

Κλινικές εφαρμογές αντιπηκτικής αγωγής

στην νεοπλασματική νόσο

Αριστοτέλης Μπάμιας
Καθηγητής Θεραπευτικής Ογκολογίας
ΕΚΠΑ
Θεραπευτική Κλινική
ΓΝΑ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

ΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ

- Venous thromboembolism (VTE) significantly increases the mortality (combination of fatal complications and higher disease aggressiveness) and deteriorates the quality of life for cancer patients [1–3]
- According to population-based case–control studies, the 2-year cumulative incidence of VTE is between 0.8 and 8% [4]
- Highest 1-year incidence rate of VTE: brain, lung, uterus, bladder, pancreas, stomach and kidney
- The risk of VTE increases by 6-fold in outpatients on chemotherapy and in patients with advanced disease [5-7]

1. Lyman et al. ASCO Educ Book, 2013. 2. Gary T, et al. Br J Cancer 2012;107:1244–1248. 3. Chew HK, et al. J Clin Oncol 2007;25: 70–76. 4. Chew HK, et al. Arch Intern Med 2006; 166: 458–464. 5. Chen EC, et al. BJU Int 2016;117(suppl4):50–53. 6. Tran B, et al. Breast 2013;22:444–448. 7. Moore RA, et al. J Clin Oncol 2011;29:3466–3473. 10. Wun T, White RH. Best Pract Res Clin Haematol 2009;22:9–23.

Αντι-νεοπλασματική Θεραπεία και Θρόμβωση

Μηχανισμοί

οξεία βλάβη τοιχώματος αγγείων

υποξεία βλάβη τοιχώματος αγγείων

μείωση επιπέδων φυσικών αναστολέων της πήξης (C and S proteins or antithrombin III)

ενεργοποίηση αιμοπεταλίων

Συνεργική δράση χημειοθεραπείας και στεροειδών με αντι-αγγειογενετικούς παράγοντες

bevacizumab + χημειοθεραπεία

αύξηση κινδύνου θρόμβωσης 33%

Επίπτωση 11.9 %

ΠΜ

thalidomide- and doxorubicin-containing chemotherapy (VTE rate of up to 34%)

ΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΠΡΟΛΗΨΗ

ΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΠΡΟΛΗΨΗ

Θεραπευτικοί στόχοι

- Αποφυγή θανατηφόρου πνευμονικής εμβολής
- Αποφυγή υποτροπής εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης
- Αποφυγή επιπλοκών Πνευμονικής εμβολής και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης. Π.χ. μεταθρομβωτικό σύνδρομο και πνευμονική υπέρταση

