

# Directe orale anticoagulantia bij kanker-geassocieerde veneuze trombo-embolie

Direct oral anticoagulants for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism

dr. P.L. den Exter<sup>1</sup>, drs. T. van der Hulle<sup>1</sup>, dr. F.A. Klok<sup>2</sup> en prof. dr. M.V. Huisman<sup>2</sup>

## SAMENVATTING

Veneuze trombo-embolie (VTE) is een frequent voorkomende complicatie bij patiënten met kanker. De oorzaak voor de tromboseneiging bij kankerpatiënten is multifactorieel, waarbij een belangrijke rol is weggelegd voor specifiek door tumorcellen geïnduceerde activatie van de stolling. De behandeling van VTE in de oncologische populatie wordt bemoeilijkt door een sterk verhoogde recidiefkans als ook een hoog risico op bloedingscomplicaties van de antistollingsbehandeling, in vergelijking met de algemene populatie. Klinische studies hebben uitgewezen dat bij patiënten met kanker laagmoleculairgewichtheparines (LMWH) effectiever zijn in de preventie van recidief-VTE dan behandeling met vitamine-K-antagonisten. De langdurige noodzaak tot subcutane injecties, dat frequent wordt gecompliceerd door lokale spuitinfiltraten, vormt echter een belangrijk nadeel van deze behandeling. De nieuwe generatie directe orale anticoagulantia (DOAC's), die geen noodzaak tot monitoring kennen en in vaste dosering kunnen worden voorgeschreven, vormen daarom een aantrekkelijk alternatief. Kankerpatiënten zijn echter ondervertegenwoordigd in de tot nu toe uitgevoerde studies die de effectiviteit en veiligheid van DOAC's hebben onderzocht. Bovendien werd in deze studies geen vergelijking met LMWH gemaakt. De resultaten van studies naar DOAC's die in de kankerpopulatie worden uitgevoerd, dienen daarom te worden afgewacht voordat deze therapie als alternatief voor LMWH kan worden toegevoegd aan de behandeling van kanker-gerelateerde VTE.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2018;15:9-14)

## SUMMARY

Venous thromboembolism (VTE) is a frequent complication in patients with cancer. The high risk of VTE in cancer patients is multicausal, but tumor cell induced hypercoagulability plays an important role. The treatment of VTE in oncology patients is challenging as cancer patients display a high tendency to develop recurrent VTE, as well as anticoagulant-related bleeding complications, compared with the general population. Clinical trials have established that low-molecular-weight heparins (LMWH) are more effective in the long-term prevention of recurrent VTE in cancer patients compared with conventional treatment with vitamin K antagonists. An important limitation of this therapeutic approach includes the long-term requirement of daily subcutaneous injections. The new generation of direct oral anticoagulants (DOACs), which can be administered in fixed doses without the need for monitoring, therefore form an attractive alternative. However, patients with cancer-associated VTE were underrepresented in current published trials evaluating the efficacy and safety of DOACs in the treatment of VTE. Moreover, a direct comparison of LMWH monotherapy, the current standard of care for the treatment of cancer-associated VTE, with the novel oral anticoagulants is lacking. The results of ongoing trials evaluating DOACs in the cancer population should be awaited before these drugs can be prescribed to patients with cancer-associated VTE.

<sup>1</sup>aios interne geneeskunde, <sup>2</sup>internist-vasculair geneeskundige, afdeling Trombose en Hemostase, Leids Universitair Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. P.L. den Exter, aios interne geneeskunde, afdeling Trombose en Hemostase, Leids Universitair Medisch Centrum, Postbus 9600, 2300 RC Leiden, tel.: 071 526 41 93, e-mailadres: p.l.den\_exter@lumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** directe orale anticoagulantia, laagmoleculairgewichtheparine, kankerpatiënten, veneuze trombo-embolie

