



Trombosis anticoagulation and Cancer

Invloed behandeling en nieuwe ontwikkelingen

Riëtte Ruijten – Driessen
Verpleegkundig specialist oncologie
Laurentius ziekenhuis Roermond



Inhoud



- Normale hemostase en trombose.
- Risicofactoren trombose
- VTE
- Anticoagulantia
- Take home message
- Literatuur



https://youtu.be/cy3a_00a2M

hemostatis



Hemostase - trombose

Stichting  Oncowijs



- Een balans tussen bloeding en stolling
 - Vasculaire fase
 - Trombocyten fase
 - Coagulatie fase
 - Fibrinolytisch inhibitor systeem



Vasculaire fase

- Beschadigde bloedvaten leidt tot vasculaire spasme in het spierweefsel van het bloedvat
- Zorgt voor vasoconstrictie om het bloeden te stelpen
- Duurt tot 30 minuten
- Beperkt tot het beschadigde deel



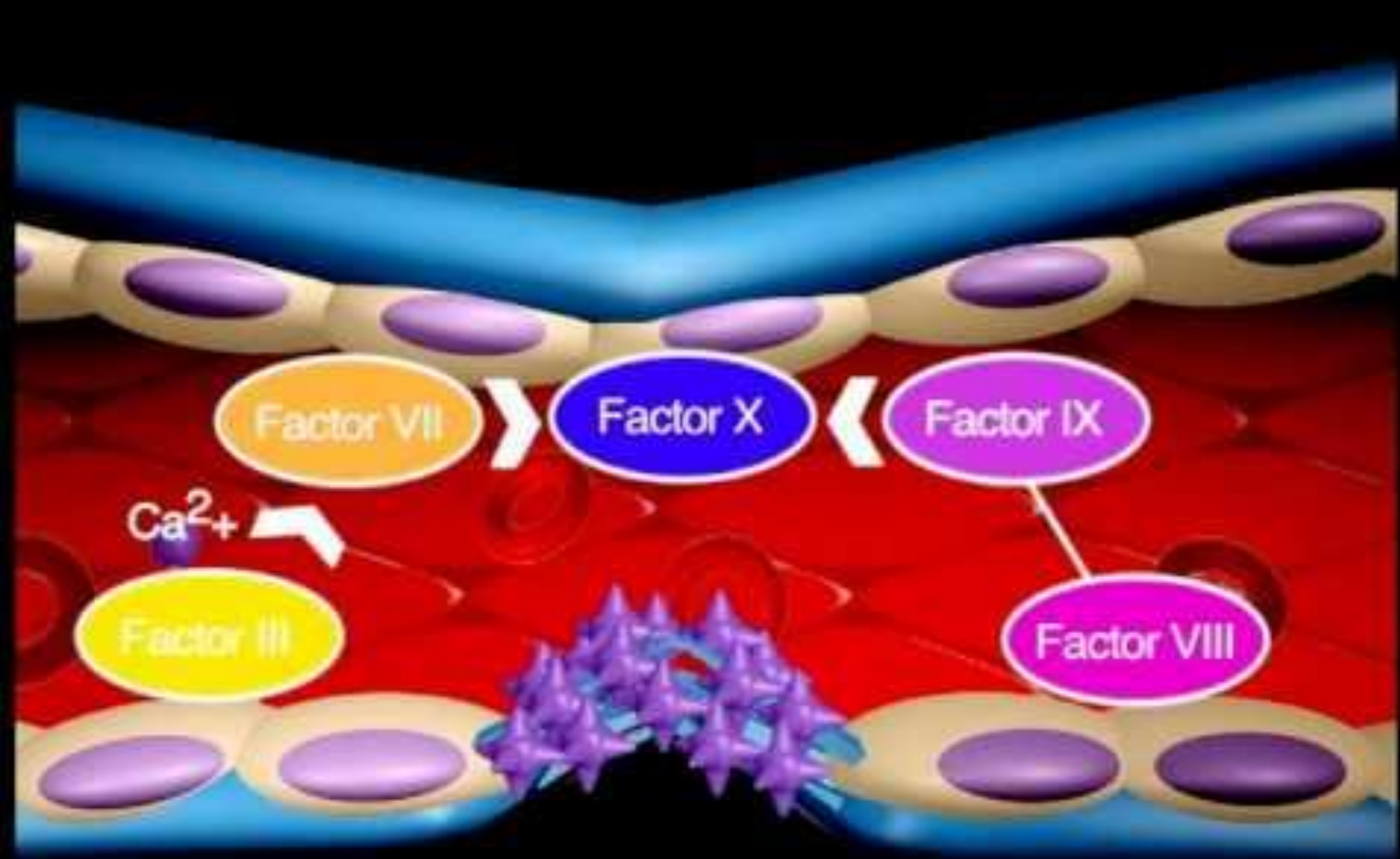
Trombocytenfase

- Het klonteren van de trombocyten heeft een aantal functies:
 - Het dicht de schade in het bloedvat
