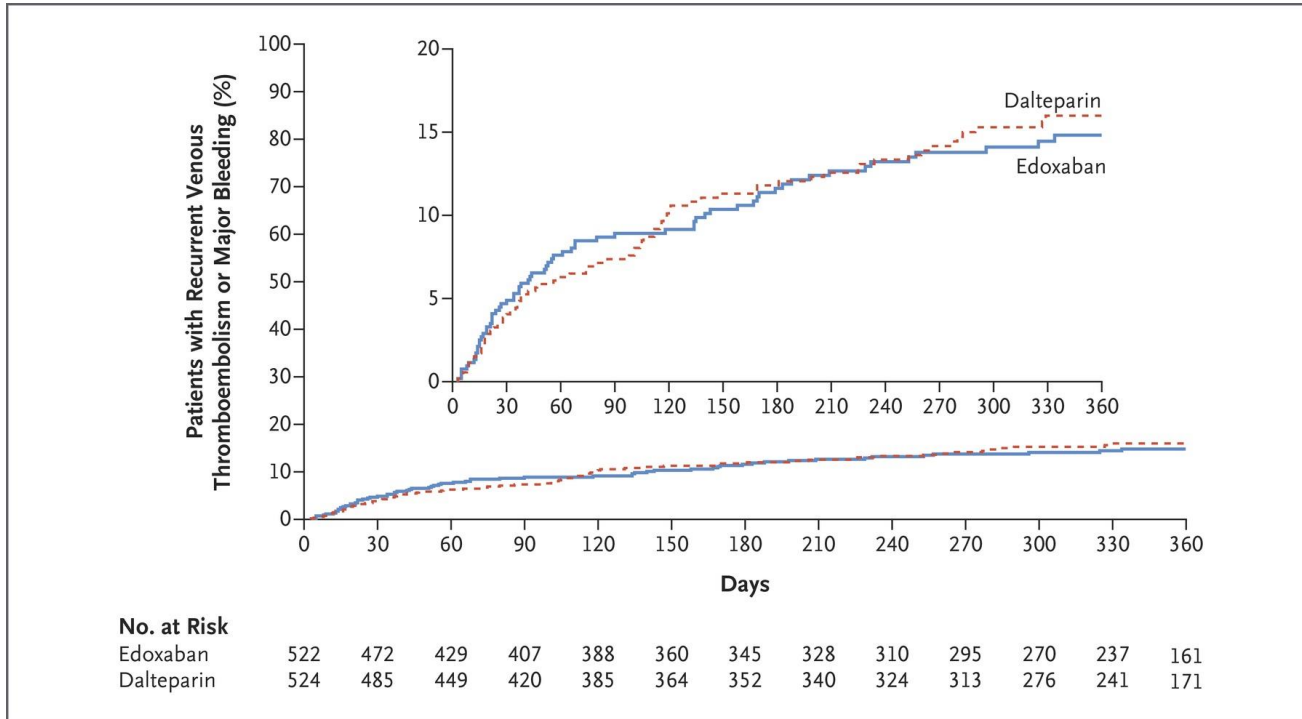


# Komplexe Situationen in der Therapie Tumor-assoziiierter Thrombosen

Ansgar Weltermann

Leiter Tumorzentrum Oberösterreich

# Hokusai VTE Cancer Trial – kombinierter Endpunkt



# Update ASCO Guideline 2023

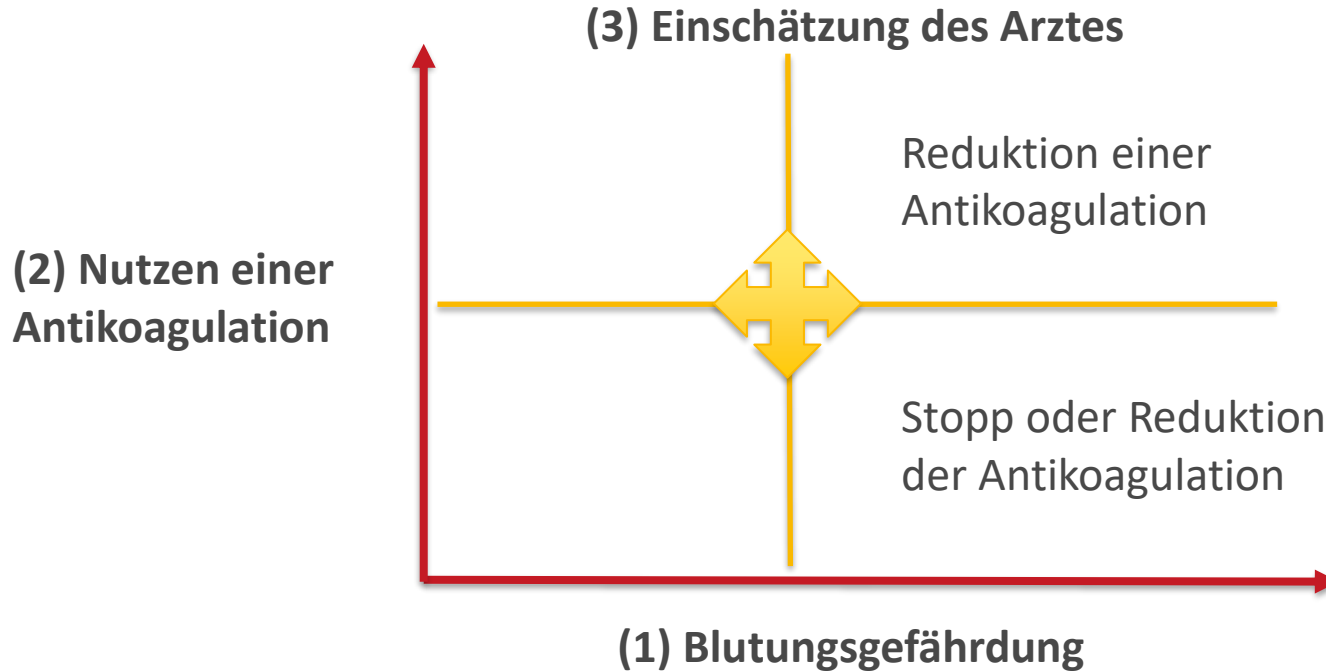
## Was ist die beste Methode zur Behandlung von Krebspatienten mit nachgewiesener VTE, um ein Wiederauftreten zu verhindern?