**Keywords:** cancer patients, direct oral anticoagulants, low-molecular-weight heparins, venous thromboembolism

*Dit artikel is eerder gepubliceerd in Ned Tijdschr Hematol 2018;15(1):25-30.*

## INLEIDING

In 1865 werd de sterke associatie tussen veneuze tromboembolie en kanker voor het eerst beschreven door de Franse internist Armand Trousseau en toen al deed hij de suggestie dat tumorcellen kunnen interfereren met de bloedstolling en op deze wijze elders in het lichaam trombose kunnen veroorzaken.<sup>1</sup> Ondanks dat zich inmiddels belangrijke ontwikkelingen hebben voorgedaan in de preventie en behandeling van veneuze tromboembolie (VTE), vormt dit nog steeds een belangrijk probleem voor kankerpatiënten. VTE in de oncologische populatie onderscheidt zich pathofysiologisch en prognostisch duidelijk van VTE in de algemene populatie. Het risico op VTE is voor oncologische patiënten zevenvoudig verhoogd en bij ongeveer 10% van alle kankerpatiënten wordt gedurende de ziekte VTE vastgesteld.<sup>2</sup> Daarnaast vormt VTE vaak een eerste uiting van een op dat moment nog occulte maligniteit.<sup>3</sup> Dit verhoogde risico kan voor een deel worden verklaard doordat kankerpatiënten vaak worden blootgesteld aan tijdelijke risicofactoren als operaties of invasieve ingrepen en intraveneuze katheters. Minstens zo van belang voor het bestaan van de verhoogde trombose-eigenschap is dat tumorweefsel zelf in staat is de bloedstolling te activeren, onder meer door expressie van weefselfactor en productie van pro-inflammatoire cytokines. Andersom is aangetoond dat een procoagulant milieu het biologische gedrag van tumorcellen beïnvloedt, onder meer door opregulatie van factoren verantwoordelijk voor angiogenese.<sup>4</sup> Verschillende populatiestudies hebben laten zien dat kankerpatiënten met veneuze trombose een slechtere overleving kennen dan kankerpatiënten zonder VTE, ook wanneer wordt gecorrigeerd voor ziektestadium en trombose-gerelateerde sterfte.<sup>5</sup>

Eenmaal vastgesteld, wordt de behandeling van veneuze tromboembolie bemoeilijkt door het feit dat zowel de maligniteit zelf als de op de maligniteit gerichte behandelingen het risico op recidieftrombose verhoogt, terwijl gelijktijdig de antistollingsbehandeling vaker wordt gecompliceerd door bloedingen ten opzichte van de niet-kankerpopulatie. In dit overzichtsartikel bespreken wij de huidige behandelstrategie voor patiënten met kanker-geassocieerde VTE en gaan wij in op de mogelijkheid die er ligt voor de nieuwe generatie directe orale anticoagulantia (DOAC's).

## HUIDIGE BEHANDELING

Antistollingsbehandeling vormt de hoeksteen in de behandeling van VTE. Om verschillende redenen is deze behandeling voor kankerpatiënten gecompliceerder dan voor niet-kankerpatiënten. Naast het door de tumor geïnduceerde intrinsiek verhoogde risico op recidief-VTE, worden kankerpatiënten frequent blootgesteld aan trombo-embolische risicofactoren

