

Behandling av VTE hos kreftpasienter – de vanskelige avveiningene

aeadahm@gmail.com

Anders Dahm

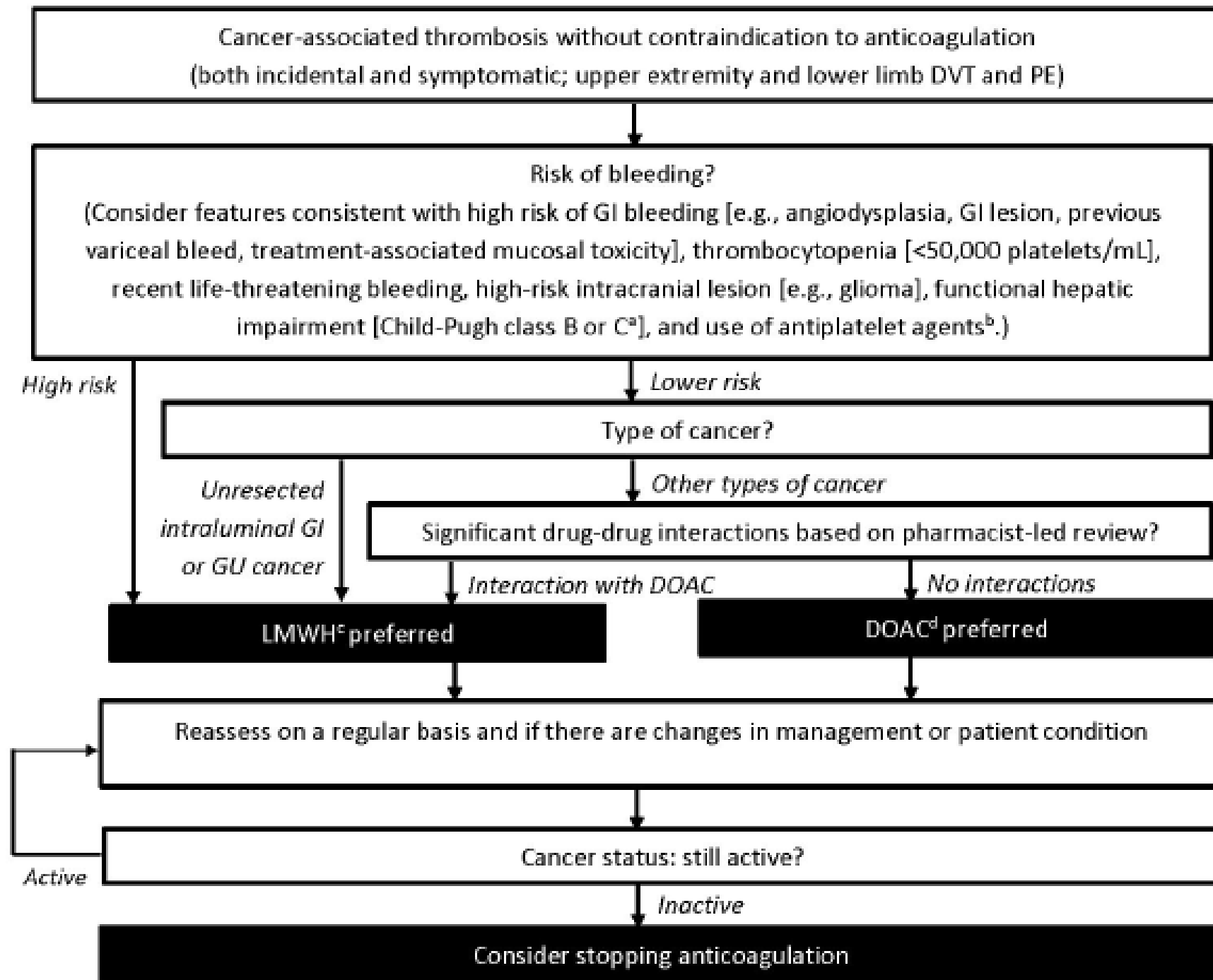
Hematologisk avdeling

Ahus

Aktuelle medikamenter ved VTE behandling

- Dalteparin og enoxaparin
- Edoxaban, Rivaroxaban, Apixaban
- Warfarin

Retningslinjer



Pasienthistorie 1

- Telefon fra en onkolog
- 66 år gammel kvinne med brystkreft
- Operert og kjemoterapi etterpå
- Tilfeldig oppdaget lungeemboli på evaluerings-CT, ingen symptomer
- Skal pasienten ha behandling, evt. med hva?