 - De opeengehoopte trombocyten produceren platelet tromboplastin (Factor III) welke het stollingsproces stimuleren
 - Samengeklonterde trombocyten vormen het oppervlak voor verdere stolling



Coagulatie fase

- Dit proces is afhankelijk van 11 stollingsfactoren (proteïnes) en calcium (factor IV) in het bloed. Deze factoren genereren de productie van de protrombine activator (factor X)
- Afhankelijk van de eerst trigger voor de stollingsreacties zijn er 2 pathways die leiden tot de formatie van de stolling: de intrinsieke en extrinsieke.



Extrinsic Mechanism

Intrinsic Mechanism



Pathways coagulatatie cascade



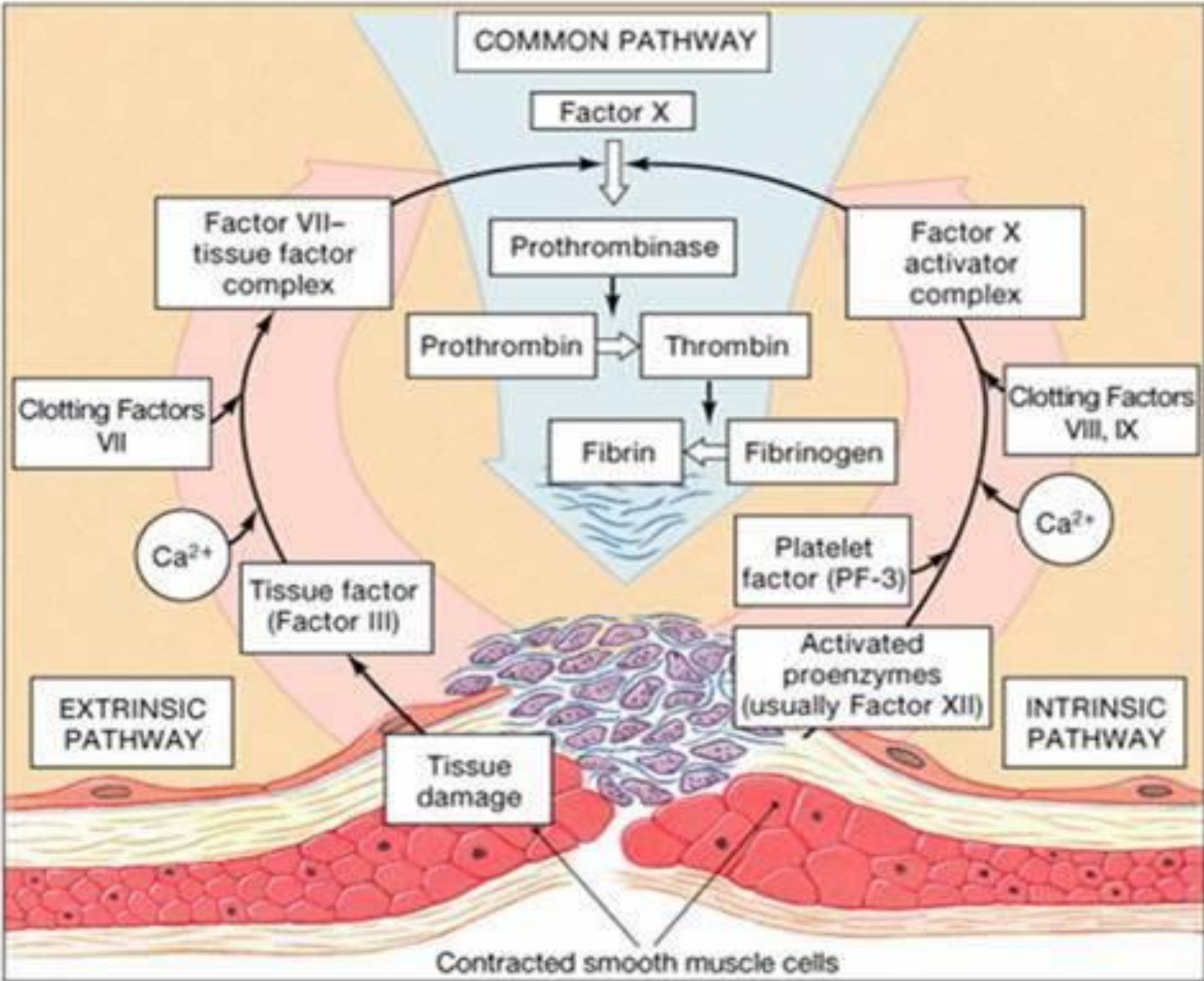
- Factor X (actief) bindt zich door reacties aan factor V, calcium ionen en fosfolipiden die van trombocyten vrijkomen.
- Factor V complex zorgt voor omzetting van protrombine in het enzym trombine.
- Trombine versnelt de vorming van fibrine draden tot fibrinogeen (factor I)