als immobilisatie, operaties of invasieve ingrepen en langdurige intraveneuze katheters. Ook van verschillende chemotherapeutica is aangetoond dat ze het risico op VTE verhogen.<sup>6</sup> Anderzijds kent de antistollingsbehandeling bij kankerpatiënten een hoger risico op bloedingen dan bij niet-kankerpatiënten. Begin deze eeuw lieten Prandoni en collega's in een observationele, prospectieve studie zien dat het risico op recidief-VTE voor kankerpatiënten gedurende één jaar behandeling 20,7% bedroeg, in vergelijking met 6,7% voor VTE-patiënten zonder kanker.<sup>7</sup> Voor bloedingen bedroegen deze risico's 12,4% en 4,9%. In die tijd vormden vitamine-K-antagonisten (VKA) nog de standaardbehandeling voor VTE, ongeacht de aanwezigheid van een maligniteit. Deze behandeling wordt gekenmerkt door een nauwe therapeutische breedte, waarbij in het bijzonder voor kankerpatiënten geldt dat factoren als leverfunctiestoornissen, kanker-geassocieerde cachexie, nausea en braken, en interacties met (oncologische) comedicatie het bereiken van een adequate en stabiele 'International Normalized Ratio' (INR) bemoeilijkt. Bovendien is de trage werkingsduur van VKA ongewenst, aangezien de antistollingstherapie bij kankerpatiënten frequent dient te worden onderbroken voor invasieve ingrepen of diagnostiek. Dit heeft ertoe geleid dat er in het afgelopen decennium verschillende studies hebben plaatsgevonden die laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) als alternatief voor VKA hebben onderzocht voor de behandeling van kanker-gerelateerde VTE. In de CLOT-studie werden 672 patiënten met een actieve maligniteit en een bewezen proximale diepe veneuze trombose (DVT) of longembolie gerandomiseerd tussen behandeling met de LMWH dalteparine (200 IU/kg gedurende de eerste maand, gevolgd door 175 IU/kg) en warfarine, voor een totale duur van zes maanden.<sup>8</sup> Behandeling met dalteparine resulteerde in een absolute risicoreductie op recidief-VTE van 8% (9% versus 17% voor respectievelijk dalteparine en warfarine;  $p=0,002$ ), terwijl het bloedingsrisico tussen beide behandelstrategieën niet verschillend was (4% versus 6%;  $p=0,27$ ). Het overtuigende verschil in effectiviteit valt waarschijnlijk voor een groot deel te verklaren doordat de zogenoemde 'time in therapeutic INR range' (TTR) voor de patiënten behandeld met warfarine laag was, te weten 46%.

Recenter heeft de CATCH-studie getracht de resultaten van de CLOT-studie te valideren door de LMWH tinzaparine (175 IU/kg) te vergelijken met warfarine voor een behandelperiode van zes maanden.<sup>9</sup> Hoewel ook deze studie een risicoreductie liet zien voor het optreden van recidief-VTE ten faveure van LMWH, was dit verschil niet statistisch significant (6,9% versus 10% voor tinzaparine versus warfarine;  $p=0,07$ ). Wanneer werd gekeken naar het secundaire eindpunt recidief-DVT, was er wel een significante reductie in

het voordeel van tinzaparine (2,7% versus 5,3%;  $p=0,04$ ). De TTR voor patiënten behandeld met warfarine was in deze studie overigens vrijwel gelijk aan de TTR in de CLOT-studie: 47%.

Een Cochrane review waarin de gegevens van zeven gerandomiseerde studies die de effectiviteit en veiligheid van LMWH versus VKA voor kanker-gerelateerde VTE zijn gepoold, heeft de significante reductie in recidief-VTE bevestigd (hazard ratio 0,47; 95%-BI 0,32-0,71). Overigens resulteerde dit niet in overlevingswinst (0,96; 95%-BI 0,81-1,14) en is het risico op majeure bloedingen tussen beide behandelingen gelijkwaardig (RR 1,07; 95%-BI 0,52-2,19).<sup>10</sup>

Deze resultaten hebben ertoe geleid dat alle vigerende richtlijnen, waaronder die van de 'American Society of Clinical Oncology' (ASCO) en de 'American College of Chest Physicians' (ACCP), LMWH adviseren als eerste keus therapie voor de behandeling van kanker-gerelateerde trombose, voor een duur van ten minste zes maanden.<sup>11,12</sup>

Daarnaast wordt geadviseerd om na deze zes initiële maanden de antistollingsbehandeling te continueren zo lang er sprake is van een actieve maligniteit.