Tilfeldig oppdaget VT

- Vanlig hos kreftpasienter, særlig lungeembolier
- Kan være falske
- Eksaminer på symptomer på VT
- Ekstra diagnostikk bør gjøres ved 1 enkelt subsegmental LE
 - Ultralyd begge ben eller ny CT

DOAK og tilfeldig oppdagete VT

Trial	Number of patients	Type of index VT	Recurrent VT	
			DOAC	Dalteparin
Hokusai	1050	Symptomatic: 706 Incidental: 340	9.3%	11.7%
			4.8%	10.4%
Caravaggio	1155	Symptomatic: 925 Incidental: 230	6.3%	8.4%
			2.6%	6.1%
Cap	298	Symptomatic: 136 Incidental: 162	3.6%	n.a.
			4.3%	

Konklusjon

- Pasienten skal ha behandling
- Førstevalg er en av DOAK'ene
- Behandlingslengde i 6 måneder eller så lenge pasienten har aktiv kreft

Pasienthistorie 1 fortsatt

- 6 måneder senere ringer onkologen
- Pasienten regnes som kreftfri
- Skal bruke antihormonell behandling i 5-10 år
- Regnes dette som aktiv kreft? Skal hun fortsette med antikoagulasjon?

Antihormonell behandling

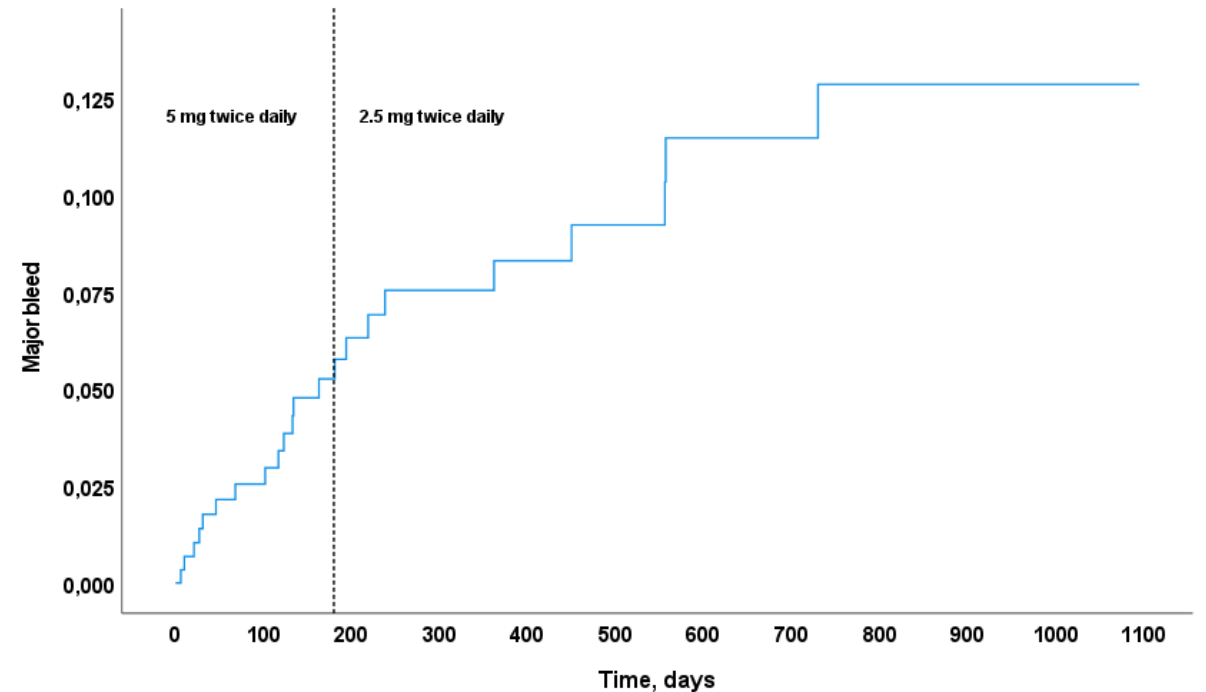
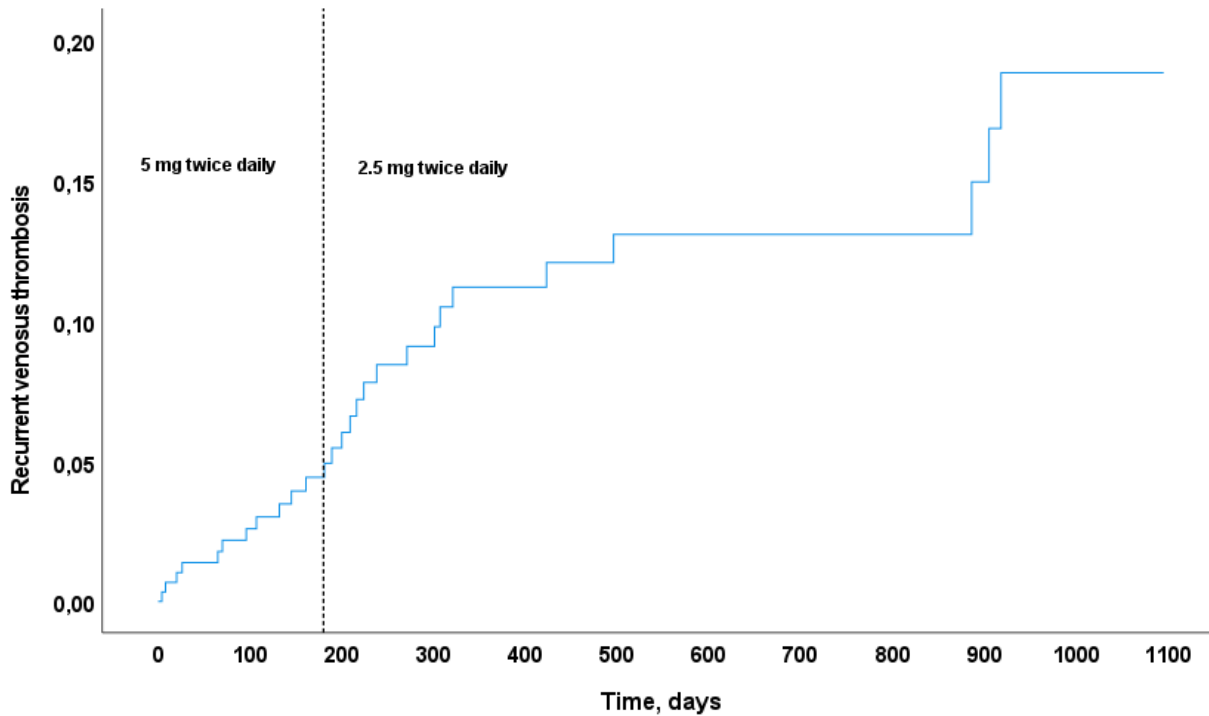
- Tamoxifen
 - Øker risikoen for VTE
- Aromatasehemmer
 - Øker risikoen lite eller ingenting for VTE
- Avslutter antikoagulasjon ved bruk av aromatasehemmere, ikke ved bruk av tamoxifen

Pasienthistorie 1

- Ny telefon fra onkologen. De siste CT bildene viser spredning. Så pasienten må uansett stå på antikoagulasjon. Kan hun få redusert dose antikoagulasjon?

Behandling av VTE hos kreftpasienter etter 6 måneder

- Full dose antikoagulasjon så lenge det er aktiv kreft
- LMWH
 - Reduksjon til 75% av full dose etter 4 uker
- DOAK



- Data fra CAP studien – 196 pasienter fortsatte med redusert dose
- Konklusjon: Det går trolig bra, men vi vet ikke om det er bedre eller verre enn å ikke redusere dosen
- Randomiserte studier pågår

Pasienthistorie 2

- En 69 år gammel mann med tykktarmskreft
- Påvist DVT i høyre ben
- Skal pasienten ha LMWH eller DOAK?

