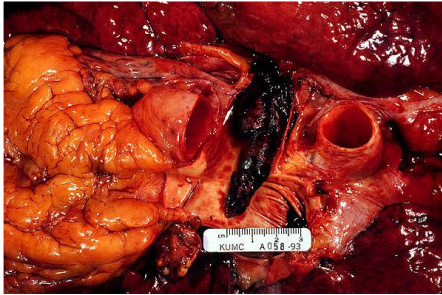


Венозная тромбоэмболия, разные аспекты



Венозные тромбозы у онкологических больных

Проф. Е.П.Панченко
Институт кардиологии им. А.Л.Мясникова
ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ
26 сентября 2018 г.

Информация о потенциальном конфликте интересов

Клинические исследования: Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Boehringer Ingelheim; SANOFI; AstraZeneca; Daiichi Sankyo Pharma Development

Лектор: SANOFI, Takeda-NYCOMED, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Bayer, Lilly, AstraZeneca, Aspen, MEDICINES

Член научного (консультативного) совета: SANOFI, Bayer, Lilly, AstraZeneca; Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Lilly; MEDICINES

Я заявляю, что вышеуказанная информация никоим образом не повлияла на собственное мнение при изложении доклада

Возраст
Общий наркоз
Длительный постельный режим или паралич
Эпизод ВТ в анамнезе

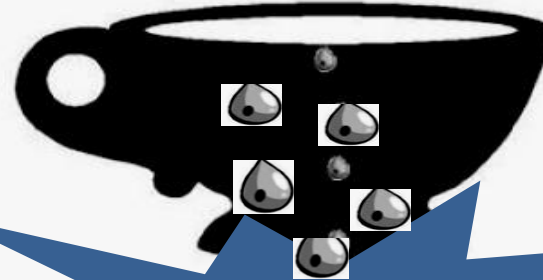
Рак

Длительная операция
Ортопедические операции на н/конечности, прелом бедра, таза
Большая травма

Инсульт
Ожирение

Варикозно изменённые вены
Послеоперационная инфекция
Сердечная недостаточность

Дефициты АТ, протеинов С, S; фактор V Лейден, протромбинG20210A; АФС

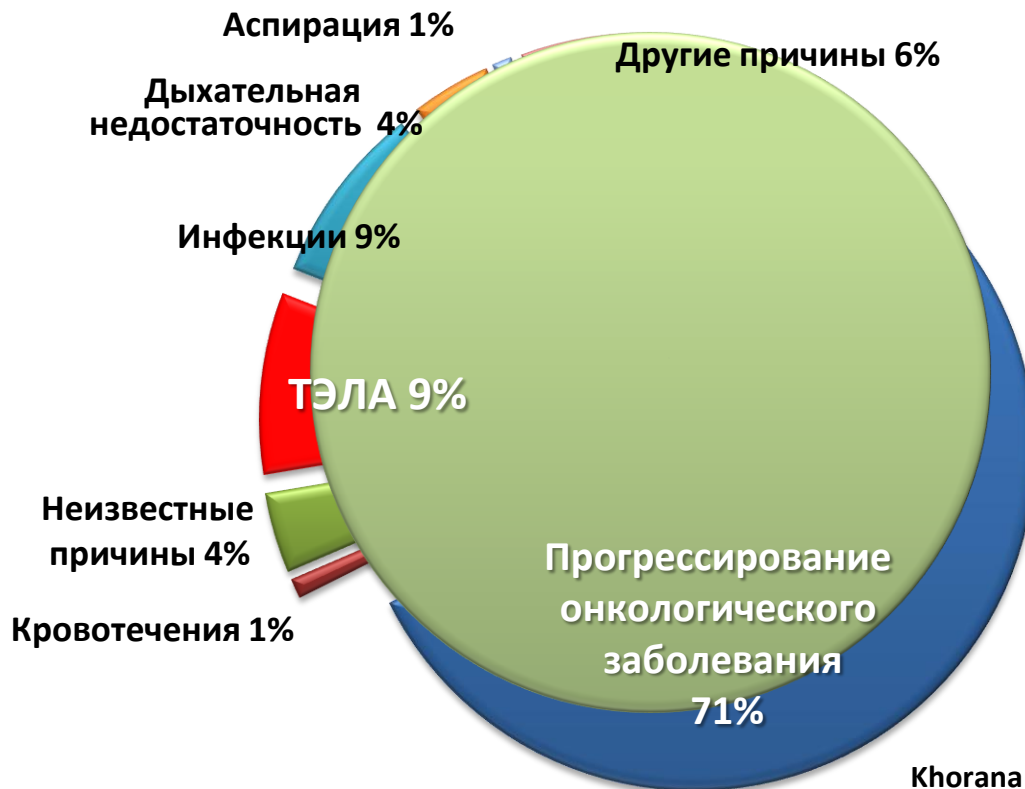


**ВЕНОЗНЫЙ
ТРОМБОЗ**

VTЭО у онкологических больных

- VTЭО связаны с онкологическими заболеваниями
- Риск VTЭО у онкологических больных в 4 раза выше, чем в популяции (Heit et al., 2000)
- У каждого 5 пациента с активным онкологическим заболеванием возникает первый эпизод VTЭО (Timp et al., 2013)
- У 10% больных с не спровоцированным VTЭО в течение 1-го года находят рак

