Онкоассоциированные венозные тромбозы

И.А. Золотухин

профессор, заведующий отделом фундаментальных и прикладных исследований в хирургии НИИ клинической хирургии (директор – член-корр. РАН А.В. Сажин) Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Конфликт интересов

- Докладчик сообщает о получении гонораров за лекторскую поддержку от компаний Пфайзер, Берингер Ингельхайм, Байер
- Настоящая презентация поддержана компанией Пфайзер

Что такое ТГВ?

- Это – не болезнь
- Это осложнение, симптом какой-либо болезни

Болезнь, приводящая к тромбозу

- Увеличение экспрессии тканевого фактора (TF)
- Прямая активация фактора X
- Активация тромбоцитов
- Увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов – TNF-alfa, Il-1beta,
- Стимуляция продукции PAI-1
- … что это?

Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. J Thromb Haemost. 2013 Feb;11(2):223-33. doi: 10.1111/jth.12075

Онкоассоциированный ТГВ: особенности

Более высокий риск рецидива ВТЭО за счет прокоагуляционного эффекта, сопутствующего раку, а также за счет противоопухолевого лечения

Повышенный риск кровотечений

Сопутствующие госпитализации и лечебные манипуляции, увеличивающие оба риска:

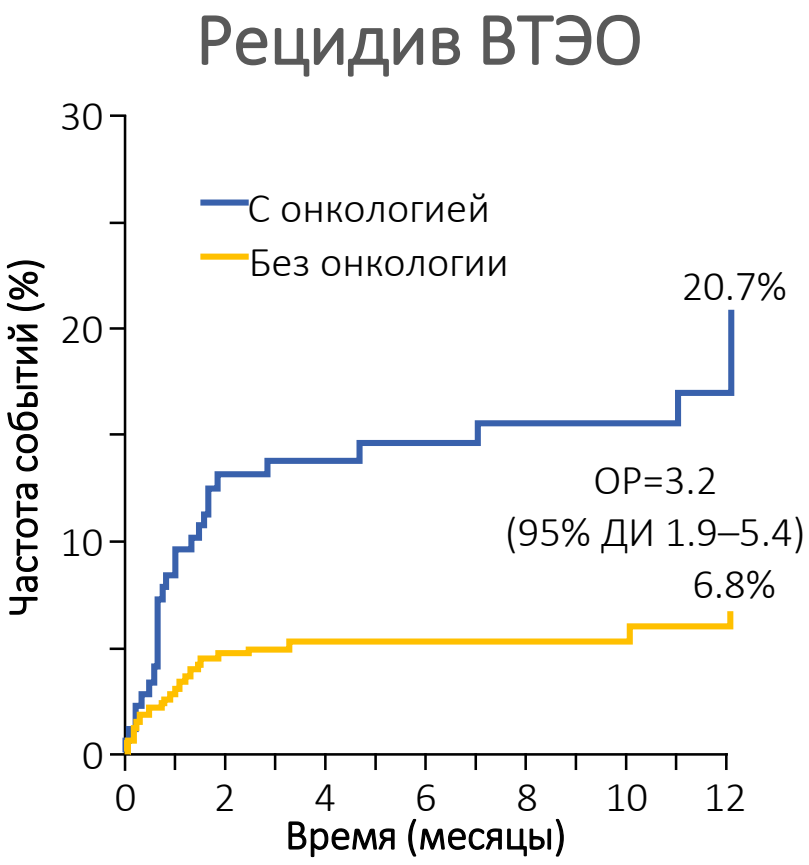
- оперативное лечение
- химиотерапия
- лучевая терапия и др.

Онкоассоциированный ТГВ

- Онкологическое заболевание повышает риск тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в 4–7 раз
- На аутопсии признаки перенесенного ВТЭО обнаруживают у 50% онкологических пациентов; ТЭЛА служит причиной смерти 15% онкологических больных
- Однолетняя выживаемость онкобольных в случае развития ВТЭО составляет 12% по сравнению с 36% при отсутствии ВТЭО

Geerts W.H., Pineo G. F., Heit J. A. et al. Prevention of venous thromboembolism //. The Seventh ACCR Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy//Chest. – 2004. – V.126 (Suppl). – P.338S-400S.
Kakkar A.K., Haas S., Walsh D. et al. Prevention of perioperative venous thromboembolism: outcome after cancer and non-cancer surgery (abstract) // Thromb.Haemost. –2001. – V.86 (suppl). – P.0c1732.
Cohen A.T., Nandini B., Wills J. O. et al. VTE prophylaxis for the medical patients: where do we stand? – A focus on cancer patients.//Thromb. Res. –2010. – V.125 (Suppl 2). – P.S21-S29.