- Initiale Antikoagulation: LMWH, UFH, Fondaparinux, Rivaroxaban oder Apixaban
- Langfristig: LMWH, Edoxaban, Rivaroxaban oder Apixaban für mindestens 6 Monate
- Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren versus LMWH: Niedrigere Rezidivrate, jedoch mehr klinisch relevante nicht-schwerwiegende Blutungen. Daher bei Tumoren des Magen-Darm-Trakts und des Urogenitaltrakts sowie bei anderen Situationen mit hohem Risiko für Schleimhautblutungen Vorsicht mit direkten Faktor-Xa-Inhibitoren.
- Vor der Anwendung eines direkten Faktor-Xa-Inhibitors sollten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln geprüft werden.

# Komplexe Situationen im klinischen Alltag

- Polypharmazie, Wechselwirkungen
- Ernährung, Untergewicht und Dosierung
- Antikoagulation bei Lebertoxizität oder Niereninsuffizienz
- Antikoagulation bei Thrombopenie, Cava-Schirm
- Therapiebeendigung bei Krebspatienten mit begrenzter Lebenserwartung
- Wann NOACs und wann LMWH?
- Dosisreduktion nach 6 Monaten?
- Behandlung von Patienten mit Hirntumoren/-metastasen
- Versagen der Standardbehandlung
- Splanchnische Venenthrombosen, Budd Chiari-Syndrom
- ...

# Antikoagulation beim blutungsgefährdeten Patienten



# Einschätzung der Blutungsgefährdung

- **Patienten-bezogene Faktoren** (Alter, Frailty, Sturzneigung, Risiko-Sportarten, Compliance, Alkoholabusus,...)
- **Antikoagulans** (VKA versus DOAC, Dosisabhängigkeit)
- **Medikamente** (TFH, NSAR, CYP3A4-Inhibitor,...)
- **Komorbiditäten** (unbehandelte Hypertonie akute/chron. Gastritis/Ulkus, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, Thrombopenie, Anämie,...)
- **Nahrung** (Grapefrucht,...)
- **Komplementärmedizin** (Johanniskraut,...)

# Blutungsrisiko einer Antikoagulation

Risk Factors <sup>b</sup>	
→	Age >65 y <sup>184-193</sup>
	Age >75 y <sup>184-188,190,192,194-202</sup>
	Previous bleeding <sup>185,191-193,198,201-204</sup>
→	Cancer <sup>187,191,195,198,205</sup>
→	Metastatic cancer <sup>181,204</sup>
	Renal failure <sup>185,191-193,196,199,201,206</sup>
	Liver failure <sup>186,189,195,196</sup>
→	Thrombocytopenia <sup>195,204</sup>
	Previous stroke <sup>185,192,195,207</sup>
	Diabetes <sup>185,186,196,200,202</sup>
→	Anaemia <sup>185,189,195,198,202</sup>
	Antiplatelet therapy <sup>186,195,196,202,208</sup>
	Poor anticoagulant control <sup>189,196,203</sup>
→	Comorbidity and reduced functional capacity <sup>191,196,204</sup>
	Recent surgery <sup>189,209,c</sup>
	Frequent falls <sup>195</sup>
	Alcohol abuse <sup>191,192,195,202</sup>
	Nonsteroidal anti-inflammatory drug <sup>210</sup>

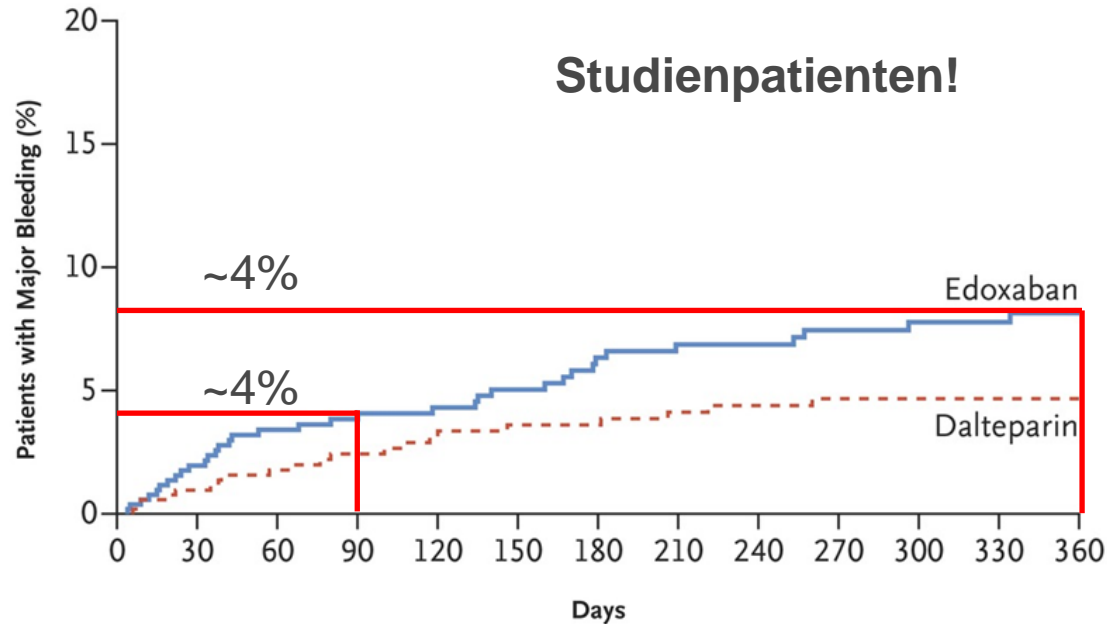
Categorization of Risk of Bleeding<sup>d</sup>