Fibrinolytisch inhibitor systeem



- Antistolling reactie
- Na 2 – 3 dagen begint het stolsel te krimpen.
- Trombocyten in het stolsel bevatten samentrekkende eiwitten. Deze proteïnen zorgen voor het samentrekken van de wondranden.



(a) The coagulation phase



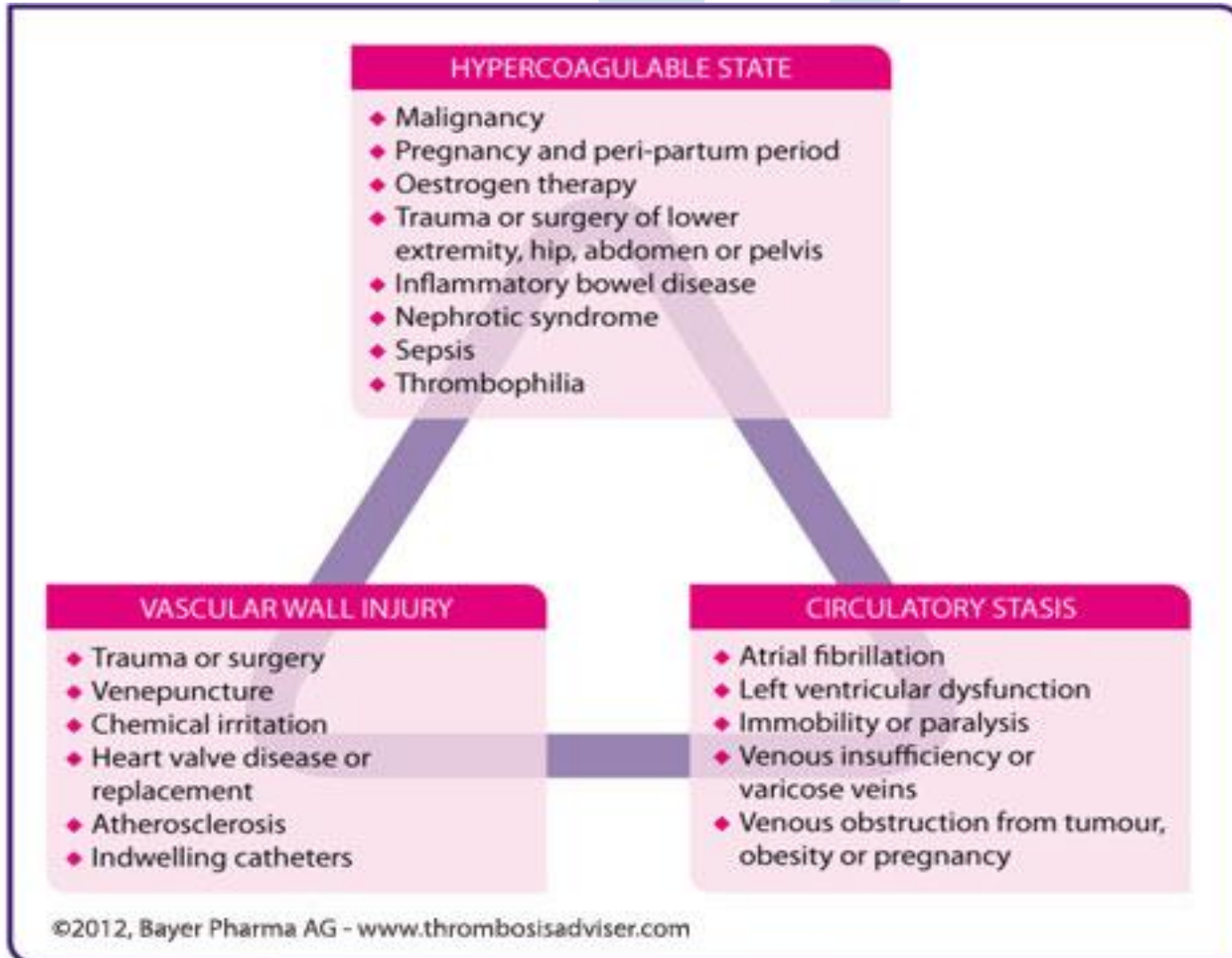


Risicofactoren Trombose



- **Intrinsiek**
 - Eerdere trombose