Рак и ВТОЭ: что нужно помнить прежде всего



Prandoni P et al. Blood 2002;100:3484–3488.

Онкоассоциированный ТГВ: чем лечить в 2021 г.

У пациентов с онкоаасоциированными ВТЭО мы советуем в течение первых 3 мес. предпочитать НМГ, но не АВК (уровень 2B), не дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан (уровень 2C для всех)

При необходимости продления антикоагулянтной терапии свыше 3 мес. мы советуем не менять препарат (уровень 2C)

Рекомендации АССР, 2016 г.

НМГ и онкоассоциированный ТГВ

- Только 37% пациентов используют НМГ в течение длительного времени
- Медиана продолжительности терапии у них 3,3 мес.

Khorana AA, McCrae KR, Milentijevic D, Fortier J, Nelson WW, Laliberté F, Crivera C, Lefebvre P, Yannicelli D, Schein J. Current practice patterns and patient persistence with anticoagulant treatments for cancer-associated thrombosis. Res Pract Thromb Haemost. 2017;1(1):14-22

ПОАК и онкоассоциированный ТГВ в 2020 г.

- Появились данные РКИ

Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial

Robert D. McBane II[1,2,3] | Waldemar E. Wysokinski[1,2,3] | Jennifer G. Le-Rademacher[4] | Tyler Zemla[4] | Aneel Ashrani[1,2] | Alfonso Tafur[5] | Usha Perepu[6] | Daniel Anderson[7]

	Apixaban (N = 145)	Dalteparin (N = 142)	Hazard ratio (95% CI)	P value
Primary safety endpoint				
Major bleed	0 (0.0)	2 (1.4)	0.0 (0.0-)	.138
Secondary safety endpoint				
Bleeding *n* (%)				
Clinically relevant non-major bleed	9 (6.2)	7 (4.2)		
Major plus CRNMB	9 (6.2)	9 (6.3)		.8816
Secondary efficacy endpoint*				
Venous thromboembolism *n* (%)	1 (0.7%)	9 (6.3%)	0.099 (0.013-0.78)	.0281
Pulmonary embolism	0 (0.0)	1 (0.7%)		
Lower extremity DVT	0 (0.0)	4 (2.8%)		
Upper extremity DVT	0 (0.0)	2 (1.4%)		
Splanchnic VT	0 (0.0)	2 (1.4%)		
Cerebral VT	1 (0.7%)	0 (0.0%)		
Arterial thrombosis *n* (%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)		
Mortality *n* (%)	23 (16)	15 (11)		.3078

J Thromb Haemost. 2019;00:1–11. DOI: 10.1111/jth.14662

Abstract

Background: LMWH is the guideline-endorsed treatment for CAT. While apixaban is approved for the treatment of acute VTE, limited data support its use in cancer patients.

Objectives: The primary outcome was major bleeding. Secondary outcomes included VTE recurrence and a composite of major plus clinically relevant non-major bleeding (CRNMB).

Patients/Methods: Patients with CAT were randomly assigned to receive either apixaban 10 mg twice daily for seven days followed by 5 mg twice daily for six months or subcutaneous dalteparin (200 IU/kg for one month followed by 150 IU/kg once daily).

Results: Of 300 patients randomized, *287 patients* were included in the primary analysis. *Metastatic disease was present in 66% of subjects; 74% were receiving concurrent chemotherapy*. Major bleeding occurred in 0% of 145 patients receiving apixaban, compared with 1.4% of 142 patients receiving dalteparin [P = .138; hazard ratio (HR) not estimable because of 0 bleeding event in apixaban group]. Recurrent VTE occurred in 0.7% of apixaban, compared to 6.3% of dalteparin patients [HR 0.099, 95% confidence interval [CI], 0.013-0.780, P = .0281). Major bleeding or CRNMB rates were 6% for both groups.

Вывод: апиксабан ассоциировался с более низким риском больших кровотечений и рецидивов ВТЭ по сравнению с НМГ при лечении САТ (тромбозы у онкопациентов).

Апиксабан и онкопациенты

исследование CARAVAGGIO

Критерии включения:

- Возраст **≥ 18** лет
- Впервые диагностированный, объективно подтвержденный:
  - симптоматический или проксимальный ТГВ н/к
  - симптоматическая ТЭЛА
  - ТЭЛА сегментарных или более проксимальных легочных артерий
- Любой тип рака (кроме базально-клеточной или плоскоклеточной карциномы кожи, первичного рака мозга или с метастазами в спинной мозг и острой лейкемии)

Критерии исключения:

- ECOG PSS: **3-4** балла
- Активное кровотечение
- Клиренс креатинина **< 30** мл/мин
- Ожидаемая продолжительность жизни **< 6** месяцев
- Гемоглобин < **8** г/дл (5.0 ммоль/л)
  или тромбоциты **< 75x10^9**/л или ГИТ в анамнезе
- Неконтролируемая гипертензия:
  сист. АД > 180 мм.рт.ст. или диаст. АД > 100 мм.рт.ст.