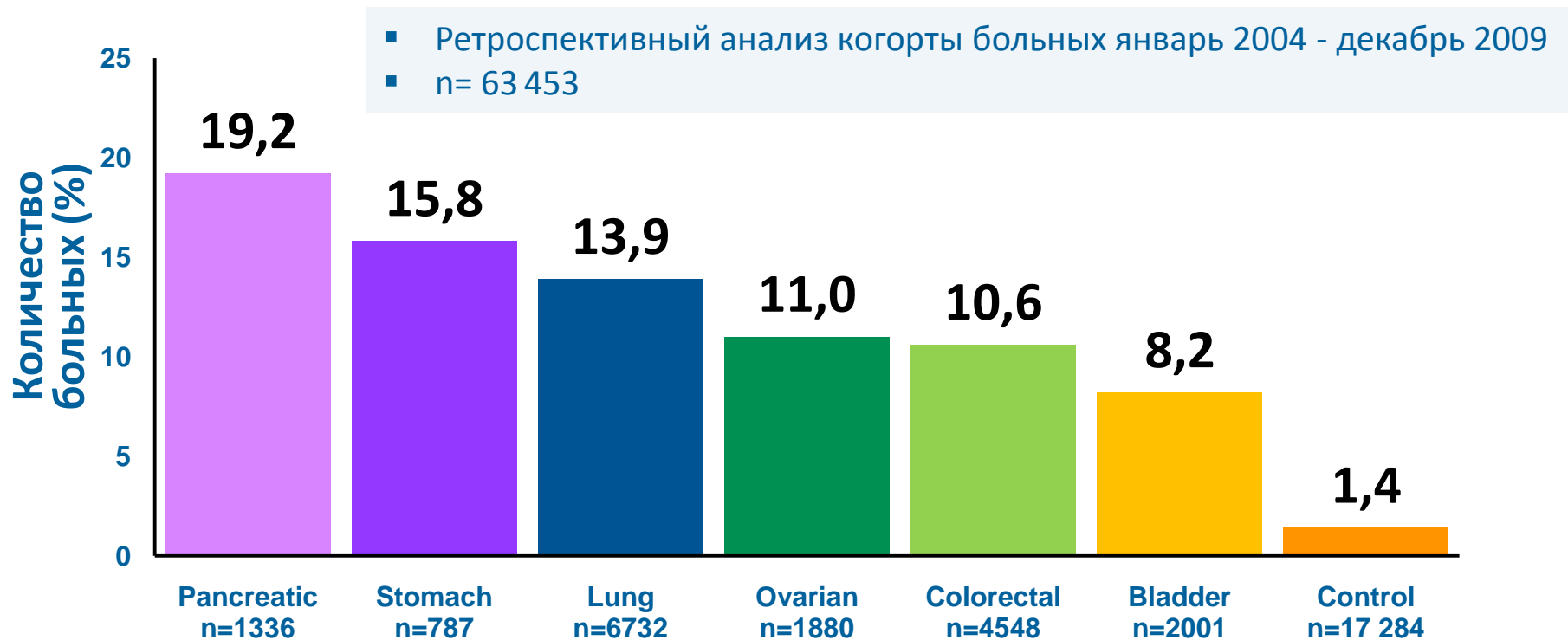
ПРИЧИНЫ СМЕРТИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ



Факторы риска ВТЭО, возникшего на фоне онкологического заболевания

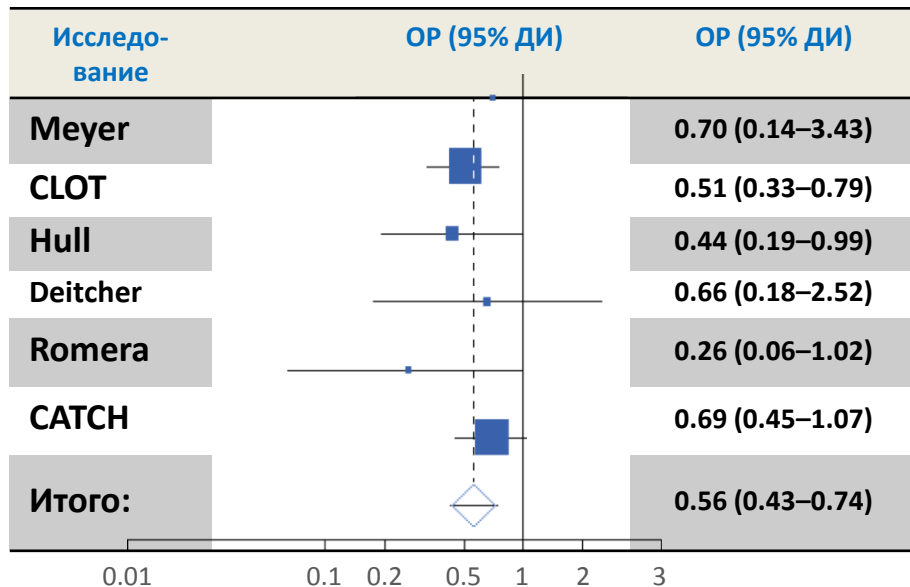
Характеристика пациента	Факторы, определяемые характеристикой опухоли	Факторы, связанные с лечением	Биомаркёры
Женский пол	Локализация опухоли	Большая операция	Высокая экспрессия ТФ опухолевыми клетками
Пожилой возраст	Гистология опухоли	Госпитализация	Кол-во тромб. перед химио тер. >350000/мм3
Раса (чёрные)	Стадия рака	Специфическая терапия рака	Кол-во лейкоцитов перед химио терапией >110000/мм3
Сопутствующая патология (СД, ожирение, ВТЭО в прошлом, атеросклероз, воспаление и др.)	Начальный период после обнаружения рака	Препараты стимулирующие эритропоз	Повышение Д-Димера
Врождённые тромбофилии		Центральный венозный катетер	Повышение – ТФ, Р-селектина, СРБ

Частота ВТЭО в зависимости от локализации рака среди амбулаторных больных высокого риска в США, получающих химиотерапию в течение 12 месяцев