In een cohort van 358 patiënten met kanker-geassocieerde VTE bleek inderdaad dat de recidiefkans laag is wanneer de kanker gedurende de eerste zes maanden antistollingsbehandeling is genezen. De terugkeer van een eerder gecureerde maligniteit bleek een belangrijke risicofactor voor recidief-VTE.<sup>13</sup>

Voor patiënten bij wie er na zes maanden antistollingsbehandeling blijvend sprake is van een actieve maligniteit, zijn weinig gegevens beschikbaar die ondersteuning geven aan de vorm van antistollingsbehandeling. Een vergelijkende studie waarin bij kankerpatiënten die reeds zes maanden antistollingsbehandeling hadden ondergaan werd gerandomiseerd tussen LMWH en VKA, werd voortijdig beëindigd vanwege een te traag lopende inclusie (NCT01164046). Voor deze patiënten wordt derhalve geadviseerd de voorkeur van arts en patiënt mee te laten wegen in de keuze tussen LMWH en VKA.

## KEERZIJDE VAN LANGDURIGE LMWH-BEHANDELING

Hoewel LMWH, zoals hierboven beschreven, bewezen superieur zijn in het voorkomen van kanker-gerelateerde recidief-VTE ten opzichte van VKA, kent deze therapie toch enkele nadelen. Het belangrijkste nadeel vormt de langdurige noodzaak tot subcutane injecties, wat gecompliceerd kan worden door het ontwikkelen van ecchymose, hematomen of spuitinfiltraten. Aan de andere kant, hoewel zeldzaam, kan de behandeling van LMWH worden gecompliceerd door een heparine-geïnduceerde trombocytopenie. Een observationele

studie heeft laten zien dat in de dagelijkse praktijk, tegen de adviezen van de richtlijnen in, VKA nog minstens zo vaak worden voorgeschreven aan patiënten met kanker-geassocieerde trombose als LMWH.<sup>14</sup> Bovendien bleek dat slechts 37% van de patiënten die LMWH kregen voorgeschreven dit de volledige zes maanden vol te houden, in vergelijking met 61% van de patiënten die met orale anticoagulantia werden behandeld. Daarnaast wisselden patiënten die met LMWH starten vaker naar een andere vorm van antistolling dan patiënten die met warfarine begonnen. Mogelijke spelen de bovengenoemde nadelen van LMWH hierin een rol.

Een Nederlandse cohortstudie heeft laten zien dat sinds de invoering van LMWH als eerstelijnsbehandeling voor kanker-geassocieerde trombose, de risico's op recidief trombose en bloedingen niet duidelijk gereduceerd zijn in vergelijking met de periode dat VKA nog de standaard vormden.<sup>15</sup> Een mogelijke verklaring voor deze bevindingen vormt dat de TTR met 61% duidelijk hoger lag dan gerapporteerd in de eerder genoemde gerandomiseerde studies die LMWH en VKA vergeleken.

In een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd in de Verenigde Staten bleek dat LMWH weliswaar geassocieerd was met een winst van 14 weken in kwaliteitsgecorrigeerde levensjaren, maar dat dit gepaard ging met een sterk verschil in kosten, wat resulteerde in een kosteneffectiviteitsratio die duidelijk in het voordeel lag van warfarine.<sup>16</sup>

Rekening houdend met de belasting die langdurige LMWH-therapie voor patiënten vormt, heeft de ACCP de zwaarte van het advies om LMWH te prevaleren boven VKA in opeenvolgende edities van de VTE-richtlijn verlaagd van graad 1A naar 2B, overigens zonder tussenkomst van nieuwe gerandomiseerde studies.