Рандомизация N=1168

Апиксабан

10 мг x 2 раза
в течение **7 дней**

(перорально)

Апиксабан

5 мг x 2 раза
до окончания курса общей длительностью **6 месяцев**

(перорально)

Далтепарин

200 МЕ/кг x 1 раз
в течение **1 мес**

(подкожно)

Далтепарин

150 МЕ/кг x 1 раз
в течение **5 мес**

(подкожно)

6 месяцев

Agnelli G et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. N Engl J Med 2020 Mar 29; [e-pub]. (https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915103)

Апиксабан и онкопациенты

исследование CARAVAGGIO

- Оценка эффективности:

  - симптоматические ВТЭО

- Оценка безопасности:

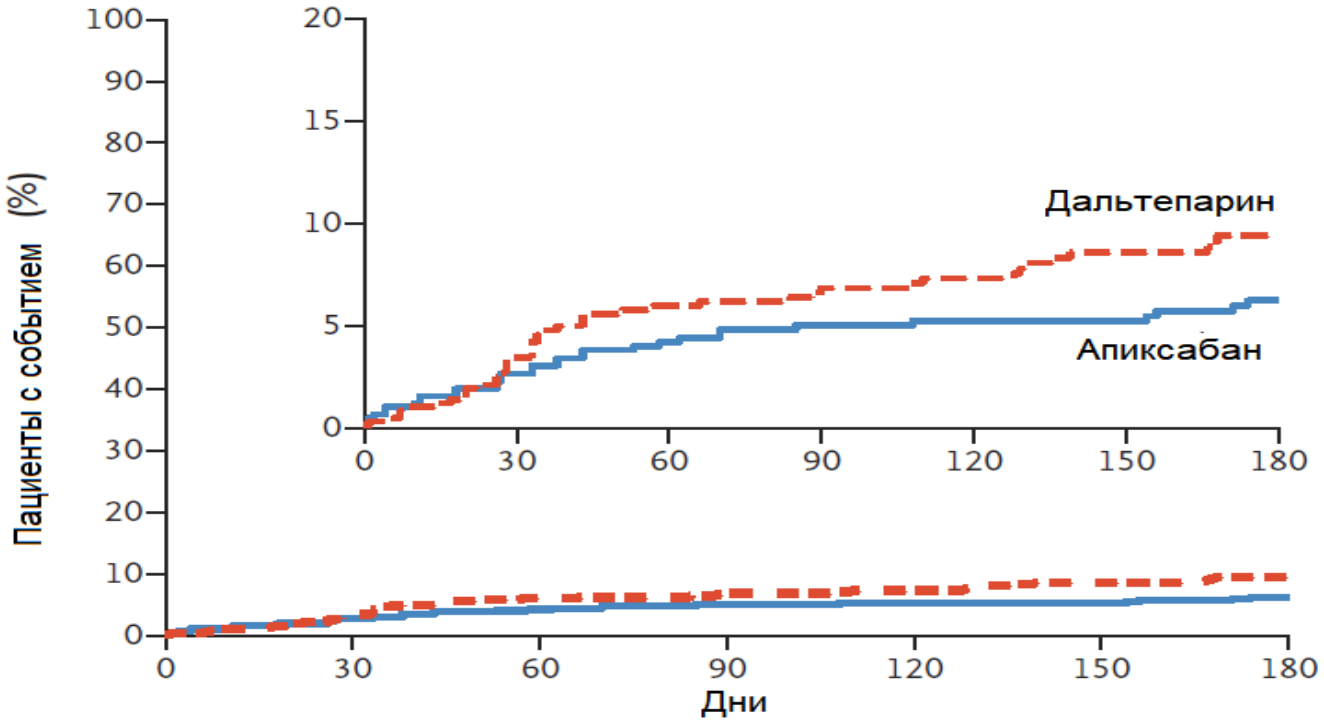
  - большие кровотечения

Agnelli G et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer.
N Engl J Med 2020 Mar 29; [e-pub]. (https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915103)