	Estimated Absolute Risk of Major Bleeding		
	Low Risk <sup>e</sup> (0 Risk Factors)	Moderate Risk <sup>e</sup> (1 Risk Factor)	High Risk <sup>e</sup> (≥2 Risk Factors)
Anticoagulation 0-3 mo <sup>f</sup>			
Baseline risk (%)	0.6	1.2	4.8
Increased risk (%)	1.0	2.0	8.0
Total risk (%)	1.6 <sup>g</sup>	3.2	12.8 <sup>h</sup>
Anticoagulation after first 3 mo <sup>f</sup>			
Baseline risk (%/y)	0.3 <sup>i</sup>	0.6	≥2.5
Increased risk (%/y)	0.5	1.0	≥4.0
Total risk (%/y)	0.8 <sup>j</sup>	1.6 <sup>j</sup>	≥6.5

**Baseline Risk:**  
Patient ohne AC  
Annahme 2,6-fach  
höheres  
Blutungsrisiko  
durch AC

Daten beziehen  
sich auf Patienten  
mit LMWH gefolgt  
von VKA (INR 2-3)

# Hokusai VTE Cancer Trial – Major Bleeds



## Major Bleeds (ISTH)

- Fatal bleeding
- Symptomatic bleeding in a critical area or organ
- Bleeding causing a fall in hemoglobin level of  $\geq 2$  g/dL or leading to transfusion of  $\geq 2$  units of red cells

## No. at Risk

Edoxaban	522	484	447	426	404	375	358	343	323	308	282	248	168
Dalteparin	524	497	466	436	409	390	378	356	346	335	298	262	183



# Komplexe Situationen im klinischen Alltag

- **Polypharmazie, Wechselwirkungen**
- Ernährung, Untergewicht und Dosierung
- Antikoagulation bei Lebertoxizität oder Niereninsuffizienz
- Antikoagulation bei Thrombopenie, Cava-Schirm
- Therapiebeendigung bei Krebspatienten mit begrenzter Lebenserwartung
- Wann NOACs und wann LMWH? Was sagen die Daten?
- Dosisreduktion nach 6 Monaten?

# Polypharmazie bei Krebspatienten



Tumor-assoziierte  
Thrombose

+



= Kein Problem?

90% der Patienten entsprechen NICHT den Studienpatienten

Alter mit körperlichem / geistigem Abbau

multimorbid

Adipositas

Diabetes mellitus

Arterielle Hypertonie

KHK

Niereninsuffizienz

# Polypharmazie bei Krebspatienten mit solider Tumorerkrankung

Med.Typ 1-5	Min.	25%- Perz.	Median	MW	75%- Perz.	Max.	Std.-Abw.	n (gültig)	Range
t1: Anzahl Med.Typ 1-5	0,00	1,00	3,00	4,14	6,00	13,00	3,66	58	13,00
t2: Anzahl Med.Typ 1-5	5,00	9,00	11,00	11,21	14,00	19,00	3,28	58	14,00
tvL: Anzahl Med.Typ 1-5	1,00	8,00	11,00	11,24	14,00	20,00	4,10	58	19,00
tL: Anzahl Med.Typ 1-5	1,00	7,00	10,00	10,31	13,00	20,00	4,44	58	19,00

t1 = Erstdiagnose

t2 = Monat 0 = Therapiestart

tvL = vorletzte verfügbare Kontrolle

tL = letzte verfügbare Kontrolle

Med.Typ 1 = Dauermedikation

Med.Typ 2 = Bedarfsmedikation

Med.Typ 3 = Tumortherapie

Med.Typ 4 = Temporäre Therapie

Med.Typ 5 = Tumortherapie und Bedarfsmedikation

Med.Typ 1-5 = alle Med.Typen

# Pharmacokinetics & drug-drug interactions

	Via	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
<b>Platinum-based agents</b>					
Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin	No relevant interaction anticipated				
<b>Intercalating agents</b>					
Bleomycin, Dactinomycin	No relevant interaction anticipated				
Mitomycin C	P-gp competition; no relevant interaction anticipated				
<b>Tyrosine kinase inhibitors</b>					
Imatinib, Crizotinib	Strong P-gp inhibition, moderate CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition				
Nilotinib, Lapatinib	Moderate-to-strong P-gp inhibition, mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition				
Vemurafenib	Moderate CYP3A4 induction; CYP3A4/P-gp competition				
Dasatinib	Mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition				
Vandetanib, Sunitinib	Strong P-gp inhibition; CYP3A4 competition				
Erlotinib, Gefitinib	CYP3A4 competition; no relevant interaction anticipated				

**White:** No relevant drug–drug interaction anticipated.

**Yellow:** Caution required, especially in case of polypharmacy or bleeding risk factors

**Red:** Contraindicated/not advisable due to increased plasma levels.

...

# Pharmacokinetics & drug-drug interactions

**Table 8** Anticipated effects of common herbal medicines on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants plasma levels

	Via <sup>545, 546; 547</sup>	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
P-gp substrate		Yes	Yes	Yes	Yes
CYP3A4 substrate		No	Yes (≈25%)	No (<4%)	Yes (≈18%)
Drug					
Curcumin	P-gp inhibition				
Echinacea purpurea	Mild CYP3A4 inhibition				
Garlic	Mild CYP3A4 inhibition; anticoagulation / antiplatelet effect				
Ginger	Anticoagulation / antiplatelet effect				
Ginkgo biloba	P-gp inhibition; anticoagulation / antiplatelet effect				
Ginseng	Anticoagulation / antiplatelet effect				
Green Tea	P-gp inhibition; anticoagulation / antiplatelet effect				
Horse chestnut	Anticoagulation / antiplatelet effect				
St. John's wort	P-gp/ BCRP and CYP3A4 induction	Should be avoided (per SmPc)	"With caution" (per SmPc)	"With caution" (per SmPc)	Should be avoided (per SmPc)

*Polypharmacy is a well-established risk factor for adverse events resulting from drug-drug interactions.*