## DIRECTWERKENDE ORALE ANTICOAGULANTIA

Aan het therapeutisch arsenaal voor de behandeling van VTE is recentelijk een nieuwe groep anticoagulantia toegevoegd, de zogenoemde directwerkende orale anticoagulantia (DOAC's). In tegenstelling tot VKA die een indirect antistollingseffect hebben door de aanmaak van de vitamine-K-afhankelijke stollingsfactoren te remmen, remmen deze middelen direct een van de cruciale eiwitten in de stollingscascade, te weten trombine (dabigatran) of factor Xa (rivaroxaban, edoxaban en apixaban). Deze middelen kennen enkele belangrijke voordelen ten opzichte van de VKA, waaronder zeer stabiele farmacodynamische en farmacokinetische eigenschappen, wat leidt tot een voorspelbaar antistollingseffect waardoor een vaste dosering kan worden gehanteerd zonder noodzaak tot monitoring.<sup>17</sup> Daarnaast hebben de DOAC's minder interacties met voedingsmiddelen

**TABEL 1.** Uitkomsten van DOAC's in vergelijking met VKA in de algemene VTE-populatie en bij kankerpatiënten.

Behandeling	Uitkomsten in algemene VTE-populatie <sup>18</sup>		Uitkomsten bij kankerpatiënten <sup>20</sup>	
	DOAC	VKA	DOAC	VKA
Aantal patiënten	13.477	13.481	514	459
Recidief VTE	148 (1,1%)	238 (1,8%)	21 (4,1%)	28 (6,1%)
Bloedingscomplicaties	15 (0,1%)	43 (0,3%)	77 (15%)	73 (16%)

DOAC=directe orale anticoagulantia, VKA=vitamine-K-antagonisten, VTE=veneuze trombo-embolie.

en andere geneesmiddelen. In de algemene VTE-populatie zijn deze middelen uitvoerig onderzocht in grote gerandomiseerde studies met adequate steekproefgrootte. In deze studies zijn alle DOAC's afzonderlijk gelijkwaardig bevonden aan VKA in de preventie van recidief-VTE met een vergelijkbaar risico op bloedingscomplicaties. Na presentatie van deze fase 3-studies zijn verschillende meta-analyses verschenen waarin de gegevens uit de individuele DOAC-studies zijn gepoold. De twee meest complete meta-analyses, die van Van Es et al. en Van der Hulle et al., bevestigen de gelijkwaardige effectiviteit van DOAC's ten opzichte van VKA.<sup>18,19</sup> Uit beide meta-analyses is bovendien gebleken dat behandeling met DOAC's gepaard gaat met een significante reductie in het risico op ernstige bloedingen. In de meta-analyse van Van Es et al. traden ernstige bloedingen in totaal op bij 148 van de 13.477 (1,1%) patiënten die een DOAC kregen in vergelijking met 238 van 13.481 (1,8%) van de patiënten behandeld met VKA (RR=0,61; 95%-BI 0,45-0,83). Deze risicoreductie gold ook voor intracranieële bloedingen, die optraden bij 15 van 13.477 (0,1%) van de patiënten die met een DOAC werden behandeld in vergelijking met 43 van 13.481 (0,3%) patiënten die een VKA kregen (RR 0,37; 95%-BI 0,21-0,68). Overigens zijn deze resultaten in lijn met de resultaten van de DOAC-studies uitgevoerd bij patiënten met atriumfibrilleren; deze studies waren individueel wel groot genoeg om een significante reductie in bloedingsrisico aan te tonen.

Op basis van deze resultaten spreken zowel de meest recente update van de internationale ACCP-richtlijn als de nationale richtlijn 'Antitrombotisch beleid', een voorkeur uit voor DOAC's boven VKA voor de behandeling van VTE.