Апиксабан и онкопациенты

исследование CARAVAGGIO

- Оценка эффективности: рецидив ВТЭО



32 из 576 (5.6%) на апиксабане

46 из 579 patients (7.9%)
на дальтепарине

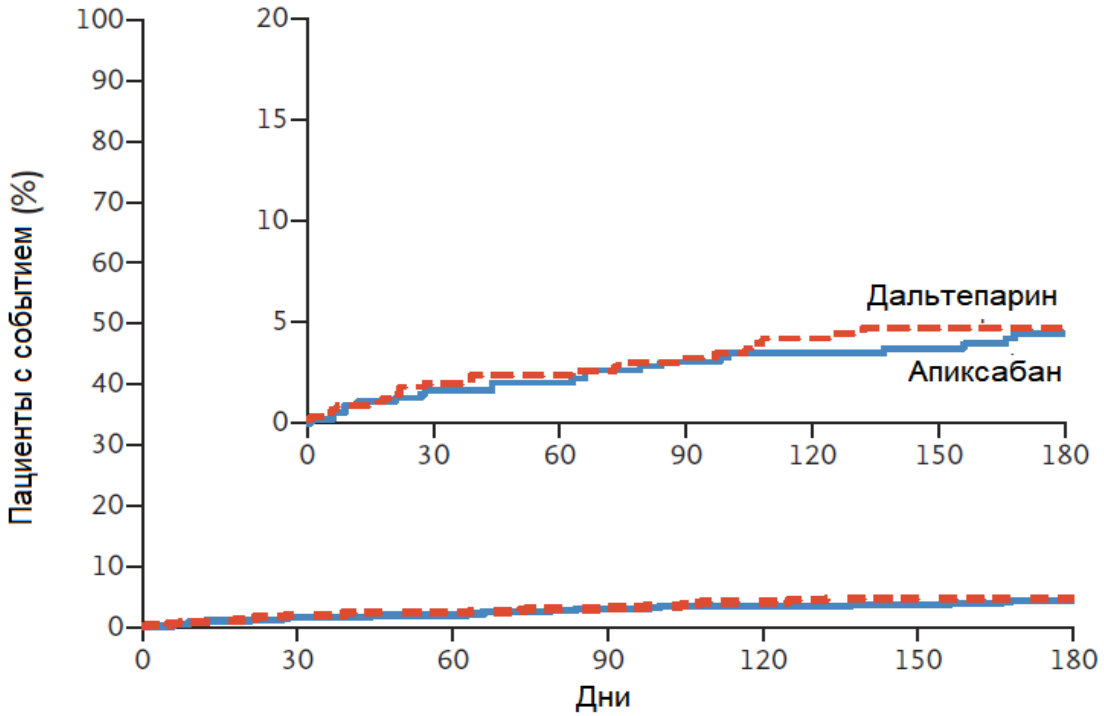
HR, 0.63;
95% CI 0.37 - 1.07

Agnelli G et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer.
N Engl J Med 2020 Mar 29; [e-pub]. (https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915103)

Апиксабан и онкопациенты

исследование CARAVAGGIO

- Оценка безопасности: большие кровотечения



22 (3.8%) из 576 на апиксабане

23 (4.0%) из 579 на дальтепарине

HR 0.82;
95% CI 0.40- 1.69

Agnelli G et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer.
N Engl J Med 2020 Mar 29; [e-pub]. (https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915103)

Апиксабан и онкопациенты

исследование CARAVAGGIO

- Апиксабан показал отличные результаты в РКИ
- Необходима проверка повседневной практикой

Agnelli G et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer.
N Engl J Med 2020 Mar 29; [e-pub]. (https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915103)