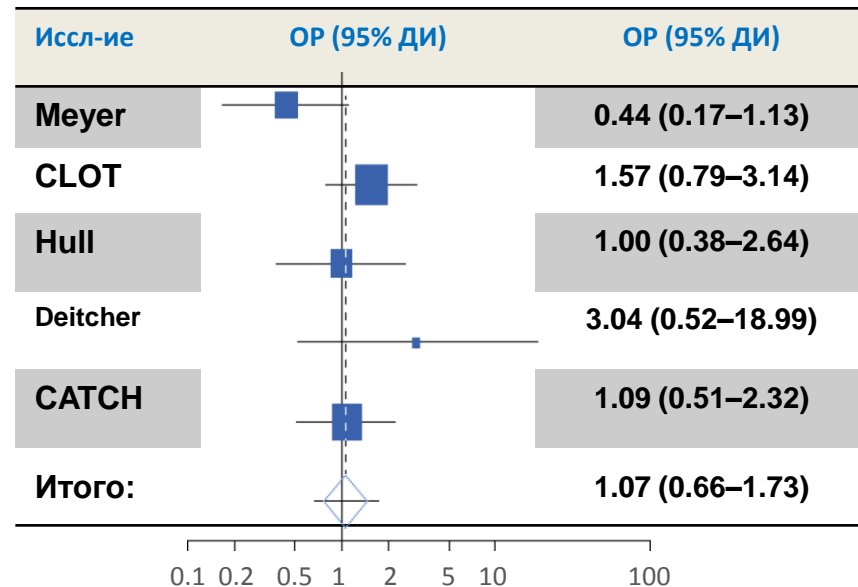


Эффективность и безопасность НМГ в сравнении с АВК при лечении пациентов с ВТЭО и онкозаболеванием

Рецидив ВТЭО



Большие кровотечения



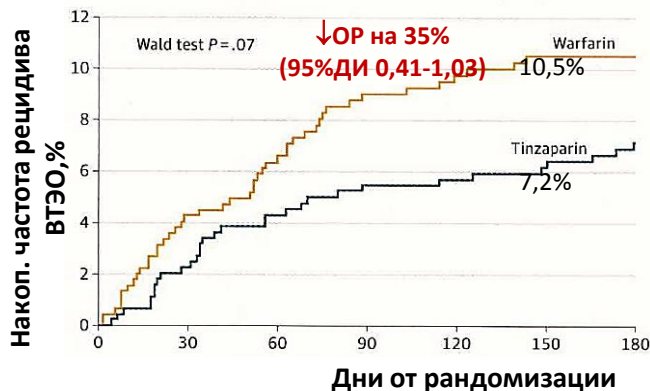
Рекомендации по длительности антикоагуляции у больных, переживших ТЭЛА(3)

Рекомендации	Класс	Уровень
У больных, получающих продлённое лечение АКГ, отношение риск/польза должно регулярно пересматриваться	I	C
<u>У пациентов, которые не хотят или не могут принимать оральные АКГ, для продлённой вторичной профилактики ВТЭО можно иметь в виду аспирин</u>	IIb	B
<u>У больных ТЭЛА и раком на протяжении первых 3-6 месяцев следует использовать НМГ (в дозе, подобранной по весу пациента)</u>	IIa	B
<u>У больных ТЭЛА и раком продлённое лечение АКГ (после 3-6 мес. Терапии НМГ) следует проводить неопределённо долго (до излечения от рака)</u>	IIa	C

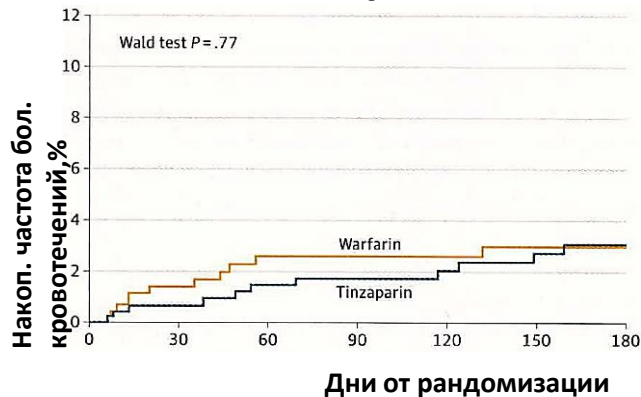
Тинзапарин против варфарина в лечении острого ВТЭО у онкологических больных

- 900 больных ВТЭО, получающие противоопухолевую терапию
- Документированные ТГВ/ТЭЛА
- Рандомизация: Тинза 175МЕ/кг на 6 мес. Vs Тинза 175МЕ/кг 5-10 дн.+ Варф на 6 мес.
- Конечные (...) - рецидив ВТЭО, Большие кровотечения, Клинически значимые кровотечения, Смерть от всех причин.

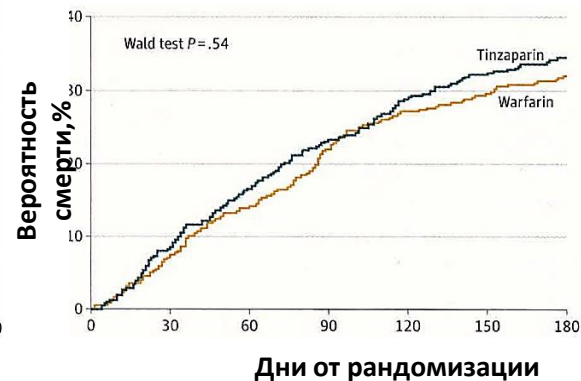
Рецидив ВТЭО



Большие кровотечения



Смерть (вся)

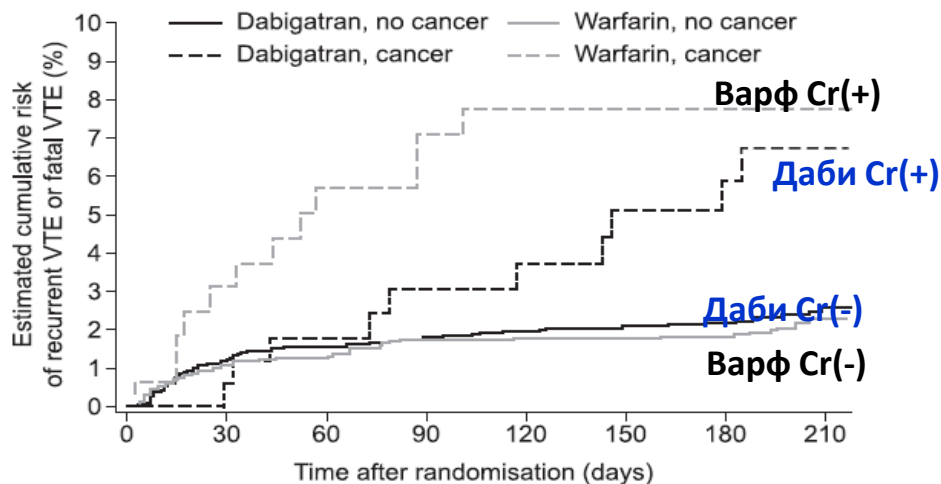


- Тенденция к снижению ВТЭО на Тинза
- Большие кровотечения и смерть от всех причин – одинаково
- Клинически значимых кровот. – меньше на Тинза-49/449 vs 69/451 (ОР 0,58 (95%ДИ 0,4-0,84))