Αντιμετώπιση

Οξεία φάση

Χρόνια φάση

Υποτροπή


Αντιμετώπιση

Οξεία φάση

Χρόνια φάση

Υποτροπή

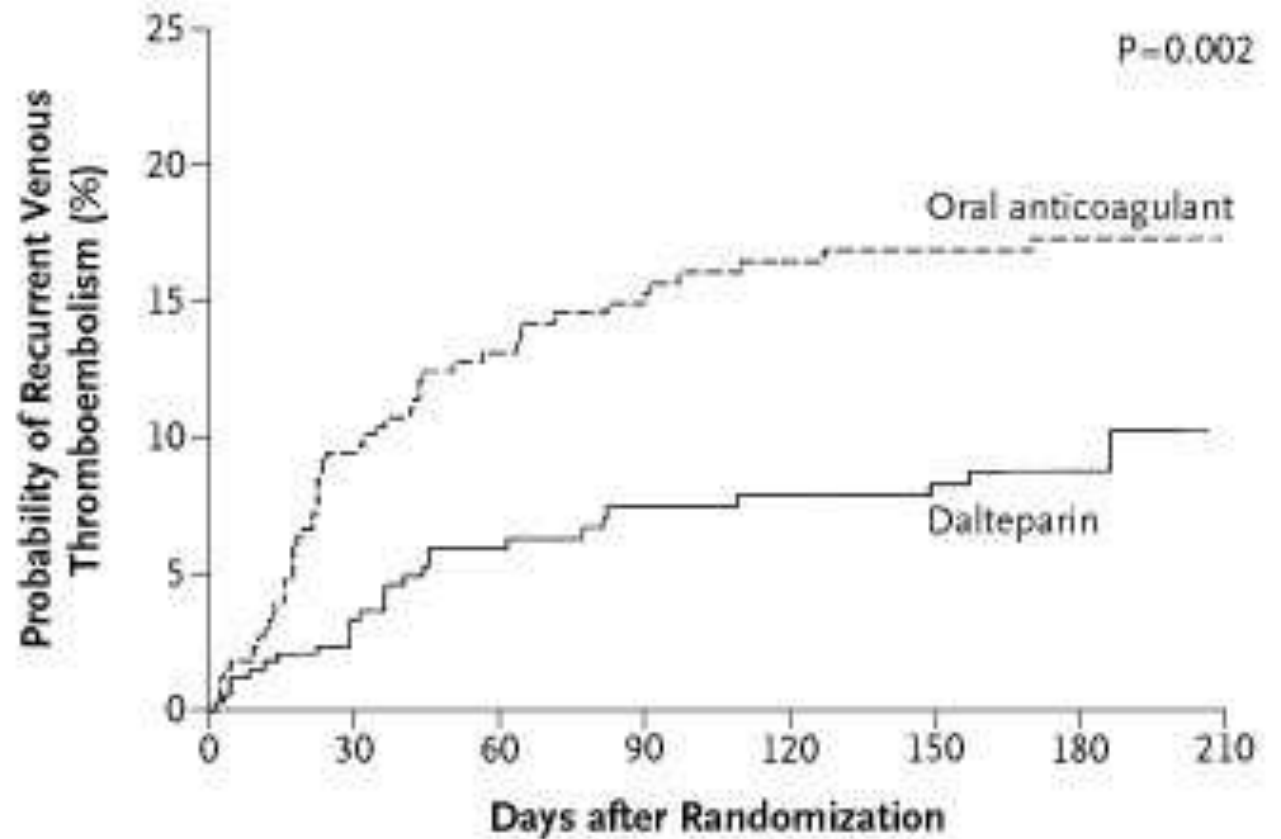
Οξεία φάση

- Ηπαρίνη ΧΜΒ
 - Δοσολογία με βάση το ΣΒ
 -  Νεφρική δυσλειτουργία (χρήση κλασσικής ηπαρίνης, μέτρηση anti-Xa)
- Κλασσική ηπαρίνη
 - Bolus 5,000 U
 - 30,000 U / 24h
- Θρομβόλυση
 - Πνευμονική εμβολή με σημαντική δυσλειτουργία δ. κοιλίας
 - Μαζική λαγονο-μηριαία θρόμβωση με κίνδυνο γάγγραινας
 - Ουροκινάση, στρεπτοκινάση, tPA

Χρόνια Θεραπεία

- Προβλήματα με την χρήση κουμαρινικών σε ασθενείς με κακοήθεια
 - Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις
 - Υποθρεψία
 - Ηπατική δυσλειτουργία
 - Υψηλότερα ποσοστά υποτροπών και αμορραγίας σε σχέση με μη καρκινοπαθείς

Dalteparin vs. oral anticoagulant



No. at Risk	0	30	60	90	120	150	180	210
Dalteparin	336	301	264	235	227	210	164	
Oral anticoagulant	336	280	242	221	200	194	154	

ASCO guidelines 2013

- LMWH is preferred over UFH for the initial 5 to 10 days of anticoagulation for the patient with cancer with newly diagnosed VTE who does not have severe renal impairment (defined as creatinine clearance ≤ 30 mL/min).
- For long-term anticoagulation, LMWH for at least 6 months is preferred because of improved efficacy over VKAs. VKAs are an acceptable alternative for long-term therapy if LMWH is not available.