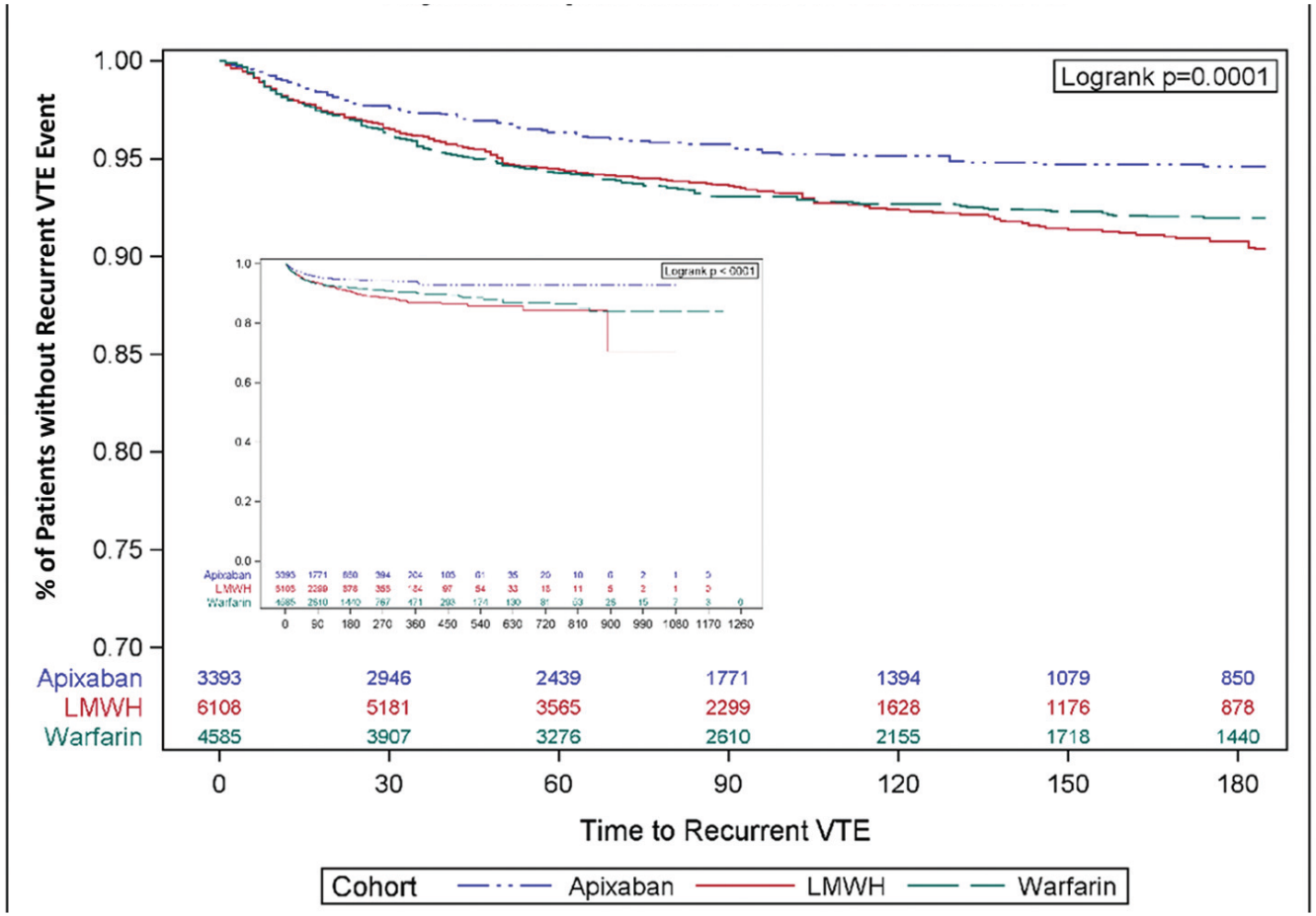
Ретроспективный анализ баз данных страховых компаний по применению апиксабана, НМГ и варфарина у пациентов с активным раком и ВТЭО

- 4 коммерческие базы страховых компаний в США
- Пациенты с ВТЭО и раком, начавшие прием апиксабана, НМГ или варфарина в течение 30 дней от начала заболевания. Отобрано пациентов, соответствующих критериям включения получающих апиксабан - 3393, НМГ - 6108; варфарин - 4585
- Для уравновешивания когорт использовали стабилизированное взвешивание с обратной вероятностью (IPTW). Для оценка риска рецидива ВТЭО и большого кровотечения использовали модель пропорциональных рисков Cox.
- Период наблюдения 6 месяцев

Cohen A, et al. Thromb Haemost. 2020 Nov 10. Online ahead of print.