DOAK og gastrointestinal og urologisk kreft

Alvorlige blødninger

Study	Treatment	Gastrointestinal cancer	Genitourinary cancer	Other cancers
Hokusai (12 mnd)	Edoxaban	21/165 (12.7%)	3/65 (4.6%)	8/292 (2.7%)
	Dalteparin	5/140 (3.6%)	1/71 (1.4%)	13/313 (4.2%)
Select-D*	Rivaroxaban	8/91 (8.8%)	1/25 (4%)	2/87 (2.3%)
	Dalteparin	5/86 (5.8%)	0/17 (0%)	1/100 (1.0%)
Caravaggio	Apixaban	9/188 (4.8%)	4/66 (6.0%)	9/322 (2.8%)
	Dalteparin	9/187 (4.8%)	6/73 (8.2%)	8/319 (2.5%)
CAP	Apixaban	7/126 (5.5%)	3/55 (5.4%)	5/117 (4.3%)

*Øsofagus cancer utelatt halvveis

DOAK og gastrointestinal og urologisk kreft

Alvorlige blødninger

Study	Treatment	Gastrointestinal cancer	Genitourinary cancer	Other cancers
Hokusai (12 mnd)	Edoxaban	21/165 (12.7%)	3/65 (4.6%)	8/292 (2.7%)
	Dalteparin	5/140 (3.6%)	1/71 (1.4%)	13/313 (4.2%)
Select-D*	Rivaroxaban	8/91 (8.8%)	1/25 (4%)	2/87 (2.3%)
	Dalteparin	5/86 (5.8%)	0/17 (0%)	1/100 (1.0%)
Caravaggio	Apixaban	9/188 (4.8%)	4/66 (6.0%)	9/322 (2.8%)
	Dalteparin	9/187 (4.8%)	6/73 (8.2%)	8/319 (2.5%)
CAP	Apixaban	7/126 (5.5%)	3/55 (5.4%)	5/117 (4.3%)

*Øsofagus cancer utelatt halvveis

DOAK og gastrointestinal og urologisk kreft

Alvorlige blødninger

Study	Treatment	Gastrointestinal cancer	Genitourinary cancer	Other cancers
Hokusai (12 mnd)	Edoxaban	21/165 (12.7%)	3/65 (4.6%)	8/292 (2.7%)
	Dalteparin	5/140 (3.6%)	1/71 (1.4%)	13/313 (4.2%)
Select-D*	Rivaroxaban	8/91 (8.8%)	1/25 (4%)	2/87 (2.3%)
	Dalteparin	5/86 (5.8%)	0/17 (0%)	1/100 (1.0%)
Caravaggio	Apixaban	9/188 (4.8%)	4/66 (6.0%)	9/322 (2.8%)
	Dalteparin	9/187 (4.8%)	6/73 (8.2%)	8/319 (2.5%)
CAP	Apixaban	7/126 (5.5%)	3/55 (5.4%)	5/117 (4.3%)

*Øsofagus cancer utelatt halvveis

DOAK og gastrointestinal og urologisk kreft

Alvorlige blødninger

Study	Treatment	Gastrointestinal cancer	Genitourinary cancer	Other cancers
Hokusai (12 mnd)	Edoxaban	21/165 (12.7%)	3/65 (4.6%)	8/292 (2.7%)
	Dalteparin	5/140 (3.6%)	1/71 (1.4%)	13/313 (4.2%)
Select-D*	Rivaroxaban	8/91 (8.8%)	1/25 (4%)	2/87 (2.3%)
	Dalteparin	5/86 (5.8%)	0/17 (0%)	1/100 (1.0%)
Caravaggio	Apixaban	9/188 (4.8%)	4/66 (6.0%)	9/322 (2.8%)
	Dalteparin	9/187 (4.8%)	6/73 (8.2%)	8/319 (2.5%)
CAP	Apixaban	7/126 (5.5%)	3/55 (5.4%)	5/117 (4.3%)

*Øsofagus cancer utelatt halvveis

Forskjell på operert og uoperert?

Cancer type	Apixaban (N = 576)		Dalteparin (N = 579)	
	Number at risk	Major bleeding n (%)	Number at risk	Major bleeding n (%)
Total GI cancer	188	9 (4.8)	187	9 (4.8)
Colorectal	121	5 (4.1)	113	6 (5.3)
Resected	33	0	29	0
Nonresected	88	5	84	6
Pancreatic or hepatobiliary	44	2 (4.5)	43	0
Resected	5	0	6	0
Nonresected	39	2	37	0
Upper GI	23	2 (8.7)	31	3 (9.7)
Resected	5	0	2	0
Nonresected	18	2	29	3

DOAK og gastrointestinal og urologisk kreft

- Observasjonsstudie finner at apixaban også gir mer blødning ved luminal GI – kreft (Houghton 2021)

Konklusjon antikoagulasjon GI-kreft

- Er pasienten operert kan DOAK prøves
- Er pasienten uoperert kan LMWH prøves, evt. apixaban hvis pasienten gjerne vil ha tabletter

Pasienthistorie 3

- En pasient med prostatakraft har fått behandling med apixaban for VTE en stund. De skal nå skifte behandling til enzalutamid og lurer på om de kan fortsette med apixaban eller om de skal bytte til en annen DOAK?