Gelet op de eerder beschreven nadelen van langdurige LMWH-therapie bij kankerpatiënten met VTE, vormen de DOAC's ook in deze populatie een aantrekkelijk alternatief. Op dit moment worden DOAC's echter niet geadviseerd voor de behandeling van kanker-geassocieerde VTE, aan-

gezien DOAC's in deze specifieke populatie onvoldoende onderzocht zijn. Toch zijn de tot heden beschikbare gegevens bemoedigend. Een meta-analyse die specifiek de kankerpatiënten heeft geëvalueerd die zijn geïncludeerd in de fase 3-DOAC-studies, identificeerde 973 patiënten met actieve maligniteit uit een totaal van 19.060 patiënten.<sup>20</sup> Het gepoolde risico op recidief-VTE was 4,1% voor patiënten die met DOAC's werden behandeld versus 6,1% voor de patiënten die een VKA kregen. Dit resulteerde in een relatief risico van 0,66 (95%-BI 0,38-1,2). Het risico op majeure en klinisch significante niet-majeure bloedingen bedroeg 15% voor de met DOAC's behandelde patiënten versus 16% voor de VKA-groep. Hieruit kan worden geconcludeerd dat DOAC's voor kankerpatiënten met VTE ten minste gelijkwaardig lijken aan VKA. Wel dienen bij deze observatie enkele aantekeningen te worden gemaakt. Ten eerste gaf geen van de studies een gedetailleerde definitie van het begrip 'actieve maligniteit', daarmee is onduidelijk in hoeverre de geïncludeerde patiënten met kanker representatief zijn voor de algemene oncologische kankerpopulatie. Het feit dat de incidentie van recidief-VTE bij patiënten behandeld in de VKA-groep van de DOAC-studies beduidend lager ligt dan in de CLOT-studie (6,1% versus 18%) doet vermoeden dat in de DOAC-groep meer relatief gezonde patiënten zijn geïncludeerd. Daarnaast is er op basis van de beschikbare gegevens enkel een vergelijking mogelijk tussen DOAC's en VKA, terwijl al is aangetoond dat behandeling met LMWH effectiever is dan behandeling met VKA. Een studie waarin een directe vergelijking tussen LMWH en DOAC's wordt gemaakt, waarin de definitie actieve maligniteit duidelijk is gedefinieerd in overeenstemming met eerdere literatuur, is daarom noodzakelijk alvorens DOAC's kunnen worden voorgeschreven in de oncologische populatie. Zeer recentelijk zijn de resultaten van de Hokusai VTE cancer-studie gepubliceerd. In deze studie zijn 1.046 patiënten met actieve maligniteit met bewezen DVT of longembolie

gerandomiseerd tussen behandeling met de DOAC edoxaban en de LMWH dalteparine, met een geplande behandelduur van 12 maanden. Analyse van de primaire uitkomstmaat, het gecombineerde eindpunt van recidief-VTE en majeure bloedingen, liet zien dat edoxaban non-inferieur was aan dalteparine (12,8% tegenover 13,5%;  $p=0,006$  voor non-inferioriteit). Er was een niet-significant verschil in het optreden van recidief-VTE tussen beide behandelstrategieën ten gunste van edoxaban (7,9% in de edoxaban-groep tegenover 11,3% in de dalteparine-groep;  $p=0,09$ ). Dit verschil in recidief-VTE bleek vooral te berusten op meer recidief-DVT in de dalteparine-groep. In de edoxaban-groep trad vaker een majeure bloeding op (6,9% tegenover 4,0%;  $p=0,04$ ). Dit kwam vooral door een groter aantal gastro-intestinale bloedingen in de edoxaban-groep. Voor wat betreft de ernstigere bloedingen - categorie 3 en 4 - bestond er echter geen significant verschil tussen de beide behandelgroepen.<sup>21</sup> Daarnaast is afgelopen jaar de CANVAS-studie geïnitieerd, waarin patiënten met kanker-geassocieerde VTE worden gerandomiseerd tussen behandeling met een van de huidige geregistreerde DOAC's voor de behandeling van VTE (rivaroxaban, edoxaban, apixaban of dabigatran) en LMWH, voor een behandelduur van zes maanden. Tot slot is dit jaar de CARAVAGGIO-studie gestart, waarin bij patiënten met kanker-geassocieerde VTE wordt gerandomiseerd tussen behandeling met apixaban en dalteparine, ook in deze studie worden patiënten zes maanden behandeld (NCT03045406). De resultaten van deze studies zullen een definitief antwoord geven op de vraag of DOAC's een gelijkwaardig alternatief vormen voor LMWH voor kanker-geassocieerde VTE. Tot aan de publicatie van deze studies zal LMWH geregistreerd blijven als eerste behandeling in deze patiëntenpopulatie.