Рецидивы ВТЭО у онкопациентов на АК

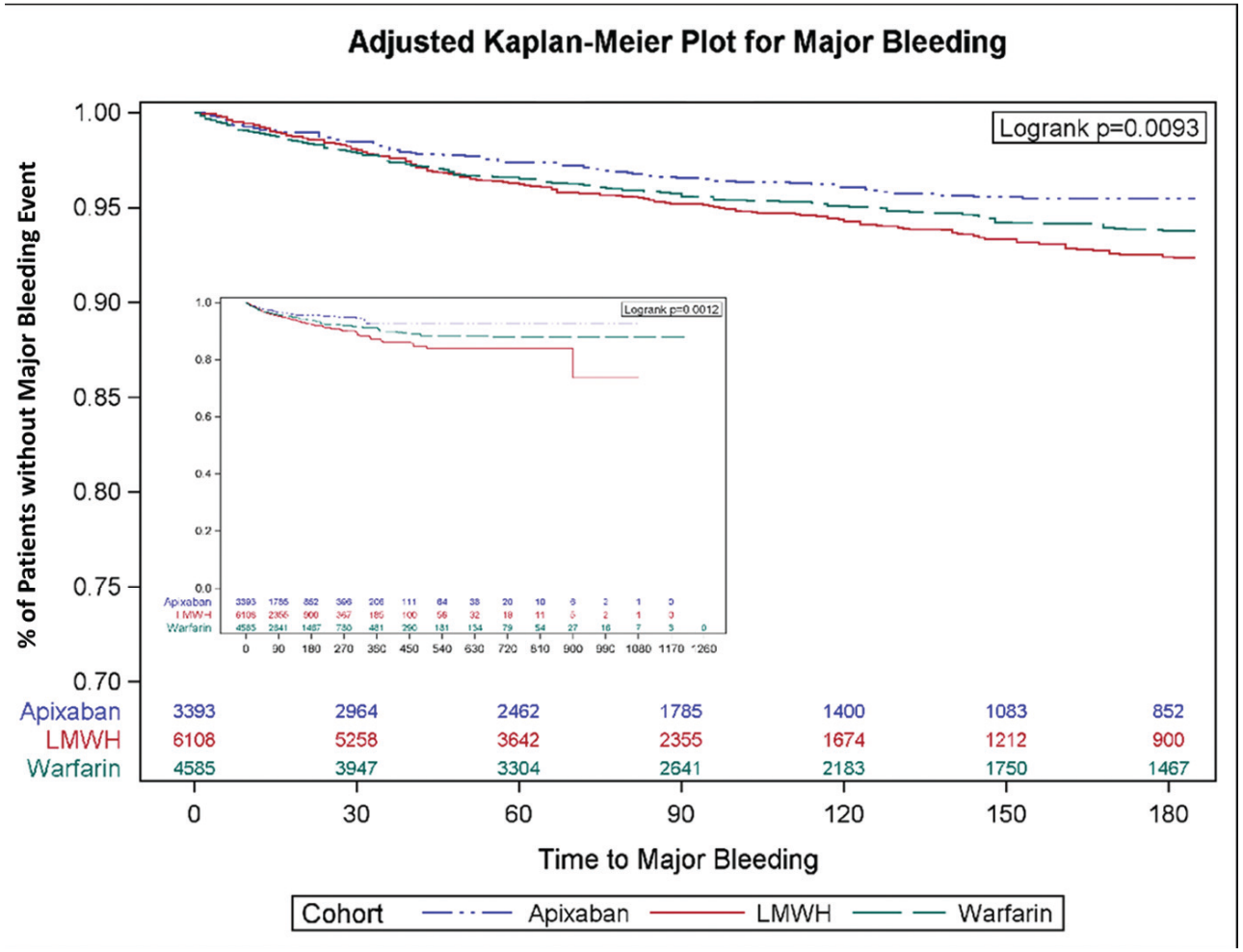
% пациентов
без событий
(рецидив ВТЭО)



Cohen A, et al. Thromb Haemost. 2020 Nov 10. Online ahead of print.

Большое кровотечение у онкопациентов на АК

% пациентов без событий (большое кровотечение)



Cohen A, et al. Thromb Haemost. 2020 Nov 10. Online ahead of print.

Апиксабан и онкопациенты

в Mayo Thrombophilia Clinic

Comparison of **apixaban** to rivaroxaban and enoxaparin in acute cancer-associated venous thromboembolism.

Wysokinski WE, Houghton DE, Casanegra AI, Vlazny DT, Bott-Kitslaar DM, Froehling DA, Hodge DO, Peterson LG, Mcbane RD.

Am J Hematol. 2019 Nov;94(11):1185-1192. doi: 10.1002/ajh.25604. Epub 2019 Aug 19.