ESMO guidelines 2011

- LMWH at full dose for 1 month
- LMWH 75–80% of the initial dose for another 5 months

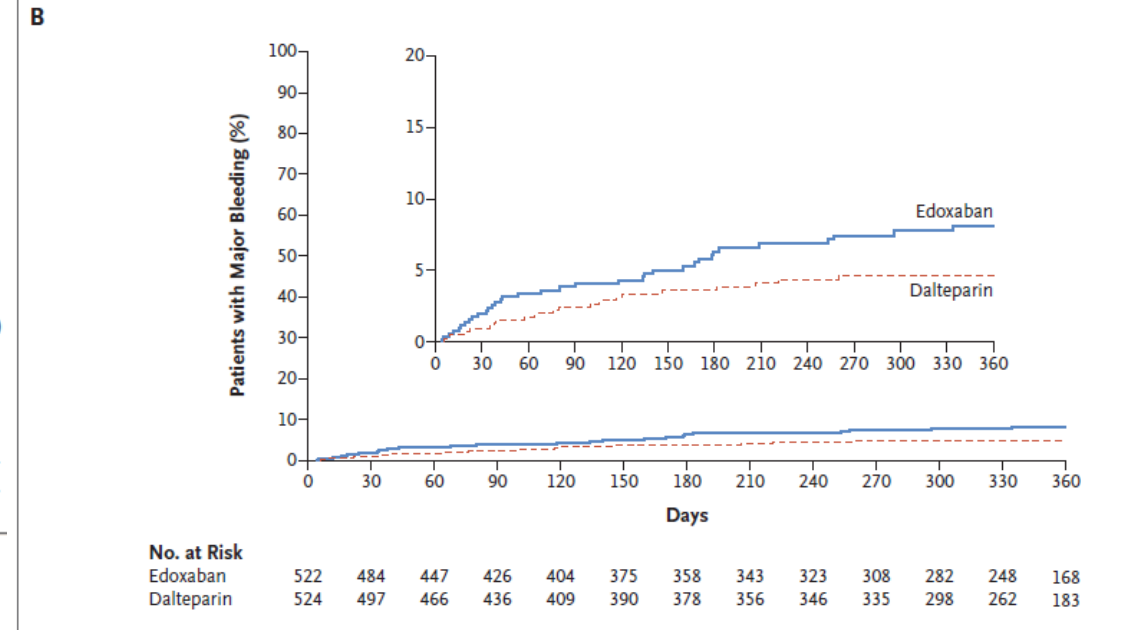
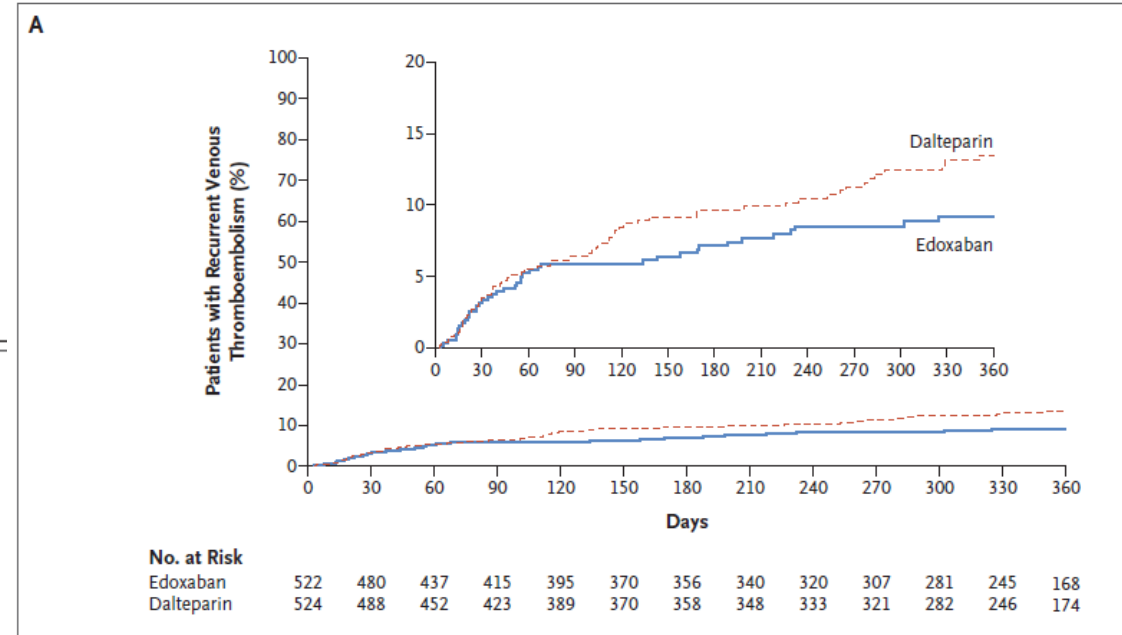
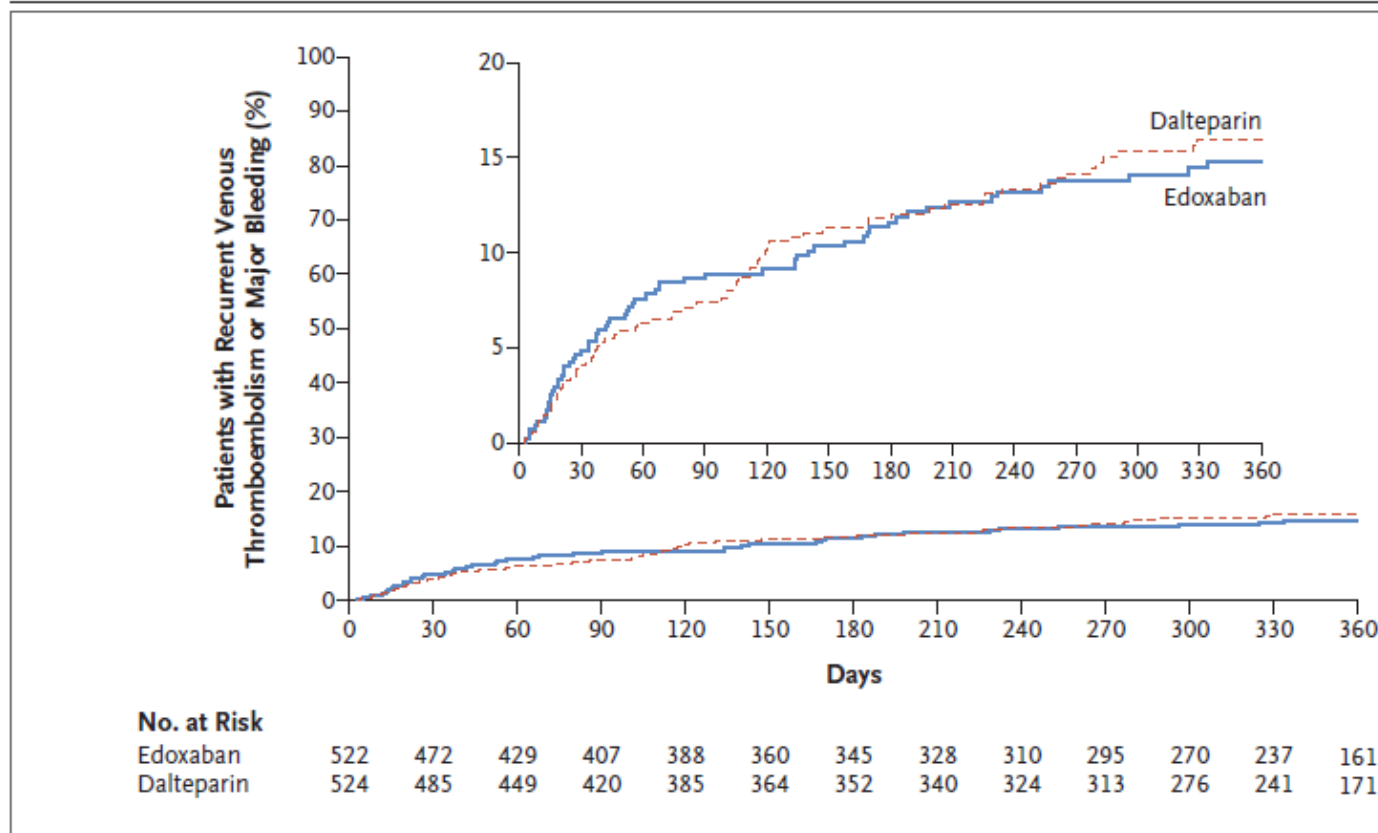
Διάρκεια Θεραπείας