*In ROCKET-AF and ARISTOTLE, patients concomitantly taking several ( $\geq 5$  or  $\geq 9$ ) medications experienced similar outcomes and consistent treatment effects of either NOAC relative to warfarin.*

# TOP-PIC: a new tool to optimize pharmacotherapy and reduce polypharmacy in patients with incurable cancer

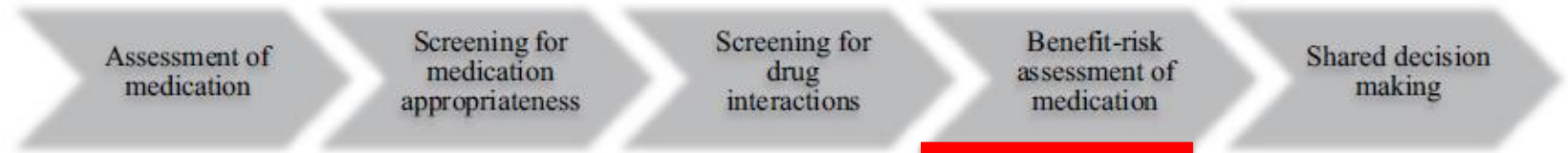


Fig. 1 TOP-PIC: schematic description of the five-step process

# TOP-PIC: a new tool to optimize pharmacotherapy and reduce polypharmacy in patients with incurable cancer



Ordens  
klinikum  
Linz

Barmherzige  
Schwestern  
Elisabethinen

Specialty	Disease	Recommendation for cancer patients with limited life expectancy	Additional information/comment	ICD	Literature
Cardiology	Sinus bradycardia/Sick Sinus Syndrome (SSS)	Balance electrolytes, exclude hypothyroidism Asymptomatic including asymptomatic SSS: no therapy recommended Symptomatic SSS: discontinue bradycardia-inducing drugs if justifiable, otherwise pacemaker implantation In case of persistence of symptomatic SSS: pacemaker implantation if life expectancy > 1 year		R00.1, I49.5	UpToDate (25.12.2020) - Sinus bradycardia - Sinus node dysfunction: Treatment  PMID: 30412709 PMID: 9236443 PMID: 23801827
Cardiology	Sinus tachycardia, atrial tachycardia, AVNRT without pre-excitation syndrome, palpitations	Beta blocker/calcium channel blocker for symptoms Ablation treatment for persistence or ineffectiveness of medication		I47.1, I47.2, R00.0, R00.2	UpToDate (20.12.2020) - Sinus tachycardia: Evaluation and management - Overview of the acute management of tachyarrhythmias - Evaluation of palpitations in adults  PMID: 26399663 PMID: 27856540 PMID: 21697315 PMID: 31837143
Cardiology	Symptomatic hypotension	Discontinue medications that promote hypotension. Correct anemia (see Anemia), exclude adrenocortical insufficiency, ensure adequate fluid intake Fludrocortisone (Astonin H) for orthostatic hypotension; if symptom control is inadequate, an alpha-1 agonist (e.g. midodrine) can be added; if there is no improvement, discontinue therapy. Caffeine, pyridostigmine (mestinone) may be used as adjunct therapy.	Little evidence of a significant effect of etilefrin hydrochloride.	I95.9	UpToDate (20.12.2020) - Mechanisms, causes, and evaluation of orthostatic hypotension - Treatment of orthostatic and postprandial hypotension  PMID: 25150287 PMID: 23472781 PMID: 23458585 PMID: 22591985 PMID: 27372462 PMID: 29562304
Cardiology	Venous thromboembolism	If long-term anticoagulation due to VTE was already indicated before the cancer diagnosis (spontaneous proximal venous thrombosis or spontaneous pulmonary embolism), therapeutic anticoagulation should be continued unless there is a contraindication. Patients being anticoagulated with a vitamin K antagonist should be switched to a DOAC in case that time in therapeutic range is below 75% (INR). In case of secondary venous thromboembolism (surgery, trauma...) more than 3 months ago, anticoagulation should be discontinued.  In the case of thrombosis within 3 months before or after cancer diagnosis, a causal association with the tumor disease must be assumed (cancer-associated thrombosis): Anticoagulation should be performed as long as there is no contraindication (preferably low molecular weight heparin, edoxaban or rivaroxaban).  Primary prophylaxis: Cancer and drug treatment of tumors increase the risk of venous thromboembolism. If the risk of thrombosis is high (Khorana Score >3), primary thrombosis prophylaxis can be considered.	Warfarin vs. placebo: The risk of recurrent thrombosis/embolism after a first spontaneous venous thromboembolism (proximal venous thrombosis and/or pulmonary embolism) 2 years after discontinuation of anticoagulation is 15% compared to 1.3% with continued anticoagulation (NNT 8).	I80.9, I87.00	UpToDate (20.12.2020) - Venous thromboembolism: Anticoagulation after initial management - Overview of the treatment of lower extremity deep vein thrombosis (DVT) - Rationale and indications for indefinite anticoagulation in patients with venous thromboembolism - Anticoagulation therapy for venous thromboembolism (lower extremity venous thrombosis and pulmonary embolism) in adult patients with malignancy  PMID: 31492632 PMID: 31381464 PMID: 10089183 PMID: 12853587 PMID: 29920657 PMID: 31697840 PMID: 29231094 PMID: 29746227

TOP-PIC-Liste:  
74 häufigste Comorbiditäten

Empfehlungen zum Nutzen (u.a. NNT)  
für Patienten mit einer  
metastasierten Krebserkrankung mit  
Lebenserwartung >3 Monate und < 3  
Jahre

# TOP-PIC: a new tool to optimize pharmacotherapy and reduce polypharmacy in patients with incurable cancer

## Certainty of treatment decisions in the pilot test

Decision confidence	Maintained medications	Changed medications	Significance level
High decision confidence after the use of TOP-PIC, <i>n</i> (%)	447 (98.0)	269 (90.9)	$P < 0.001$
Increase in decision certainty by type of decision, <i>n</i> (%)	71 (12.6)	33 (23.9)	$P = 0.013$



# Komplexe Situationen im klinischen Alltag

- Polypharmazie, Wechselwirkungen
- **Ernährung, Untergewicht und Dosierung**
- Antikoagulation bei Lebertoxizität oder Niereninsuffizienz
- Antikoagulation bei Thrombopenie, Cava-Schirm
- Therapiebeendigung bei Krebspatienten mit begrenzter Lebenserwartung
- Wann NOACs und wann LMWH? Was sagen die Daten?
- Dosisreduktion nach 6 Monaten?

