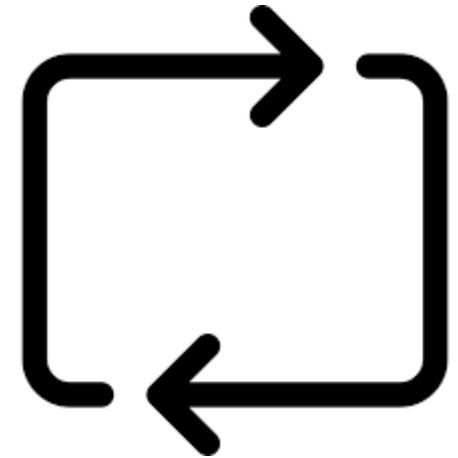
Behandeling van trombose

- Redenen aan te nemen dat effect anders is in hematologie?
 - Cave ziekten met verhoogd arterieel risico
- Andere overwegingen?
 - Gemak, acceptatie, nierfunctie
- Misschien vaker klasseren als hoog bleedingsrisico (trombopenie)



VTE en trombopenie

- Trombopenie beschermt niet tegen (uitbreiding van) trombose
- Trombopenie is geassocieerd met bloedingsrisico
- Maar ook met verhoogd risico op recidief VTE
 - Actieve ziekte
 - Onderbreken van antistolling



Antistolling en trombopenie

- NI concept richtlijn bloedtransfusie:
'in eerste 3 mnd streven naar trombo's > 30, zn transfusie'
 - 20-30 → halveren, < 20 profylaxe
- ISTH:
'bij hoog risico op progressie in eerste 30 dagen streven naar trombo's > 40-50, zn transfusie. Daarna EN bij laag risico op progressie geen transfusie'
 - 25-50 → half of profylaxe, < 25 stop
- Altijd stop na 3 maanden



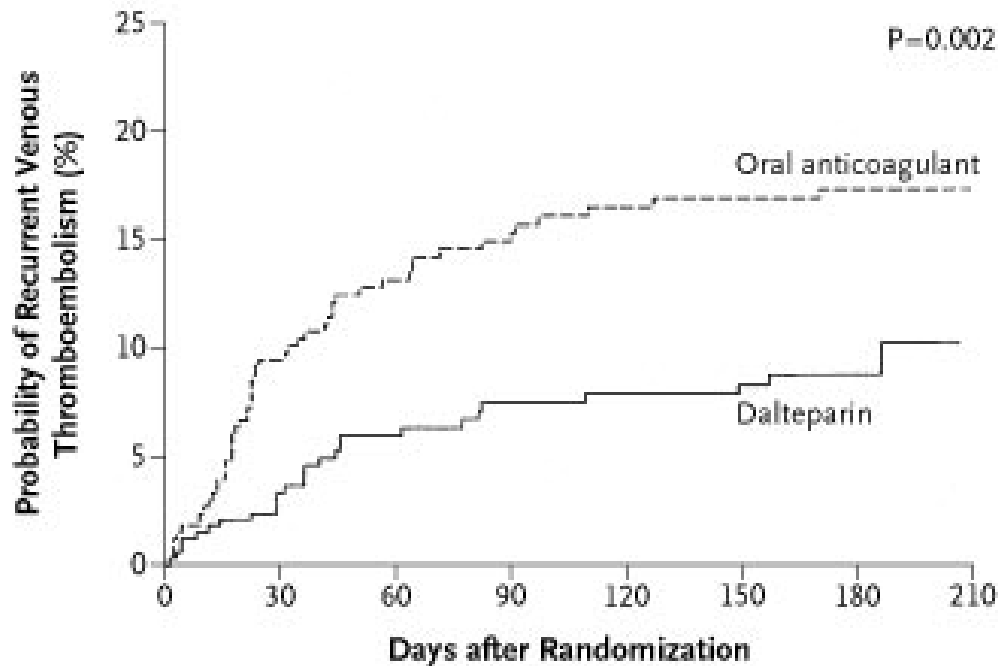
Duur van antistolling

Bepaald door risico op bloeding en risico op recidief

- Bij gemiddeld bloedingsrisico en spontane trombose is meest gekozen optie *langdurig*
- Dat is dus ook de meest logische keuze als het recidief risico hoger is
 - Maar niet als bloedingsrisico hoog is, enof recidiefrisico lager

Recidief risico bij maligniteit

- Recidief risico



No. at Risk

| | | | | | | | |
|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Dalteparin | 336 | 301 | 264 | 235 | 227 | 210 | 164 |
| Oral anticoagulant | 336 | 280 | 242 | 221 | 200 | 194 | 154 |



Recidief risico bij hematologische maligniteit

- Myeloproliferatief: 8,9%/jr / 42% na 5 jaar
- CLL: 7/38
- Acute leukemie: 27/139
 - 5,9%/jr voor ALL, 12,4%/jr voor AML
 - Na allogene SCT 5,5% na 1 jaar, relatie met GVHD én met eerdere VTE
- Lymfoom 9,7%



Recidief risico bij hematologische maligniteit

- Myeloproliferatief: 8.9%/jr / 42% na 5 jaar
- CLL Rekening houdend met single centre cohorten, retrospectief, niet erg precies, ontbrekende data
- Acute Myeloid Leukemie – 5
- Lymfomen
- Na Consistent hoog recidief risico, – R vergelijkbaar met andere maligniteiten

nkovic



Mee naar huis - individueel

- Antitrombotische Richtlijn is prima toepasbaar voor
 - Profylaxe bij opgenomen patiënten
 - Behandeling van veneuze trombo-embolie (lokaal protocol!)
 - Duur van antistolling na VTE: NIET TE KORT
- Beleid bij trombopenie elders goed vastgelegd



Mee naar huis - samen

- Denk na over trombose profylaxe bij ambulante behandeling van lymfoom
- Overweeg apixaban voor multiple myeloom