- 6 μήνες
- Η ταμοξιφένη πρέπει να αντικαθίσταται από αναστολείς αρωματάσης
- Σε ασθενείς με μεταστατική νόσο και μικρές πιθανότητες ίασης θεραπεία δια βίου (?)

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Active (>2 units transfused in 24 h) or uncontrollable bleeding
- active cerebrovascular haemorrhage
- intracranial or spinal lesions at high risk for bleeding
- Pericarditis
- active peptic or other gastrointestinal ulceration
- severe, uncontrolled or malignant hypertension
- chronic, clinically significant measurable bleeding
- thrombocytopenia (<50 000/ml)
- severe platelet dysfunction
- recent operation at high risk for bleeding.

Edoxaban vs. dalteparin



Αντιμετώπιση

Οξεία φάση

Χρόνια φάση

Υποτροπή

Cancer patients have a 3-fold risk of recurrent VTE and a 3- to 6-fold risk of major bleeding while receiving anticoagulant treatment with a VKA, as compared with patients without cancer

Αντιμετώπιση υποτροπής

Long-term anticoagulation with VKA

- INR subtherapeutic range
 - UFH or LMWH until VKA anticoagulation achieves a stable INR between 2.0 and 3.0.
- INR therapeutic
 - UFH maintaining a therapeutic aPTT (aPTT ratio from 1.5 to 2.5)
 - LMWH at a weight-adjusted dose
 - increase the INR (to a target of 3.5).

Reduced dose of LMWH or VKA anticoagulation

- Full-dose LMWH (200 U/kg once daily)
- Escalating the dose of LMWH results in a second recurrent VTE rate of 9%; it is well tolerated, with few bleeding complications

Τοποθέτηση φίλτρου κάτω κοίλης

- Δεν είναι πιο αποτελεσματικό από ΗΧΜΒ
- Πιθανές «ενδείξεις»
 - Υποτροπιάζουσες πνευμονικές εμβολές παρά την χορήγηση επαρκούς αντιπηκτικής αγωγής
 - Αντένδειξη αντιπηκτικής αγωγής

ΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΠΡΟΛΗΨΗ

- Ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντινεοπλασματική θεραπεία
- Χειρουργική θεραπεία
- Φαρμακευτική θεραπεία

ΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΠΡΟΛΗΨΗ

- Ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντινεοπλασματική θεραπεία
- Χειρουργική θεραπεία
- Φαρμακευτική θεραπεία

Three randomized, placebo controlled trials
NOT SPECIFICALLY IN CANCER PATIENTS

Study	Pts	Agent	VTE		Bleeding	
			Agent	Placebo	Agent	Placebo
Samama et al	866	Enoxaparin	5.5%	14.9%	17.4%	14.2%
PREVENT	3706	Dalteparin	2.77%	4.96%	0.49%	0.16%
ARTEMIS	849	Fondaparinux	5.6%	10.5%	0.2%	0.2%

ESMO guidelines

- Prophylaxis with UFH, LMWH or fondaparinux in hospitalized cancer patients **confined to bed** with an acute medical complication is recommended

ΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΠΡΟΛΗΨΗ

- Ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντινεοπλασματική θεραπεία
- Χειρουργική θεραπεία
- Φαρμακευτική θεραπεία

ESMO guidelines

- In cancer patients undergoing **major cancer surgery**, prophylaxis with LMWHs or UFH is recommended. Mechanical methods such as pneumatic calf compression may be added to pharmacological prophylaxis but should not be used as monotherapy unless pharmacological prophylaxis is contraindicated because of active bleeding
- Cancer patients undergoing elective major abdominal or pelvic surgery should receive in hospital and post-discharge prophylaxis with s.c. LMWH for up to 1 month after surgery
- For patients having a laparotomy, laparoscopy, thoracotomy or thoracoscopy lasting >than 30min, consider s.c. LMWH for at least 10 days postoperatively.

ΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΠΡΟΛΗΨΗ

- Ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντινεοπλασματική θεραπεία
- Χειρουργική θεραπεία
- Φαρμακευτική θεραπεία

PROTECHT trial

Pts	Agent	Venous+arterial		Bleeding	
1150 pts with lung, GI, breast, ovarian, H+N cancer	Nadroparin	Agent	Placebo	Agent	Placebo
		2%	3.9%	8.1%	7.9%

ESMO guidelines

- Extensive, **routine prophylaxis** for advanced cancer patients receiving chemotherapy **is not recommended**, but may be considered in **high-risk** ambulatory cancer patients [II, C].
- Consider LMWH, aspirin or adjusted-dose warfarin (INR 1.5) in **myeloma patients** receiving thalidomide plus dexamethasone or thalidomide plus chemotherapy
- Prophylaxis in cancer patients receiving **adjuvant** chemotherapy and/or hormone therapy is **not recommended**
- Extensive, routine prophylaxis to prevent **CVC-related VTE** is **not recommended**

ΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΠΡΟΛΗΨΗ

- Ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντινεοπλασματική θεραπεία
- Χειρουργική θεραπεία
- Φαρμακευτική θεραπεία
- Επιλογή ασθενών

Predictive model for chemotherapy-associated VTE in ambulatory cancer patients¹

		<i>Risk score</i>
Cancer-related risk factors		
Site of cancer and tumour histotype		
Very high risk (stomach adenocarcinoma, pancreas adenocarcinoma)		2
High risk (lung, lymphoma, gynaecological, bladder, testicular)		1
Haematological risk factors		
Prechemotherapy platelet count $\geq 350\,000/\mu\text{l}$		1
Haemoglobin $<10\text{ g/dl}$ or use of ESA growth factors		1
Prechemotherapy leukocyte count $>11\,000/\mu\text{l}$		1
Patient-related risk factor		
Body mass index $\geq 35\text{ kg/m}^2$		1
Risk	Score	Incidence of VTE
Low	0	0.5%
Intermediate	1-2	2%
High	≥ 3	7%

1. Khorana AA et al. Blood 2008; 15: 4902–4907.

Μειονεκτήματα του Khorana score

- Κάποιες κακοήθειες υποαντιπροσωπεύονται
- unable to predict cancer-associated thrombosis (CAT) in approximately 70% of a cohort of 3,212 patients enrolled in the SAVE-ONCO study, which assessed the efficacy and safety of semuloparin in primary prophylaxis of VTE
- unable to predict VTE risk in patients with lung cancer
- Valid only for the first 3 months after initiation of chemotherapy in metastatic urothelial cancer

COMPASS–CAT Score¹

Predictors for VTE	Score
Cancer-related risk factors	
Anti-hormonal therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer or on anthracycline treatment	6
Time since cancer diagnosis ≤6 months	4
CVC	3
Advanced stage of cancer	2
Predisposing risk factors	
Cardiovascular risk factors (composed by at least two of the following predictors: personal history of peripheral artery disease, ischemic stroke, coronary artery disease, hypertension, hyperlipidemia, diabetes, obesity)	5
Personal history of VTE	1
Biomarkers	
Platelets count ≥ 350 x 10 ⁹ /L	2

Risk	Score
Low/Intermediate	0-6
High	≥7

1. Gerotziafas G et al. TheOncologist 2017;22:1222–1231

"Cancer, Hemostasis and Angiogenesis"
INSERM U938,
Institut Universitaire de Cancérologie Faculté
de médecine Sorbonne Université
Paris, France



Department of Clinical Therapeutics,
National and Kapodistrian University of
Athens, School of Medicine,
Alexandra Hospital, Athens, Greece



Long term thromboprophylaxis with tinzaparin in high risk patients treated for prostate or breast cancer.

A prospective, randomized, international multicenter, open-label, blinded-endpoint Phase III study. PROBE design