Hvilke interaksjoner er problematiske?

- CYP3A4
 - Rivaroxaban, Apixaban
- P-glykoprotein
 - Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban
- Er edoxaban bedre?

Kreftmedisiner med forventet interaksjon

- abiraterone, acalabrutinib, afatinib, ceritinib, cyclosporine, cobimetinib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, dexamethasone, doxorubicin, enzalutamide, erdafitinib, ibrutinib, idelalisib, imatinib, ipilimumab, lapatinib, mitotane, neratinib, nilotinib, nintedanib, niraparib, olaparib, panobinostat, ponatinib, ribociclib, sunitinib, tacrolimus, tamoxifen, trametinib, trastuzumab emtansine, vandetanib, vemurafenib, and vinblastine
- Det er vanskelig å finne kliniske data

Interacting Drug	Outcome	Proposed Mechanism of Interaction
Acalabrutinib	↑ bleeding risk	Weak CYP3A4 inhibitor/ antiplatelet effect
Amiodarone	↑ bleeding risk	Weak CYP3A4/P-gp inhibitor
Carbamazepine	↓ antithrombotic efficacy	Strong CYP3A4/P-gp inducer
Clarithromycin	↑ bleeding risk	Strong CYP3A4/P-gp inhibitor
Cyclosporine	↑ bleeding risk	Weak CYP3A4/P-gp inhibitor
Diltiazem	↑ bleeding risk	Moderate CYP3A4/P-gp inhibitor
Efavirenz	↓ antithrombotic efficacy	Moderate CYP3A4 inducer
Fluconazole	↑ bleeding risk	Moderate CYP3A4 inhibitor
Ibrutinib	↑ bleeding risk	Weak CYP3A4/P-gp inhibitor/ antiplatelet effect
Loperamide	↑ bleeding risk	Mechanism unclear
Miconazole (topical)	↑ bleeding risk	Mechanism unclear
Nevirapine	↓ antithrombotic efficacy	Weak CYP3A4 inducer
Oxcarbazepine	↓ antithrombotic efficacy	Weak CYP3A4 inducer
Phenobarbital	↓ antithrombotic efficacy	Strong CYP3A4 inducer
Phenytoin	↓ antithrombotic efficacy	Strong CYP3A4/P-gp inducer
Quinidine	↑ bleeding risk	Moderate P-gp inhibitor
Rifampicin	↓ antithrombotic efficacy	Strong CYP3A4/P-gp inducer
Ritonavir	↑ bleeding risk	Strong CYP3A4/P-gp inhibitor
Tocilizumab	↓ antithrombotic efficacy	Indirect P-gp inducer
Verapamil	↑ bleeding risk	Moderate CYP3A4/P-gp inhibitor

Pasienthistorie 3

- Enzalutamid er en sterk enzyminduktor av mange enzymer
- Gir lavere konsentrasjon av medikament, men høyere konsentrasjon av aktive metabolitter
- Det finnes ikke kliniske data
- Caravaggio: Ingen sammenheng mellom kreftbehandling og VTE eller alvorlig blødning
- Jeg heller mot å bruke LMWH

Takk for oppmerksomheten

Other factors to consider:

- Patient and clinician preferences, after discussion of risks and benefits
- Drug cost
- Body weight (consider LMWH in patients with weight >150 kg and agent with weight-adjustable dosing in patients with weight <50 kg)
- Burden of cancer (e.g., recurrence or progression) and burden of VTE (consider LMWH for patients with severe symptoms, e.g., iliofemoral DVT, extensive PE, submassive PE, any thrombolysed patient)
- Abnormal uterine bleeding (consider LMWH for patients with history of abnormal uterine bleeding secondary to DOAC)
- Significant GI surgery or absorption disorders (consider LMWH for patients with impaired GI absorption)