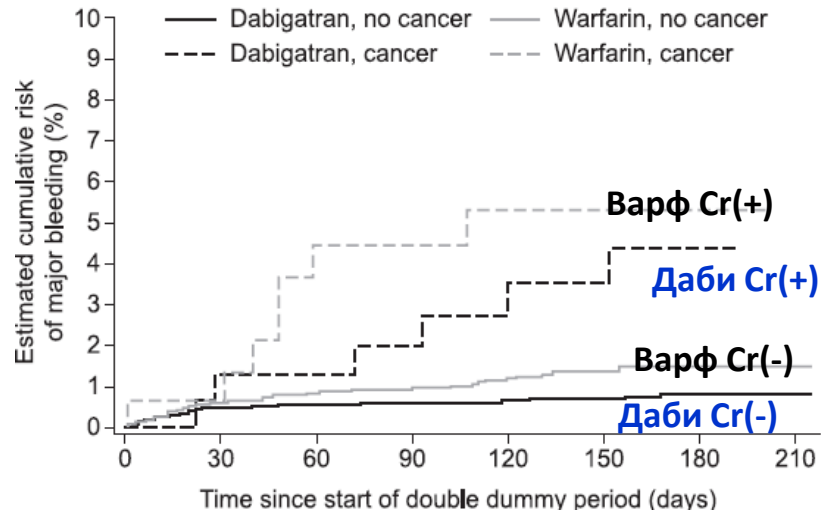
Дабигатран у больных ВТЭО на фоне онкозаболевания

- Сравнили исходы у 4772 больных ВТЭО и 335 больных ВТЭО + рак
- Частота рецидивов ВТЭО чаще при наличии рака ОШ 3,3 (95%ДИ2,1-5,3)
- Большие кровотечения чаще при наличии рака ОШ 4,1 (95%ДИ2,2-7,5)
- У больных ВТЭО и раком эффективность и безопасность дабигатрана не отличалась от Варфарина**

Рецидивы ВТЭО



Большие кровотечения



Ривароксабан против эноксапарина+АВК в лечении ТГВ/ТЭЛА у онкологических больных

(субанализ исследований *EINSTEIN-DVT* и *EINSTEIN-PE*)

	Rivaroxaban	Enoxaparin and vitamin K antagonist	HR (95% CI)	ARD (95% CI)	p value*
Intention-to-treat population	354	301
Safety population	353	298
Рецидивы ВТЭО	16 (5%)	20 (7%)	0.67 (0.35 to 1.30)	-1.7% (-5.2 to 1.8)	0.24
Большие кровот.	8 (2%)	15 (5%)	0.42 (0.18 to 0.99)	-3.0% (-5.9 to 0.0)	0.047
Клин.знач. кровот.	48 (14%)	49 (16%)	0.80 (0.54 to 1.20)	-2.7% (-8.3 to 3.0)	0.28
Смертность	58 (16%)	53 (18%)	0.93 (0.64 to 1.35)	-1.6% (-7.4 to 4.2)	0.70
Польза в целом	25 (7%)	38 (13%)	0.54 (0.33 to 0.90)	-5.3% (-9.9 to -0.7)	0.018

У больных с активным раком и ВТЭО

- Ривароксабан не хуже Эноксапарина + АВК предотвращает рецидивы ВТЭО
- Ривароксабан вызывает меньше больших кровотечений
- Ривароксабан не уменьшает клинически значимые кровотечения

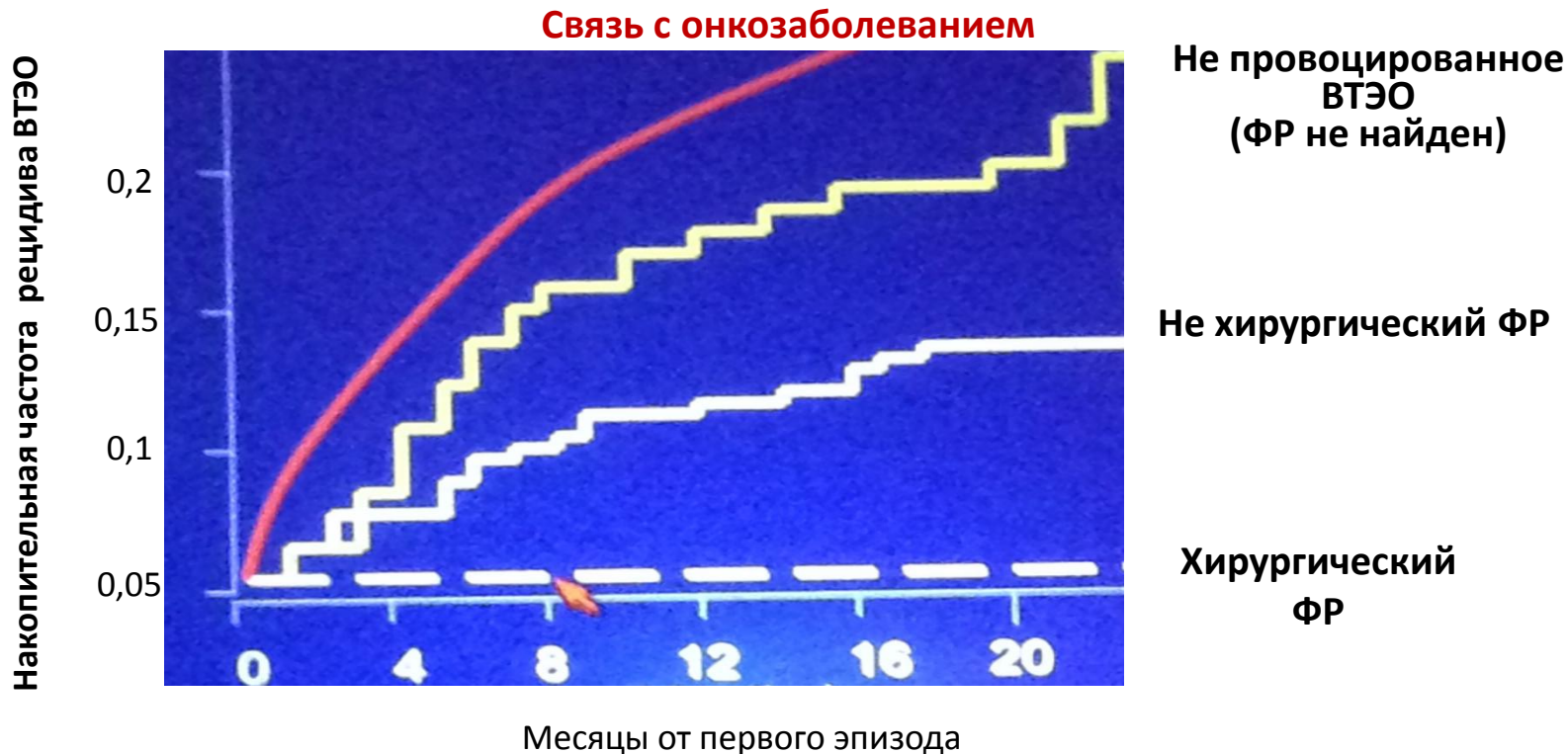
У больных с онкологическим заболеванием:

1. риск рецидива ТГВ/ТЭЛА, смерти и кровотечений выше;
2. сохраняется эффективность и безопасность апиксабана против варфарина

	Аrixaban n/N (%)	Еnoxарин/warfarin n/N (%)	ОР (95% ДИ)	P для взаимо- действия
Фатальные и не фатальные ВТЭО				
Активный рак при включении	3/81 (3.7)	5/78 (6.4)	0.56 (0.13 to 2.37)	P = 0.07
Рак в анамнезе	2/179 (1.1)	11/175 (6.3)	0.17 (0.04 to 0.78)	
Акт.рак и рак в анамнезе	5/260 (1.9)	16/253 (6.3)	0.30 (0.11 to 0.82)	
Без активного и рака в анамн.	54/2349 (2.3)	55/2382 (2.3)	0.99 (0.69 to 1.44)	
Большие кровотечения				
Активный рак при включении	2/87 (2.3)	4/80 (5.0)	0.45 (0.08 to 2.46)	P = 0.83
Рак в анамнезе	1/184 (0.5)	5/179 (2.8)	0.20 (0.02 to 1.65)	
Акт.рак и рак в анамнезе	3/271 (1.1)	9/259 (3.5)	0.32 (0.09 to 1.16)	
Без активного и рака в анамн.	12/2405 (0.5)	40/2430 (1.7)	0.30 (0.16 to 0.58)	
Больш. и клин. знач. кровот.				
Активный рак при включении	11/87 (12.6)	18/80 (22.5)	0.57 (0.29 to 1.12)	P = 0.84
Рак в анамнезе	11/184 (6.0)	27/179 (15.1)	0.40 (0.20 to 0.78)	
Акт.рак и рак в анамнезе	22/271 (8.1)	45/279 (17.4)	0.47 (0.29 to 0.75)	
Без активного и рака в анамн.	93/2405 (3.9)	216/2430 (8.9)	0.43 (0.34 to 0.55)	

Аrixaban лучше Еnoxарин/warfarin лучше

Частота рецидивов ВТЭО в зависимости от провоцирующего фактора



AMPLIFY-EXT

(субанализ длительности и причин первой госпитализации)

Конечная точка	Плацебо	Апиксабан 2,5 мг 2 раза в день*
Продолжительность первой госпитализации, дни, медиана (25, 75 перцентили)	7.0 (3.0, 12.0)	5.0 (3.0, 13.0)
Причины первой госпитализации, n (%)		
▪ Рецидив ВТЭО	32 (51.6)	11 (26.2)
▪ Кровотечение	3 (4.8)	7 (16.7)
▪ Инсульт /системная эмболия	5 (8.1)	1 (2.4)
▪ Инфаркт миокарда	3 (4.8)	3 (7.1)
▪ Другие сердечно-сосудистые события	7 (11.3)	6 (14.3)
▪ Другое	12 (19.4)	14 (33.3)
Всего	62 (100)	42 (100)

В группе плацебо 1/2 госпитализаций была связана с рецидивом ВТЭО против ¼ в группе апиксабана

- 12 исследований (10 иссл. сравнили ППАКГ vs НМГ+АВК; 2 иссл.сравнили ППАКГ vs НМГ у госпитализированных больных)

- 2054 больных активным раком

ППАКГ не хуже стандартного лечения

- ВТЭО - OR=0,68; 95%ДИ (0,42-1,1); p=0,12
- Большие кровотечения - OR=0,66; 95%ДИ (0,36-1,2); p=0,17
- Клинически значимые кровотечения - OR=0,85; 95%ДИ (0,65-1,1); p=0,22

Подгруппа госпитализированных больных

- ППАКГ сравнимы с НМГ в профилактике ВТЭО (OR=0,97; 95%ДИ (0,37-2,55); p=0,95
- ППАКГ вызывают больше больших кровотечений (OR=2,18; 95%ДИ (0,32-14,8); p=0,42
- ППАКГ вызывают больше кл.знач. кровотечений (OR=2,39; 95%ДИ (0,75-7,56); p=0,14

Антикоагулянты для лечения ВТЭО у онкологических больных

- НМГ лучше, чем варфарин
- ППАКГ не хуже варфарина?
- **Прямые сравнения НМГ и ППАКГ** (результаты исследования HOKUSAI-cancer- прямое сравнение эдоксабана и дальтепарина, SELECT –D прямое сравнение ривароксабана и дальтепарина)