## VEILIGHEIDSOVERWEGINGEN

Hoewel DOAC's weinig interacties kennen met andere medicamenten, zijn interacties met chemotherapeutica slechts in beperkte mate onderzocht. De opname en klaring van DOAC's is afhankelijk van P-glycoproteïne en het CYP3A4-systeem, die beide kunnen worden geremd of versterkt door verschillende chemotherapeutica.<sup>22</sup>

In een kleine pilotstudie met apixaban uitgevoerd bij patiënten met een gemetastaseerde maligniteit bleek dit middel in profylactische dosering gedurende de studieperiode van 12 weken goed te worden verdragen met slechts een beperkt risico op bloedingen (2,2%).<sup>23</sup> Dit dient echter verder te worden geëxploreerd in de eerder genoemde op handen zijnde DOAC-studies in de oncologische VTE-populatie. Hoewel de halfwaardetijd van DOAC's kort is, is het van belang te kunnen beschikken over een antidotum wanneer zich een levensbedreigende bloeding voordoet, een situatie

die bij kankerpatiënten frequenter kan optreden dan bij niet-kankerpatiënten. Voor de trombineremmer dabigatran is sinds 2015 een antidotum geregistreerd, te weten idarucizumab.<sup>24</sup> Ook voor de factor-Xa-remmers rivaroxaban, apixaban en edoxaban is een antidotum ontwikkeld, genaamd andexanet-alfa, echter worden de effectiviteit en veiligheid van dit middel nog onderzocht en is dit middel op dit moment nog niet beschikbaar.<sup>25</sup>

## CONCLUSIE

Kanker-geassocieerde VTE vormt een aparte entiteit binnen het spectrum van trombo-embolische ziekte, waarbij het beloop zich kenmerkt door een sterk verhoogd risico op recidieftrombose en bloedingscomplicaties tijdens antistollingsbehandeling. Dit heeft ertoe geleid dat in verscheidene studies de oncologische populatie binnen de patiënten met VTE afzonderlijk is onderzocht, teneinde het ideale antistollingsmiddel te identificeren. De nauwe therapeutische breedte en vele interacties met comedicatie van VKA kunnen problematisch zijn voor kankerpatiënten. Gerandomiseerde studies hebben aangetoond dat LMWH effectiever zijn dan VKA in de preventie van recidief-VTE, met een gelijkwaardig risico op bloedingen. Dit heeft overigens niet geresulteerd in een overlevingswinst. In de meest recente en grootste gerandomiseerde studie tot nu toe in deze specifieke populatie, was het voordeel van LMWH ten opzichte van VKA minder uitgesproken. Mede gelet op de nadelen die gepaard gaan met de langdurige noodzaak tot subcutane injecties, waarvan is aangetoond dat dit de therapietrouw nadelig beïnvloedt, ligt hier een belangrijke mogelijkheid voor de DOAC's waarmee een stabiel antistollingseffect wordt gegenereerd door middel van een vaste dosering. Kankerpatiënten zijn echter onvoldoende vertegenwoordigd in de tot heden verrichte gerandomiseerde studies waarin de effectiviteit en veiligheid van DOAC's zijn onderzocht. Bovendien heeft er in deze studies geen vergelijking plaatsgevonden met LMWH, wat op dit moment het middel van keuze vormt voor kanker-geassocieerde VTE. Op dit moment vinden drie gerandomiseerde studies plaats waarin specifiek bij kanker-geassocieerde VTE een vergelijking plaatsvindt tussen DOAC's en LMWH. De resultaten van deze studies dienen te worden afgewacht alvorens DOAC's algemeen aan kankerpatiënten kunnen worden voorgeschreven.