# Fall

Welches der folgenden Antikoagulationen muss **mit** einer Mahlzeit eingenommen werden?

- (1) Apixaban
- (2) Edoxaban
- (3) Rivaroxaban

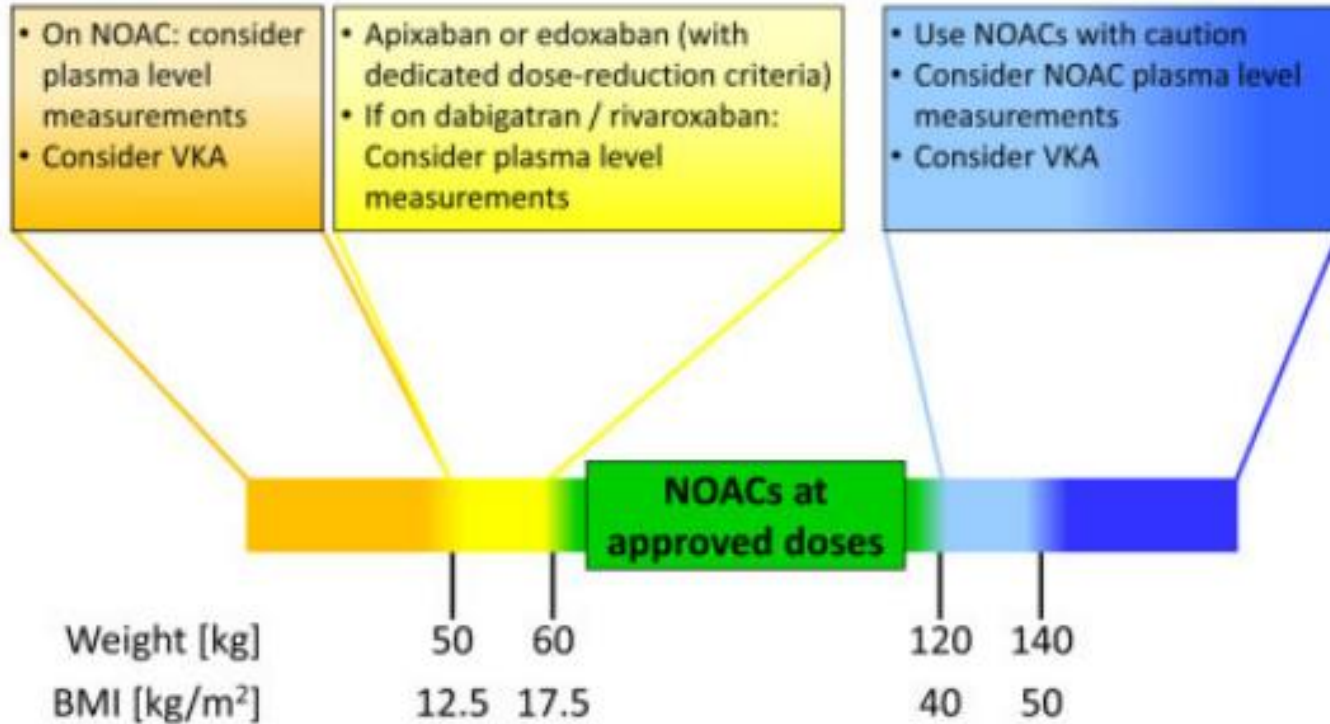
# Fall

Welches der folgenden Antikoagulationen muss **mit** einer Mahlzeit eingenommen werden?

- (1) Apixaban
- (2) Edoxaban
- (3) Rivaroxaban

Für die 20 mg-Tablette wurde im Nüchternzustand eine orale Bioverfügbarkeit von 66% aufgrund der eingeschränkten Resorption beobachtet. ... Rivaroxaban 15 mg und 20 mg müssen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

# Spiegelmessungen



# Anti-FXa-Spiegelmessung von Edoxaban

Edoxaban-Dosis	CrCL (ml/min)	Anti-FXa-Aktivität von Edoxaban nach der Behandlung (IE/ml) <sup>1</sup>	Anti-FXa-Aktivität von Edoxaban vor der Behandlung (IE/ml) <sup>2</sup>
Median [Bereich 2,5–97,5 %]			
Behandlung von TVT, Behandlung von LE und Prävention von rezidivierenden TVT und LE (VTE)			
30 mg 1 × tgl.	≥30 bis ≤50	2,21 [0,14–4,47]	0,22 [0,00–1,09]
60 mg 1 × tgl.*	>50 bis ≤70	3,42 [0,19–6,13]	0,34 [0,00–3,10]
	>70 bis ≤90	2,97 [0,24–5,82]	0,24 [0,00–1,77]
	>90 bis ≤110	2,82 [0,14–5,31]	0,20 [0,00–2,52]
	>110 bis ≤130	2,64 [0,13–5,57]	0,17 [0,00–1,86]
	>130	2,39 [0,10–4,92]	0,13 [0,00–2,43]