PRONIA study

**Protocol identifying number: PRO-001
20 March 2018**

COORDINATING INVESTIGATORS

Ismail Elalamy, Grigoris Gerotziafas, Aristotelis Bamias,

SPONSOR

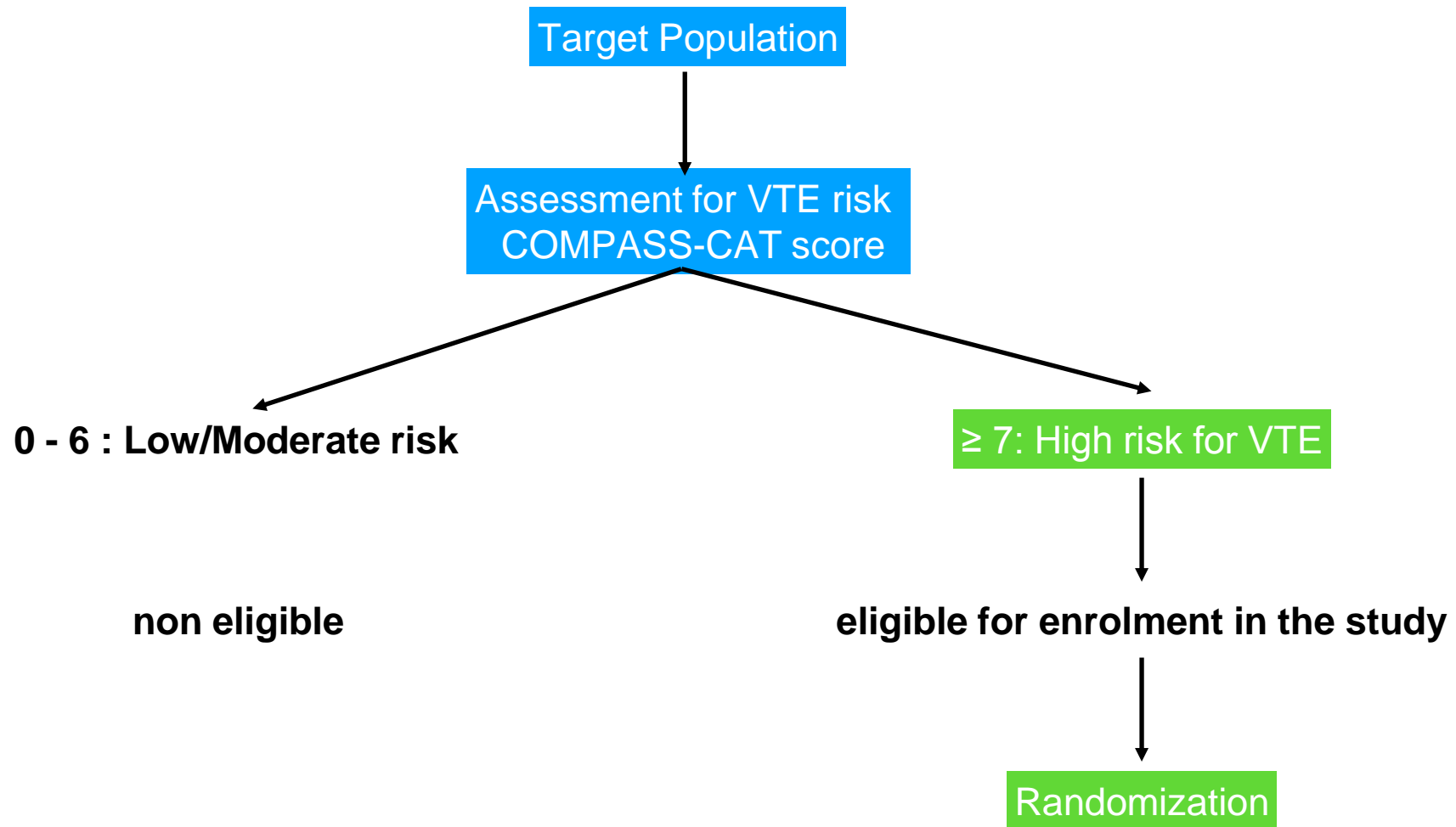
Hellenic Genito-Urinary Cancer Group (HGUCG)