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*

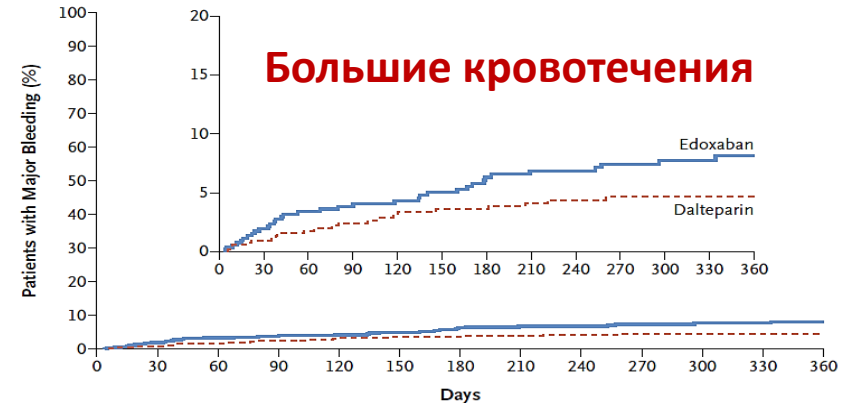
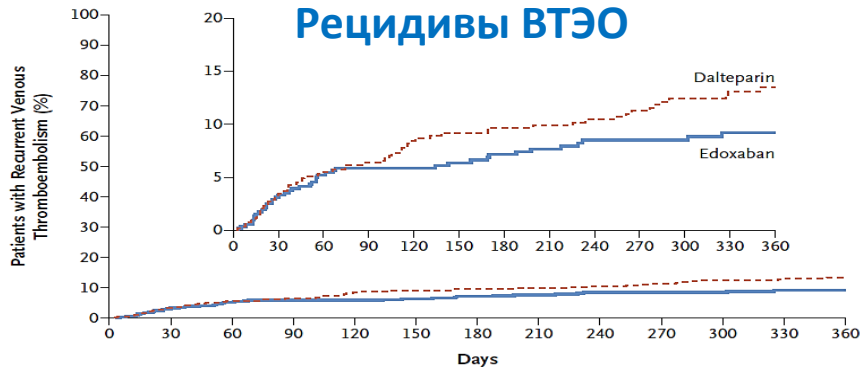
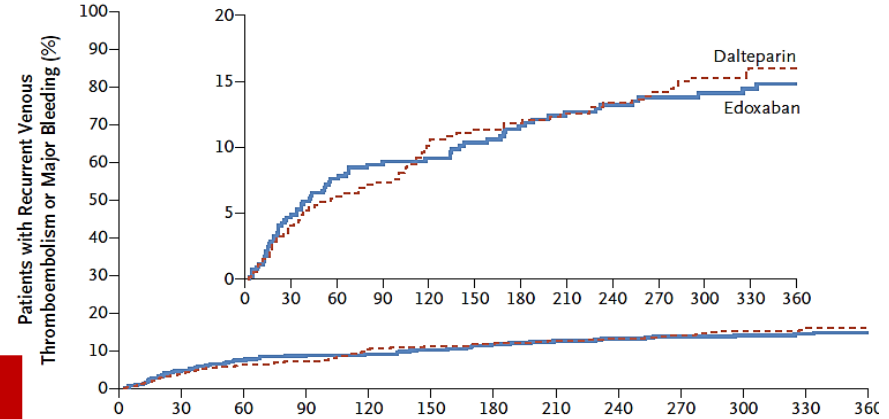
DOI: 10.1056/NEJMoa1711948

- 1050 больных (2015-2016 гг, 13 стран, 114 центров)
- ТЭЛА±ТГВ - 63%
- Симптомный ТГВ -67%
- Активный рак -97%
- МТС- 53%
- Выжило за 12 мес. 55%

Эдоксабан 60 мгх1р (при КлКр 30-50 мл/мин и весе <60 кг) - 30 мгх1р до 12 мес.

Дальтепарин 200МЕ/кг 1 мес.→150 МЕ/кг до 12 мес.

Рецидивы ВТЭО+ Бол.кровотеч. (ПКТ)

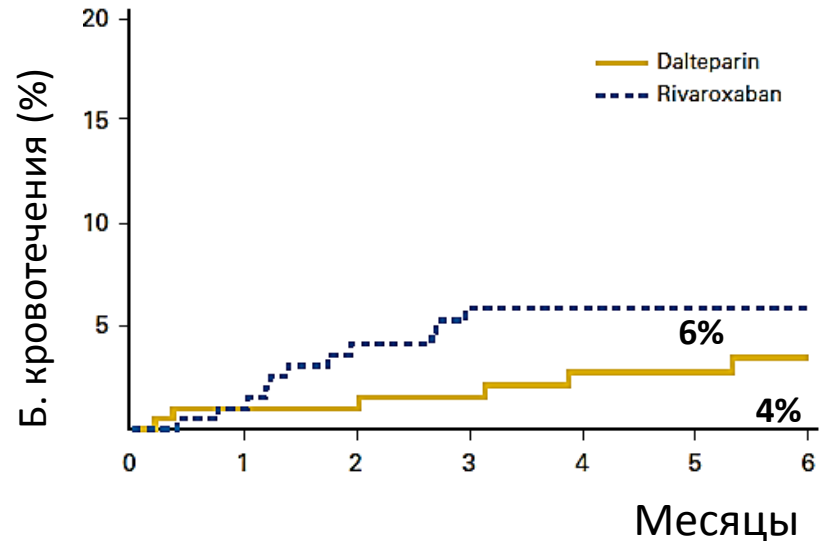
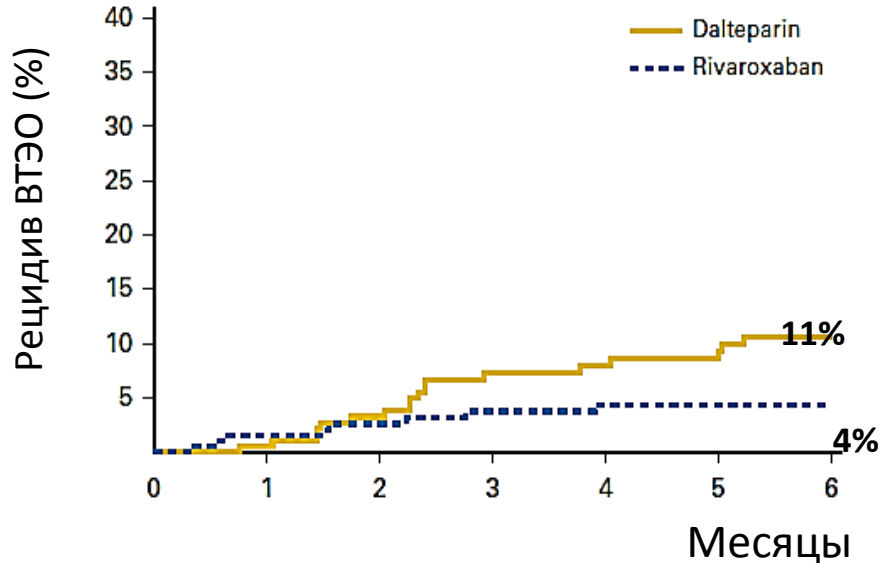