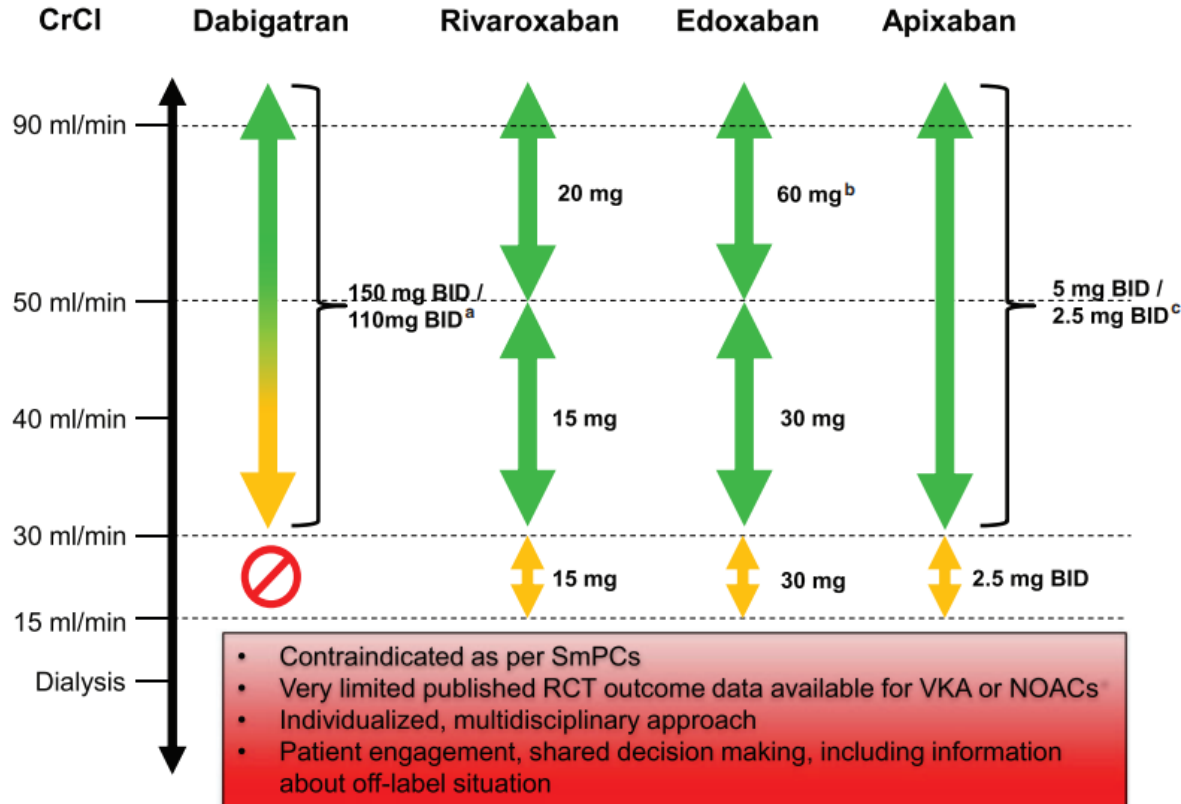
37-facher Unterschied in der peak-Anti-Faktor Xa Aktivität

Hohe interindividuelle Unterschiede in der Anti-FXa-Aktivität (gilt für alle DOACs)!  
Niemand weiß, was die Spiegel für den einzelnen Patienten klinisch bedeuten!  
KEINE ROUTINEMESSUNG, jedoch im Fall von Blutungsneigung sinnvoll.

# Komplexe Situationen im klinischen Alltag

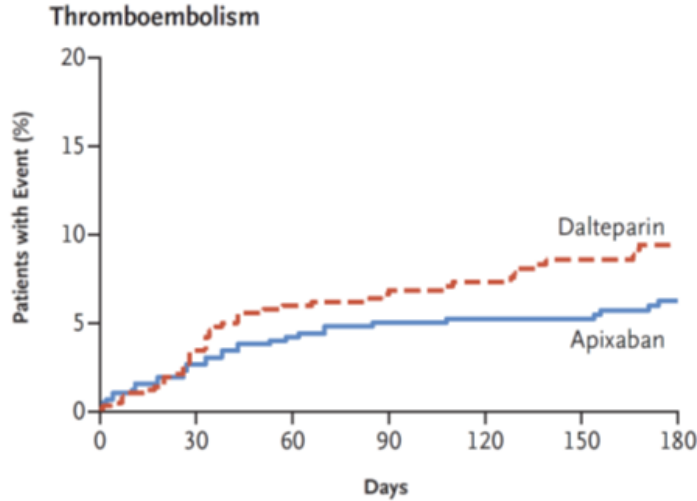
- Polypharmazie, Wechselwirkungen
- Ernährung, Untergewicht und Dosierung
- **Antikoagulation bei Lebertoxizität oder Niereninsuffizienz**
- Antikoagulation bei Thrombopenie, Cava-Schirm
- Therapiebeendigung bei Krebspatienten mit begrenzter Lebenserwartung
- Wann NOACs und wann LMWH? Was sagen die Daten?
- Dosisreduktion nach 6 Monaten?