PRONIA-CAT study design

Target Population

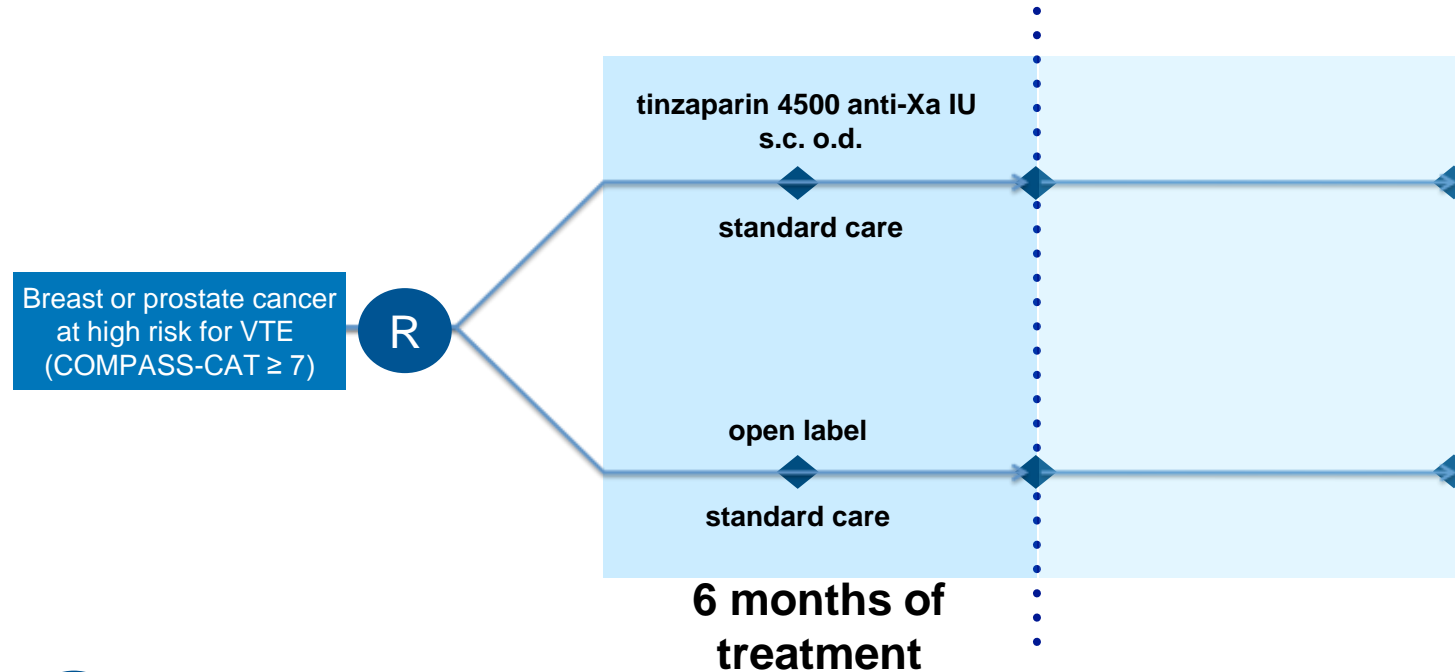
- Consecutive patients at distance of at least one month from surgery
- Histologically confirmed metastatic breast cancer (stage II or III or IV)
- Metastatic prostate cancer (stage III or IV)
- will be assessed for VTE risk using the COMPASS-CAT RAM

PRONIA-CAT study design



PRONIA-CAT study design

Prospective, Randomized, Open-label, Blinded-Endpoint
PROBE



Primary efficacy end-point

The composite of all objectively confirmed VTE events during the six-month treatment period including:

symptomatic distal deep vein thrombosis (DVT), symptomatic or incidental proximal DVT (including iliac and cava thrombosis), symptomatic or incidental pulmonary embolism (PE) or both (DVT and PE), symptomatic or incidental central venous catheter (CVC) thrombosis or upper limb vein thrombosis (not related to the CVC) or vein thrombosis of rare localization (i.e. splanchnic vein or cerebral vein thrombosis) or death due to PE.

Primary safety end-point

The composite of major bleeding according to the ISTH criteria during the 6-months treatment period including the followings:

Any bleeding resulting in death

Any major bleeding or clinically relevant bleeding

Symptomatic bleeding in a critical organ including intracranial, intra spinal, intraocular, retroperitoneal, intra articular and pericardial bleeding and muscle bleeding resulting in compartment syndrome.

Symptomatic bleeding resulting in a decrease in the hemoglobin concentration of at least 2g/dL or resulting in the transfusion of at least two packs of blood red cells.

R randomisation

◆ follow up: 3, 6 and 12 months after

s.c. : subcutaneously

o.d. : once daily