 - Antifosfolipiden antilichaam syndroom
 - Myeloproliferatieve afwijkingen
 - Heparine geïnduceerde trombocytopenie (HIT)
- **Extrinsiek**
 - Gevorderde leeftijd
 - Immobilisatie
 - Lange vlieg- of autoreis
 - Grote operatie
 - Oestrogenen
 - Overgewicht
 - Roken

Virchow's triad





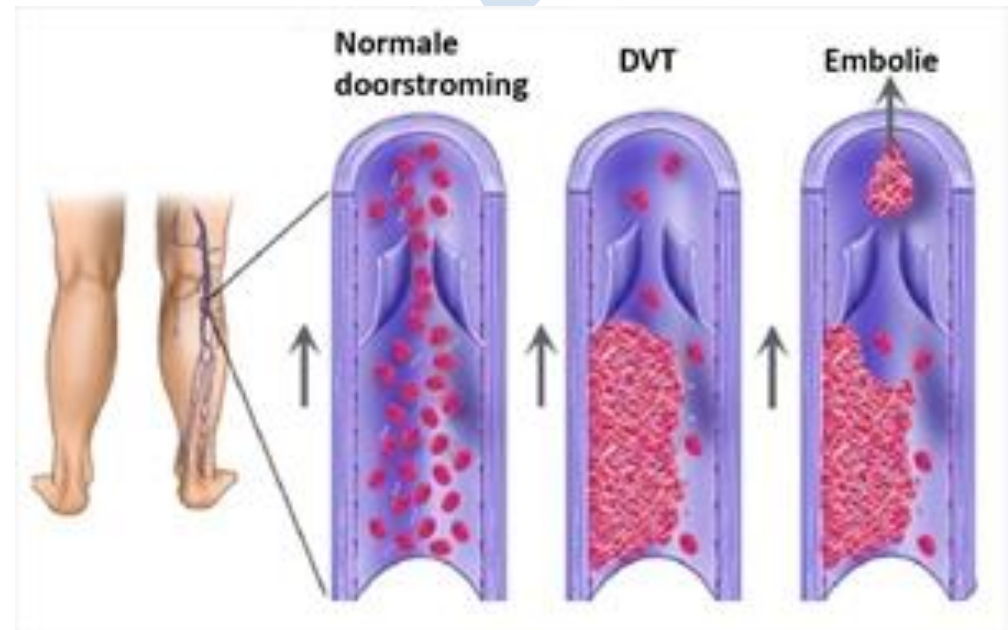
Venous Trombotic Events

Stichting 

VTE

Diepe veneuze trombose (DVT)