# DOACS bei Patienten mit Niereninsuffizienz



# Caravaggio trial - Renal function

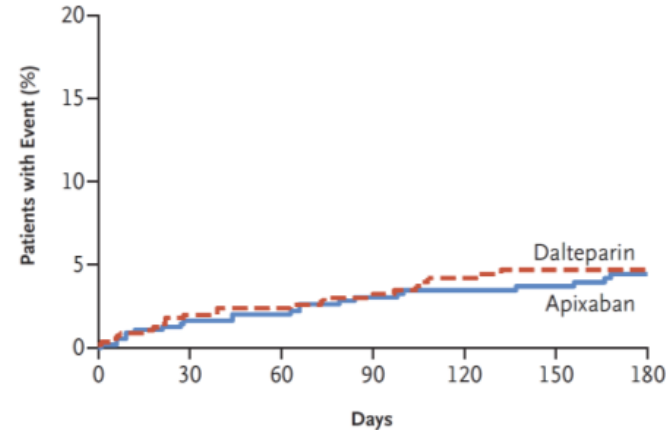
**A** Recurrent Venous Thromboembolism



**No. at Risk**

Dalteparin	579	507	462	417	383	352	217
Apixaban	575	522	481	453	424	399	241

**B** Major Bleeding



**No. at Risk**

Dalteparin	579	510	473	430	387	355	222
Apixaban	575	527	490	458	427	402	238



# Caravaggio trial - Renal function

**Table 2.** Baseline renal function in patients randomized to apixaban or dalteparin.

	<b>All patients N=1142 (%)</b>	<b>Apixaban N=573 (50.2%)</b>	<b>Dalteparin N=569 (49.8%)</b>
Baseline eGFR			
Cockcroft-Gault, mean $\pm$ SD	85.2 $\pm$ 33.9	84.8 $\pm$ 34.4	85.6 $\pm$ 33.5
CKD-EPI, mean $\pm$ SD	78.3 $\pm$ 20.8	78.5 $\pm$ 20.7	78.1 $\pm$ 20.8
MDRD, mean $\pm$ SD	87.0 $\pm$ 33.9	86.7 $\pm$ 32.3	86.4 $\pm$ 30.6
CKD stage according to Cockcroft-Gault formula, n (%)			
I (eGFR $\geq$ 90 mL/min)	423 (37.0)	201 (35.1)	222 (39.0)
II (eGFR <90 mL/min and $\geq$ 60 mL/min)	444 (38.9)	235 (41.0)	209 (36.7)
IIIa (eGFR <60 mL/min and $\geq$ 45 mL/min)	181 (15.8)	97 (16.9)	84 (14.8)
IIIb (eGFR <45 mL/min and $\geq$ 30 mL/min)	94 (8.2)	40 (7.0)	54 (9.5)

# Caravaggio trial - Renal function

	Recurrent VTE			HR (95% CI)	P for interaction
	Overall	Apixaban	Dalteparin		
eGFR <60*	14/275	3/137	11/138	0.27	0.1085
n/N, %	5.1	2.2	8.0	0.08-0.96	
eGFR ≥60*	64/867	29/436	35/431	0.82	
n/N, %	7.4	6.7	8.1	0.50-1.33	
HR	0.67	0.31	0.97		
95% CI	0.38-1.20	0.09-1.03	0.50-1.91		

	Major bleeding			HR (95% CI)	P for interaction
	Overall	Apixaban	Dalteparin		
eGFR <60*	11/275	5/137	6/138	0.84	0.8819
n/N, %	4.0	3.6	4.3	0.26-2.71	
eGFR ≥60*	33/867	16/436	17/431	0.92	
n/N, %	3.8	3.7	3.9	0.47-1.83	
HR	1.06	1.02	1.11		
95% CI	0.53-2.11	0.37-2.79	0.43-2.83		

# Caravaggio trial - Renal function

## Conclusio

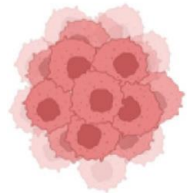
- Renal insufficiency (RI) was found **not** to be a risk factor for major bleeding or recurrent VTE in this population.
- No association was found between either moderate RI (eGFR <60 (50 mL/min) and major bleeding in patients randomized to apixaban or dalteparin.
- Apixaban appeared to reduce recurrent VTE in patients with moderate RI in comparison to dalteparin, with no effect on the incidence of major bleeding



# Komplexe Situationen im klinischen Alltag

- Polypharmazie, Wechselwirkungen
- Ernährung, Untergewicht und Dosierung
- Antikoagulation bei Lebertoxizität oder Niereninsuffizienz
- **Antikoagulation bei Thrombopenie, Cava-Schirm**
- Therapiebeendigung bei Krebspatienten mit begrenzter Lebenserwartung
- Wann NOACs und wann LMWH? Was sagen die Daten?
- Dosisreduktion nach 6 Monaten?