## REFERENTIES

1. Khorana AA. Malignancy, thrombosis and Trousseau: the case for an eponym. *J Thromb Haemost* 2003;1(12):2463-5.
2. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293:715-22.
3. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, et al. Systematic review: the Trousseau

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 De behandeling van kanker-gerelateerde veneuze trombo-embolie (VTE) wordt frequent gecompliceerd door recidief-VTE en bloedingscomplicaties.**
- 2 Laagmoleculairgewichtheparines (LMWH) zijn bewezen effectiever dan vitamine-K-antagonisten (VKA) in de preventie van kanker-geassocieerde recidief-VTE.**
- 3 In de algemene VTE-populatie is aangetoond dat behandeling met directe orale anticoagulantia (DOAC's) geassocieerd is met een lager bloedingsrisico dan VKA; kankerpatiënten zijn in deze studies echter onvoldoende gerepresenteerd.**
- 4 De resultaten van ten minste drie op hande zijnde gerandomiseerde studies naar de effectiviteit van DOAC's bij kankerpatiënten dienen te worden afgewacht alvorens DOAC's bij deze populatie kunnen worden toegepast.**

syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med* 2008;149:323-33.

4. Khorana AA. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res* 2010;125:490-3.

5. Sorensen HT, Mellekjær L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1846-50.

6. Roselli M, Ferroni P, Riondino S, et al. Impact of chemotherapy on activated protein C-dependent thrombin generation - association with VTE occurrence. *Int J Cancer* 2013;133(5):1253-8.

7. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484-8.

8. 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;349:146-53.

9. Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al., CATCH Investigators. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314(7):677-86.

10. Akl EA, Kahale L, Barba M, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8(7):CD006650.

11. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, et al., American Society of Clinical Oncology. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol* 2015;33:654-6.

12. Kearon C, Akl EA, Ornella J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149(2):315-52.

13. Van der Hulle T, Den Exter PL, Van den Hoven P, et al. Cohort study on the management of cancer-associated venous thromboembolism aimed at the safety of stopping anticoagulant therapy in patients cured of cancer. *Chest* 2016;149:1245-51.

14. Khorana AA, McCrae KR, Milentijevic D, et al. Current practice patterns and patient persistence with anticoagulant treatments for cancer-associated thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost* 2017;1:14-22.

15. Carrier M, Le Gal G, Cho R, et al. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost* 2009;760-5.

16. Connell NT, Abel GA, Connors JM. Low-molecular weight heparin versus vitamin K antagonists for the treatment of cancer-associated thrombosis: a cost-effectiveness analysis. *Thromb Res* 2017;150:53-8.

17. Van Es J, Eerenberg ES, Kamphuisen PW, et al. How to prevent, treat, and overcome current clinical challenges of VTE. *J Thromb Haemost* 2011;9(Suppl 1):265-74.

18. Van Es N, Coppens M, Schulman S, et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014;124(12):1968-75.

19. Van der Hulle T, Kooiman J, Den Exter PL, et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014;12:320-8.

20. Van der Hulle T, Den Exter PL, Kooiman J, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with cancer-associated acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2014;12(7):1116-20.

21. Raskob GE, Van Es N, Verhamme P, et al.; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 12 Dec 2017 [Epub ahead of print].

22. Lee AY. Treatment of established thrombotic events in patients with cancer. *Thromb Res* 2012;129(Suppl 1):S146-53.

23. Levine MN, Gu C, Liebman HA, et al. A randomized phase II trial of apixaban for the prevention of thromboembolism in patients with metastatic cancer. *J Thromb Haemost* 2012;10:807-14.

24. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;373(6):511-20.

25. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, et al., ANNEXA-4 Investigators. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375(12):1131-41.

ONTVANGEN 11 SEPTEMBER 2017, GEACCEPTTEERD 19 OKTOBER 2017.