Апиксабан и онкопациенты

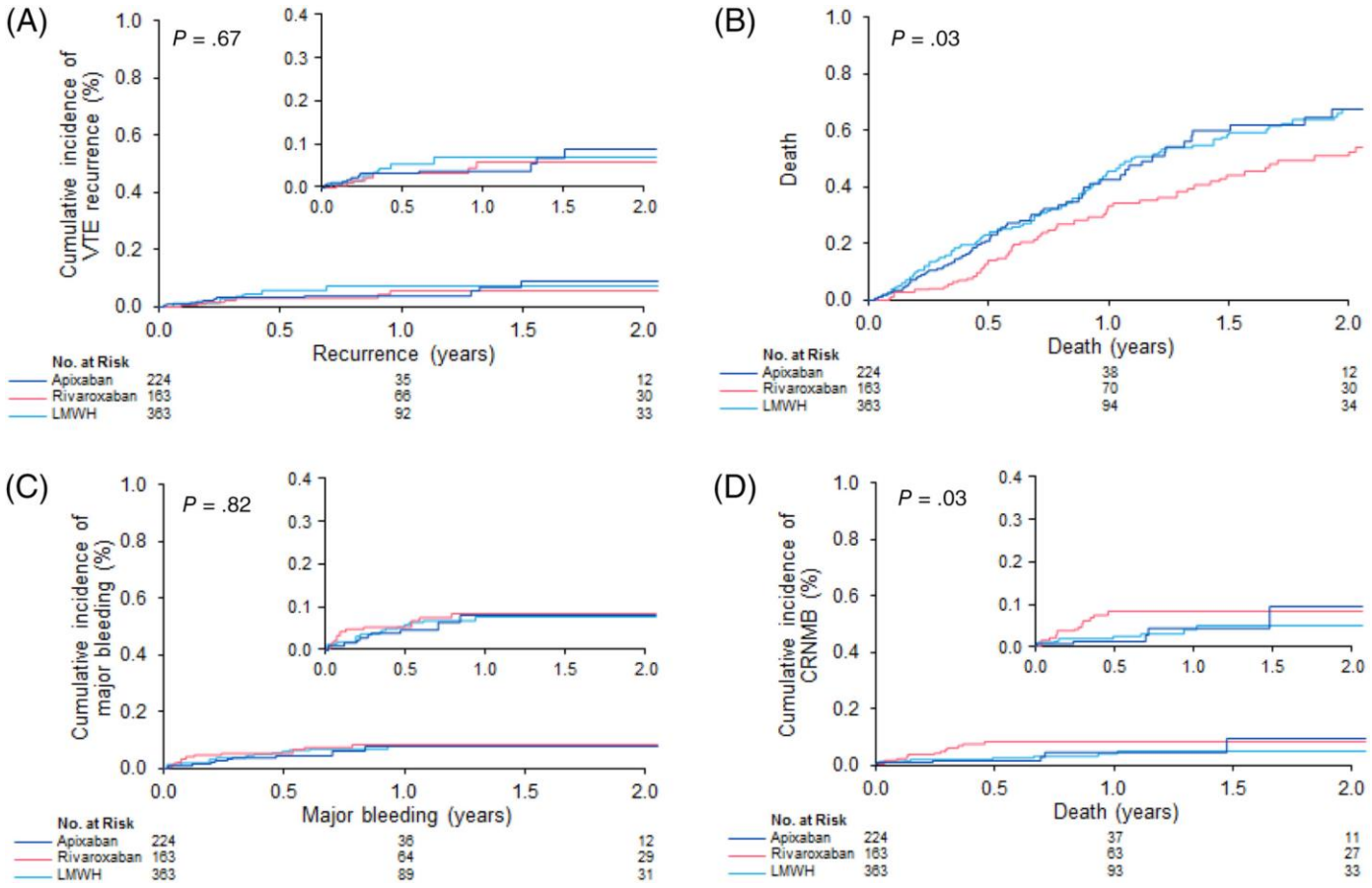
в Mayo Thrombophilia Clinic

- 750 последовательно набранных и проспективно прослеженных пациентов с ВТЭО на фоне рака (2013-2018 гг.)
- Оценка эффективности:
  - рецидив ВТЭО
  - смертность
- Оценка безопасности:
  - большие кровотечения
  - клинически значимые кровотечения
- Терапия не менее 3 мес. без замены антикоагулянта на это сроке, затем – разные сроки до 9 мес. и более

Comparison of **apixaban** to rivaroxaban and enoxaparin in acute cancer-associated venous thromboembolism.
Wysokinski WE, Houghton DE, Casanegra AI, Vlazny DT, Bott-Kitslaar DM, Froehling DA, Hodge DO, Peterson LG, Mcbane RD.
Am J Hematol. 2019 Nov;94(11):1185-1192. doi: 10.1002/ajh.25604. Epub 2019 Aug 19.

Апиксабан и онкопациенты

в Mayo Thrombophilia Clinic



Comparison of **apixaban** to rivaroxaban and enoxaparin in acute cancer-associated venous thromboembolism.

Wysokinski WE, Houghton DE, Casanegra AI, Vlazny DT, Bott-Kitslaar DM, Froehling DA, Hodge DO, Peterson LG, Mcbane RD.

Am J Hematol. 2019 Nov;94(11):1185-1192. doi: 10.1002/ajh.25604. Epub 2019 Aug 19.

Апиксабан и онкопациенты

эффективны ли 2,5 мг 2 раза в день для вторичной профилактики?

Extending venous thromboembolism secondary prevention with **apixaban** in cancer patients: The EVE trial.

McBane RD 2nd, Loprinzi CL, Ashrani A, Lenz CJ, Houghton D, Zemla T, Le-Rademacher JG, Wysokinski WE.

Eur J Haematol. 2020 Feb;104(2):88-96. doi: 10.1111/ejh.13338. Epub 2019 Nov 11.