- Diagnose: echo duplex
- Symptomen:
 - Pijn, gevoeligheid in 1 been
 - Been voelt warm aan, erytheem, oedeem
 - Presentatie van gedilateerde vaten (collateralen) op het been of de borst
 - Subfebriele temperatuur





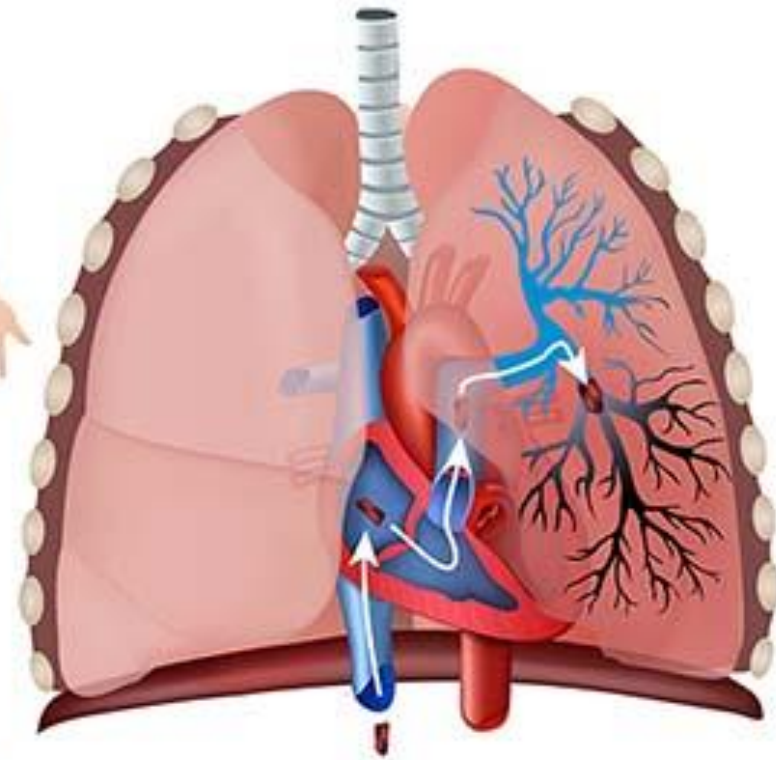
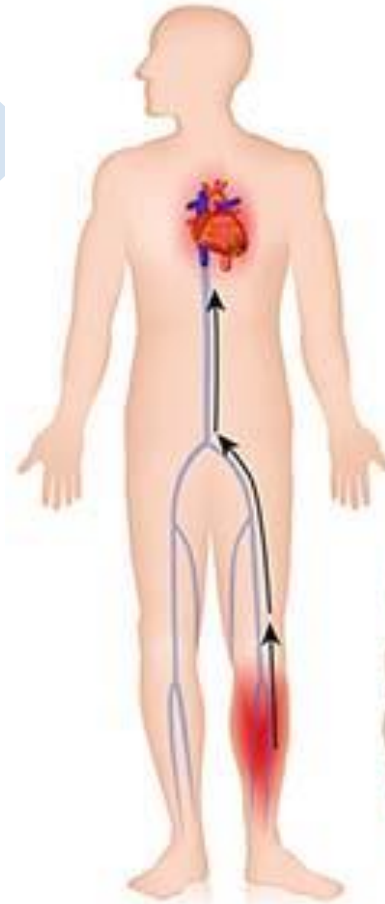
Venous Trombotic Event



VTE

Pulmonary Embolism (PE)

PULMONARY EMBOLISM



- Diagnose: CT thorax evt longperfusiescan
- Symptomen:
 - Dyspneu
 - Tachypneu
 - Pijn op de borst
 - Hemoptoë
 - Angst
 - Onmacht
 - Tachycardie
 - S3 of S4 harttonen