Ривароксабан против дальтепарина у больных активным раком и острым ВТЭО (SELECT-D)

- Многоцентровое, рандомизированное, открытое, n=406
- 58% имели метастазы

Ривароксабан 15 мгх2р на 3 недели →20мгх1р до 6 мес.

Дальтепарин 200МЕ/кг 1 мес. →150 МЕ/кг 6 мес.



- A.M.Young, A.Marshall, J. Thirlwall et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor with Low Molecular Weight Heparin in Patients with Cancer with Venous Thromboembolism: Results of Randomized Trial (SELECT-D). J Clinical Oncol 2018, 36: 2017-2023.

Накопительная частота рецидивов ВТЭО и больших кровотечений за 6 месяцев у онкобольных, получающих антикоагулянты по данным исследований Hokusai VTE Cancer, Select-D и CLOT

	Hokusai VTE Cancer ³		SELECT-D ²		CLOT ¹	
	Dalteparin	Edoxaban	Dalteparin	Rivaroxaban	Dalteparin	VKA
Рецидивы ВТЭО	8,8%	6,5%	11%	4%	9%	17%
Большие кровотечения	3,2%	5,6%	4%	6%	6%	4%

1. Lee AY, [Levine MN](#), [Baker RI](#), et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003; 349: 146–153
2. A.M.Young, A.Marshall, J. Thirlwall et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor with Low Molecular Weight Heparin in Patients with Cancer with Venous Thromboembolism: Results of Randomized Trial (SELECT-D). J Clinical Oncol 2018, 36: 2017-2023.
3. Raskob G.E., [van Es N](#), [Verhamme P](#), et al Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism NEJM, Dec 12, 2017.

BRIEF REPORT

Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial

G. AGNELLI,* H. R. BULLER,† A. COHEN,‡ A. S. GALLUS,§ T. C. LEE,¶ R. PAK,** G. E. RASKOB,†† J. I. WEITZ‡‡ and T. YAMABE**

*Internal and Cardiovascular Medicine – Stroke Unit, University of Perugia, Perugia, Italy; †Department of Vascular Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands; ‡Guy's and St Thomas Hospital's, King's College, London, UK; §Department of Haematology, SA Pathology at Flinders Medical Centre & Flinders University, Adelaide, Australia; ¶Pfizer Inc., New York, NY; **Pfizer Inc., Groton, CT; ††College of Public Health, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, OK, USA; and ‡‡McMaster University and Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada

	Активный рак, N=169	Рак в анамнезе, N=365
Рецидив ВТЭО		
Апиксабан	3,7%	1,1%
Энокса/Варфарин	6,4%	6,3%
Большие кровотечения		
Апиксабан	2,3%	0,5%
Энокса/Варфарин	5,0%	2,8%

CARAVAGGIO: Апиксабан в лечении ВТЭО у онкологических больных

Проспективное рандомизированное открытое с заслеплёнными КТ исследование 3 фазы*

Критерии включения

- Возраст ≥ 18 лет
- Вновь диагностированный, подтверждённый проксимальный ТГВ/симптомная или случайно выявленная ТЭЛА, как минимум сегментарная
- Любой активный рак, кроме базалиомы кожи, рака мозга или МТЗ в мозг, острой лейкемии.

N=1168

R

Апиксабан
10 мгх2р.
7 дней

Апиксабан
5 мгх2р.
6 мес.

Dalteparin
200 мг/кг
в день
1 мес.

Dalteparin
150 мг/кг
в день
5 мес.

Key Exclusion Criteria

- ECOG performance status III or IV
- Ожидаемая продолжительность жизни < 6 мес.
- Активное кровотечение
- Гемоглобин < 8 г/длL (5.0 ммоль/л) или число тромбоцитов $< 75 \times 10^9$ /л или ГИТ в анамнезе
- КрКл < 30 мл/мин
- Неконтролируемая АГ (САД > 180 mmHg или ДАД > 100 mmHg)

Первичная КТ эффективности

- Подтверждённый рецидив ВТЭО (проксимальный ТГВ (симптомный и случайно обнаруженный, ТЭЛА симптомная и случайно найденная)

Страны:

Италия, Бельгия, Франция, Израиль, Нидерланды, Испания

АПИКСАБАН: лечение и профилактика ВТЭО у онкологических пациентов

Prospective Study on the Treatment of Unsuspected Pulmonary Embolism in Cancer Patients

Marcello Di Nisio et al.
NCT01727427

Apixaban in Preventing Secondary Cancer Related Blood Clots in Cancer Patients Who Have Completed Anticoagulation Therapy

Robert McBane et al.
NCT03080883

Apixaban or Dalteparin in Reducing Blood Clots in Patients With Cancer Related Venous Thromboembolism

Robert McBane et al.
NCT02585713

Apixaban as Treatment of Venous Thrombosis in Patients With Cancer

Anders Dahm et al.
(CAP) - NCT02581176

A Pilot Study in Cancer Patients With Central Venous Catheter Associated DVT in the Upper Extremity Treated With LMWH and Apixaban