- ВТЭО у онкопациентов мы лечим стандартно – сначала 10 мг 2 раза, затем – 5 мг 2 раза
- А подходит ли для онко-ВТЭО 2,5 мг 2 раза? Ведь риски рецидива и кровотечения у онкопациентов выше!
- Протокол опубликован, исследование начато, скоро узнаем

Онкоассоциированный ТГВ и ПОАК

- Меньше рецидивов ВТЭО в сравнении с НМГ
- Сходное число больших кровотечений

Онкоассоциированный ТГВ и ПОАК

Не следует назначать при высоком риске геморрагических осложнений:

- рак ЖКТ
- рак урогенитального тракта

Не следует назначать при одновременном приеме противоопухолевых препаратов, влияющих на экскрецию ПОАК

Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O'Connell C, Carrier M. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2018;16:1891-1894.

Антикоагулянты и онкоассоциированный тромбоз

	CARAVAGGIO Апиксабан N=1155	ADAM Апиксабан N=287	HOKUSAI-VTE Эдоксабан N=1050	SELECT-D Ривароксабан N=406	CLOT АВК
Рецидив ВТЭ					
ОАК(О)	5.6%	0.7%	7.9%	4%	16%
Далтепарин (D)	7.9%	6.3%	11.3%	11%	8%
ОР (95% ДИ); О vs D	0.63 (0.37-1.07)	0.099 (0.013-0.78)	0.71 (0.48-1.06)	0.43 (0.19-0.99)	
Большие кровотечения					
ОАК	3.8%	0%	6.9%	6%	4%
Далтепарин	4.0%	1.4%	4.0%	4%	6%
ОР (95% ДИ); О vs D	0.82 (0.40-1.69)	NE	1.77 (1.03-3.04)	1.83 (0.68-4.96)	
Большие ЖКТ кровотечения					
ОАК	1.9%	0%	3.8%	3.9%	NR
Далтепарин	1.7%	0%	1.1%	2.0%	NR
ОР (95% ДИ); О vs D	1.05 (0.44-2.50)	NE	NR	NR	
Смерть о всех причин					
ОАК	23.4%	16%	39.5%	25%	41%
Далтепарин	26.3%	11%	36.6%	30%	39%
ОР (95% ДИ); О vs D	0.82 (0.62-1.09)	NR	1.12 (0.92-1.37)	NR	
Продолжительность исследования , мес.	6	6	12	6	6

Young AM, et al. J Clin Oncol 2018;36:2017-23. Raskob GE, et alN Engl J Med 2018;378:615-24. McBane RD, et al. J Thromb Haemost 2020;18:411-21. Lee AY, et al. N Engl J Med, 349 (2) (2003), pp. 146-153. Agnelli G et al. N Engl J Med 2020 Mar 29.

Прямых сравнительных РКИ антикоагулянтов не проводилось. Непрямое сравнение может быть некорректным

Антикоагулянты и онкоассоциированный тромбоз

	CARAVAGGIO Апиксабан N=1155	ADAM Апиксабан N=287	HOKUSAI-VTE Эдоксабан N=1050	SELECT-D Ривароксабан N=406	CLOT АВК
Большие ЖКТ кровотечения					
ОАК	1.9%	0%	3.8%	3.9%	NR
Далтепарин	1.7%	0%	1.1%	2.0%	NR
ОР (95% ДИ); O vs D	1.05 (0.44-2.50)	NE	NR	NR	

	Апиксабан (n=22)	Дпльтепарин (n=23)
Большие ЖКТ кровотечения	11 (50.0%)	10 (43.5%)
Нижние отделы	6 (27.3%)	4 (17.4%)
Верхние отделы	5 (22.7%)	6 (26.1%)

Ageno, W., Vedovati, M. C., Cohen, A. Et al. (2020). Bleeding with Apixaban and Dalteparin in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Caravaggio Study. Thrombosis and Haemostasis. doi:10.1055/s-0040-1720975

Прямых сравнительных РКИ антикоагулянтов не проводилось. Непрямое сравнение может быть некорректным

Онкоассоциированный ТГВ и ПОАК

- Меньше рецидивов ВТЭО в сравнении с НМГ
- Сходное число больших кровотечений
- Для апиксабана – тенденция к большей безопасности, в т.ч. и при гастроинтестинальном раке

Онкоассоциированный ТГВ и ПОАК

- Апиксабан (категория 1), эдоксабан после минимум 5 дней гепаринов (категория 1) или ривароксабан (категория 2А) нужно предпочитать у пациентов с онкоассоциированным ВТЭО, но не имеющих рака ЖКТ
- Хотя апиксабан показал сходное с дальтепарином число больших ЖКК, в отличие от ривароксабана и эдоксабана, рекомендации осторожны в заключениях, ожидая накопления большего объема данных

National Comprehensive Cancer Network, 2020

Онко-ТГВ развился. Как долго лечить?

- ТГВ – не болезнь, а осложнение другой болезни
- Если вы уверены, что другая болезнь вылечена – отменяйте через 3 мес. или 6 мес. (в зависимости от характера ТГВ)
- Если нет – продлите терапию