Anticoagulatie bij de patiënt met kanker



- Trombose is een veel voorkomende complicatie bij kanker.
 - Veneus of arterieel
 - Overlijdensrisico
 - 10% met VTE wordt binnen 1 jaar diagnose kanker gesteld
 - Per toeval ontdekt
 - Groter risico nieuwe VTE of bloeding
 - Meer ziekenhuisopnames -> hogere ziektekosten



Voorspellend model VTE

Stichting  Oncowijs



Patiënt karakteristieken	Risk score
Site of cancer	
Very high risk (maag, pancreas)	2
High risk (long, lymfoom, gynaecologie, blaas, testis, MM op lenalidomide / thalidomide)	1
Low risk (borst, colorectaal, hoofd en hals)	0
Trombocyten > 350 voor aanvang chemotherapie	1
Hb < 10 of gebruik van epo's	1
Leucocyten > 11 voor aanvang chemotherapie	1
BMI > 35	1



Uitkomst voorspellend model



- Hoog risico score: > 3 :
 - Overweging profylactisch LMWH
 - LMWH of ASA voor MM op lenalidomide / thalidomide
- Intermediate risk: 1 – 2:
 - Klinische patiënt behandelen met LMWH of heparine bij acute opname of grote operatie.
- Low Risk: 0:
 - Behandelen als patiënt zonder kanker



Wells beslisregel DVT



Tabel 1. Klinische beslisregel volgens Wells bij DVT

Score		
-	Maligniteit aanwezig	1
-	Immobilisatie been (parese, paralyse, gipsspalk)	1
-	Bedrust >3 dagen, grote operatie <4 weken	1
-	Zwelling gehele been	1
-	Verschil in kuitomvang ≥ 3 cm	1
-	Pitting oedeem van het symptomatische been	1
-	Uitgezette oppervlakkige venen	1
-	Pijn in beloop van diepe venen	1
-	Alternatieve diagnose	-2
	Hoog risico	≥ 3
	Intermediair risico	1-2
	Laag risico	≤ 0
	Waarschijnlijk	≥ 2
	Onwaarschijnlijk	< 2



Wells beslisregel PE

Stichting  Oncowijs



Tabel 1. Klinische beslisregel volgens Wells bij longembolie^(1,2)

- | | |
|--|------------|
| • Klinische tekenen van trombosebeen
(minimaal zwelling en pijn bij palpatie) | 3.0 punten |
| • Longembolie waarschijnlijker dan alternatieve diagnose | 3.0 punten |
| • Hartfrequentie groter dan 100 slagen/minuut | 1.5 punten |
| • Immobilisatie of operatie in vier voorafgaande weken | 1.5 punten |
| • DVT of longembolie in voorgeschiedenis | 1.5 punten |
| • Haemoptoë | 1,0 punt |
| • Maligniteit (tot zes maanden na laatste behandeling, of tijdens palliatie) | 1.0 punt |

Hoog risico	≥6
Intermediair risico	2-6
Laag risico	<2
Waarschijnlijk	≥4
Onwaarschijnlijk	<4



Behandelingsmogelijkheden

Stichting  Oncowijs

VTE

- Mogelijkheid van vasculaire interventie (operatief)
- Pharmacologisch management
 - Parenterale anticoagulatie
 - Orale anticoagulatie



Parenterale anticoagulatie



- Heparine
- Enoxaparin
- Fondaparinux
- Dalteparin
- Tinzaparine



Orale anticoagulantia



- Warfarin
- Rivaroxaban
- Apixaban
- Edoxaban
- Dabigatran
- Acenoucoumarol
- Fenprocoumon



Aanbeveling



- Anticoagulatie LMWH moet voor minimaal 6 maanden worden afgesproken
- Patiënten met kanker die ondanks andere anticoagulantia een VTE ontwikkelen overzetten naar LMWH