Michael Kovacs et al.
(CATHETER 3) - NCT03100071

Oral Apixaban Versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Women With Suspected Pelvic Malignancy

Saketh Guntupalli et al.
NCT02366871

Apixaban for Primary Prevention of Venous Thromboembolism in Patients With Multiple Myeloma Receiving Immunomodulatory Therapy

Frank Cornell et al.
NCT02958969

A Pilot Study Investigating Apixaban and Dexamethasone InterAction in Multiple Myeloma

Agnes Lee et al.
(ADAM) - NCT02749617

Apixaban for the Prevention of Venous Thromboembolism in High-Risk Ambulatory Cancer Patients

Phil Wells & Marc Carrier et al.
(AVERT) - NCT02048865

Direct Oral Anticoagulants Versus LMWH +/- Warfarin for VTE in Cancer

Alliance Foundation Trials et al.
(CANVAS) - NCT02744092

Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism in Patients With Cancer

Fadoi Foundation et al.
(CARAVAGGIO) - NCT03045406

The Safety and Effectiveness of Apixaban in Preventing Blood Clots in Children With Leukemia Who Have a Central Venous Catheter and are Treated With Pegylated L-Asparaginase

Bristol-Myers Squibb et al.
(AESOP) - NCT02369653

Первичная проф.

Лечение

Вторичная проф.

- У пациентов с ВТЭО, возникшими на фоне онкологического заболевания, в течение первых 6 месяцев следует* назначить НМГ (1А)
- Варфарин и другие оральные антикоагулянты могут быть приемлимой альтернативой если антикоагуляция показана, а назначение НМГ не представляется возможным (1А)
- При наличии активного онкологического заболевания и ВТЭО антикоагуляцию следует продолжать, но с учётом риска кровотечения и пожеланий больного. Предпочтительнее продолжать лечение НМГ (2В)

* - если больной может переносить лечение

International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer

Dominique Farge, Henri Bounameaux, Benjamin Brenner, Francis Cajffinger, Philippe Debourdeau, Alok A Khorana, Inarid Pabinaer, Susan Solymoss, James Douketis, Ajay Kakkar
Lancet Oncol 2016; 17: e452–66

Лечение верифицированного ВТЭО у онкобольных (1)	Уро-вень реком.	Уровень доказа-тельства
Начальная терапия (до 10 дней)		
1. НМГ	I	B
НМГ предпочтительнее НФГ Однократный режим введения НМГ вместо двухкратного		
2. Фондапаринукс и НФГ также можно использовать для лечения, фондапаринукс предпочтительнее НФГ из-за простоты введения	2	D
3. Тромболизис – решать консилиумом на основе оценки риска больного умереть от ТЭЛА и риска кровотечения, проводить в экспертных центрах с опытом (<i>противопоказан при опухолях и MTS в мозг</i>)		
4. Кавафилтры- иметь в виду при наличии противопоказания к ТЛТ или ТЭЛА, развившейся на фоне оптимальной АКГ терапии. Иметь в виду возобновление АКГ при исчезновении противопоказаний		

International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer

Dominique Farge, Henri Bounameaux, Benjamin Brenner, Francis Cajfinger, Philippe Debourdeau, Alok A Khorana, Inarid Pabinaer, Susan Solymoss, James Douketis, Ajay Kakkar
Lancet Oncol 2016; 17: e452-66

Лечение верифицированного ВТЭО у онкобольных (2)

Уро-вень реком.

Уровень доказа-тельства

Поддерживающая (с 10дн.- 3 мес.) и продлённая (≥ 3 мес.) терапия

1. НМГ предпочтительнее АВК

I

A

Учитывать, что ежедневные инъекции могут быть обременительными для больного

2. Длительность лечения НМГ как минимум 3 месяца

1

A

Доказательная база продления лечения до 6 мес. Низкая. Учитывать предпочтения больного в отношении инъекций

3. ППАКГ можно иметь в виду у стабильных онкобольных, не получающих химиотерапию, когда выбрано лечение АВК, но оно не возможно по ряду причин

4. Через 3-6 месяцев вопрос о продлении или прекращении (НМГ, АВК, ППАКГ) базируется на оценке инд. риска ВТЭО, переносимости АКГ, предпочтениях пациента и активности онкопроцесса)

Лечение верифицированного ВТЭО у онкобольных (3)

Лечение рецидивов ВТЭО на фоне АКГ терапии

1. У получающих НМГ увеличить дозу на 20-25%
2. У получающих АВК перейти на лечение НМГ
3. Установить САВА-фильтр и продолжить терапию АКГ
С учётом предпочтений пациента

Лечение верифицированного ВТЭО у онкобольных (4)

Лечение тромбозов катетера

1. Симптомные тромбозы катетеров - НМГ как минимум 3 мес. (прямых сравнений АВК и НМГ не было)
2. Следить на ЦВК (проходимость, позиция, инфицированность) оптимальная длительность нахождения ЦВК не установлена

Рекомендации научного комитета по стандартизации международного общества по тромбозу и гемостазу по использованию ППАКГ у больных ВТЭО и активным раком (2018г.)

1. Решение о назначении ППАКГ принимать **индивидуально, после обсуждения с больным всех преимуществ и недостатков ППАКГ**
2. **У больных раком, острым ВТЭО и низким риском кровотечения использовать ППАКГ** при отсутствии лекарственных взаимодействий ППАКГ с проводимой терапией рака. При этом НМГ являются приемлемой альтернативой. В РКИ изучены только эдоксабан и ривароксабан. В конечном итоге учитывать пожелания информированного пациента.
3. **У больных раком, острым ВТЭО и высоким риском кровотечения** (опухоли ЖКТ с ростом в просвет органа, урогенитального тракта с высоким риском кровотечения, катетеры в мочевом пузыре или нефростомы, явы желудка и 12-перстной кишки, колиты) **использовать НМГ**. Эдоксабан и ривароксабан могут быть приемлемой альтернативой при отсутствии их взаимодействия с препаратами для лечения рака. Информировать больного о преимуществах ППАКГ в отношении рецидивов ВТЭО, при одновременном увеличении крупных кровотечений. Учитывать желание больного