Table 2. Guidelines for Managing VTE in Cancer Patients

Recommendation	NCCN (2014)	ASCO (2015)	ACCP (2015)
Initial therapy	LMWH preferred	LMWH recommended	LMWH recommended
Chronic therapy	LMWH preferred over warfarin for 1st 6 mo	LMWH preferred for ≥ 6 mo	LMWH preferred Extended therapy >3 mo recommended. In patients not treated with LMWH, VKA suggested over rivaroxaban or dabigatran
Chronic outpatient treatment	Novel oral anticoagulants not currently recommended for VTE thromboprophylaxis or treatment owing to insufficient clinical data in cancer patients	Novel oral anticoagulants not currently recommended for patients with cancer and VTE owing to limited data in cancer patients	LMWH and VKA recommended over rivaroxaban or dabigatran

ACCP: American College of Chest Physicians; ASCO: American Society of Clinical Oncology; LMWH: low-molecular-weight heparin; NCCN: National Cancer Comprehensive Network; VKA: vitamin K antagonist; VTE: venous thromboembolism. Source: References 15, 19, 20.



Nederlandse richtlijn (concept !)



- Het is waarschijnlijk dat recidief VTE, inclusief VTE gerelateerd overlijden, bij patiënten die worden behandeld voor VTE even vaak voorkomt tijdens het gebruik van NOAC en VKA.
- Behandel diepe veneuze trombose van het been of longembolie initieel bij voorkeur met een NOAC met of zonder voorafgaande behandeling met LMWH.
- Behandel patiënten met een diep veneuze trombose of longembolie met een onderliggende maligniteit met LMWH.



Patiënten met chemotherapie



- Praktische overwegingen:
 - Allergieën en complicaties (HIT)
 - Co-morbiditeit
 - Trombocytopenie:
 - ITP, behandeling met groeifactoren
 - Chemo geïnduceerd
 - Orgaanfalen (nieren, lever)
 - Financiële overwegingen



Management voor chirurgische patiënt



- Continueer farmacologische tromboseprofylaxe na grote orthopedische en traumatologische ingrepen voor een duur van tot 28-35 dagen na de operatie.
- Het plaatsen van een vena cava filter wordt niet geadviseerd als primaire profylaxe bij traumapatiënten.



Wat te doen met acetylsalicylzuur? (1)



- 80 mg meest voorgeschreven, hogere dosering, geeft meer toxiciteit zonder bewezen effectiviteit
- 23% risico reductie op cardiale events als primaire behandeling voor pijn op de borst
- 25% risico reductie op cardiale events als secundaire behandeling
- 23% reductie in alle cardiale aandoeningen



Wat te doen met acetylsalicylzuur? (2)



- 24% reductie in niet fataal myocardinfarct
- Geen effect op stroke of overall mortaliteit
- 40% reductie op recidief VTE na stoppen orale of parenterale anticoagulantia
- Alleen een rol voor patiënten met multiple myeloom met imid behandeling.



Take home message

Stichting Oncowijs



- Richtlijnen geven richting MAAR
 - Individuele inschatting van trombose en bloedingsrisico van groot belang
 - Voorkomen is beter dan genezen
- Identificatie patiënten met hoog risico
- LMWH blijft vooralsnog middel van voorkeur



Vragen ?

Bedankt voor jullie aandacht!



Rosanne M. Casal, MSN, APN-BC, AOCNP



- Jeffrey A, Zonder, Bart Barlogie, Brian GM Durie, Jason McCov, John Crowley, Mohamad A Hussein, (2006) *Thrombotic complications in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone: benefit of aspirin prophylaxis*. *Blood* 108 (1)
- Hudnall DS (2012). : *A pathophysiologic approach*. Philadelphia. PA: Elsevier
- Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW (2008) Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 111(10):4902–4907.
- Khorana AA, Carrier M, Garcia DA, Lee AYY (2016) Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 41, 81-91.
- Lichtman MA, Kaushansky K, Kipps TJ, Prchal JT, Levi MM (2011) *Williams manual of hematology* (8th ed). New York, NY: McGraw Hill
- Nederlandse Internisten vereniging. (2015) *Concept antitrombotisch beleid*,
- NHG-Standaard Diepe veneuze trombose en longembolie 2016.
- Schmaier AH & Lazarus HM (Eds.) (2012). *Concise guide to hematology*. West Sussex, UK: Wiley-Blackwell.
- Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et. al. *Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management*. *Lancet*. 1997 Dec 20-27;350(9094):1795-8.