# Prevalence of thrombocytopenia in patients with acute cancer-associated thrombosis



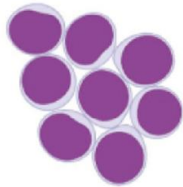
Solid  
Malignancies  
n = 2,902

Platelet Count  
<100K/ $\mu$ L

22%

Platelet Count  
<50K/ $\mu$ L

7%

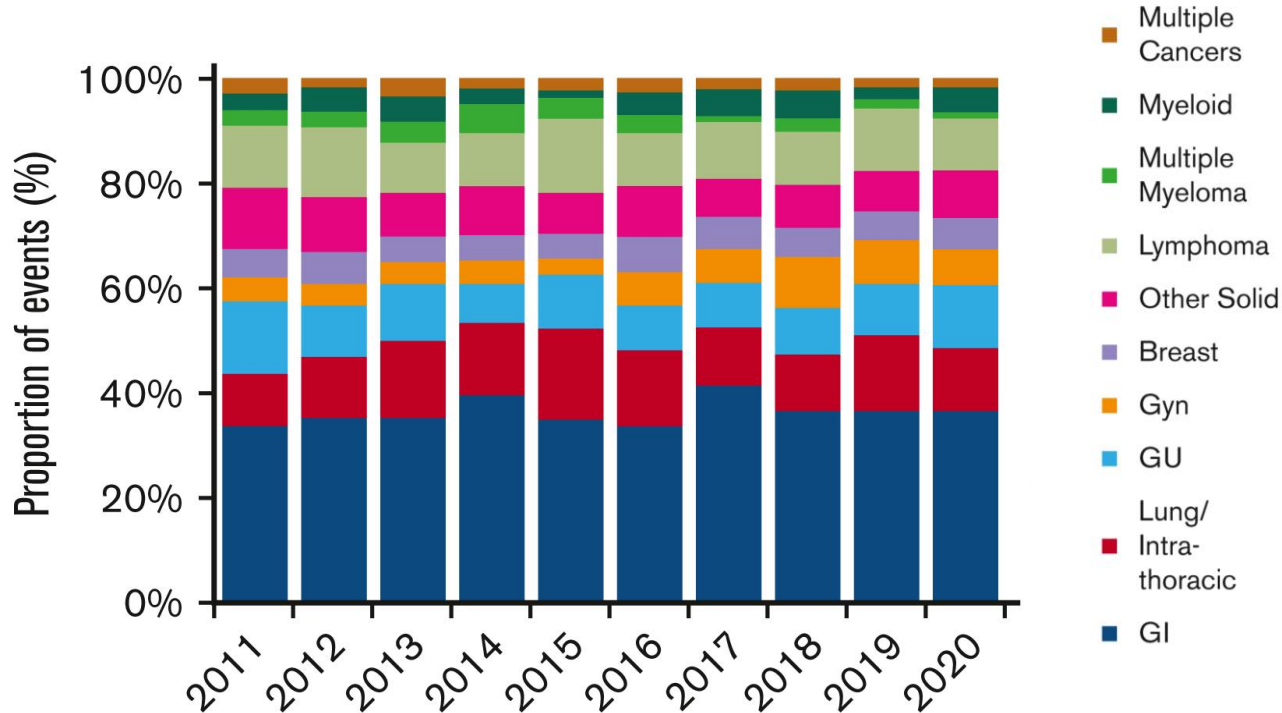


Hematologic  
Malignancies  
n = 647

47%

30%

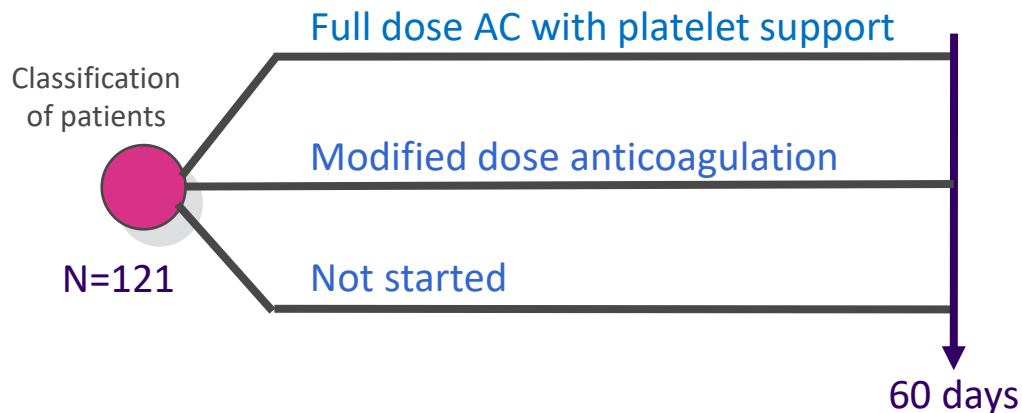
# Prevalence of thrombocytopenia in patients with acute cancer-associated thrombosis



# TROVE trial - Anticoagulation in cancer-associated thromboembolism with thrombocytopenia

## Inclusion criteria

- Active malignancy
- Acute VTE
- Concurrent PLT <100 G/L



**Study design:** prospective, multicenter, observational study

**Study endpoints:** „hemorrhage or recurrent VTE“



# TROVE trial - Anticoagulation in cancer-associated thromboembolism with thrombocytopenia

## Classification of Patients

The initial anticoagulation strategy was obtained from the medical chart and classified as

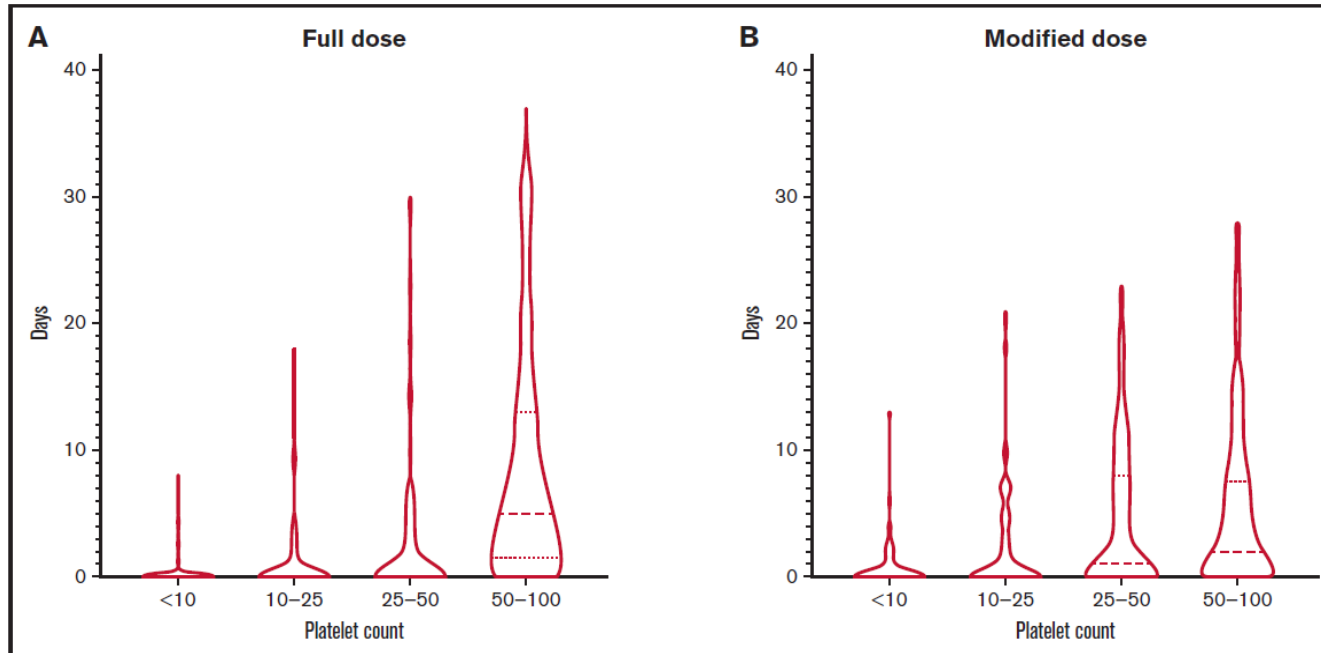
- full dose with platelet transfusion support (n=75)
- modified dose (UFH with decreased aPTT or anti-factor Xa targets, enoxaparin dose <1.5 mg/kg per 24 hours, 2.5 mg apixaban twice daily, or 10 mg rivaroxaban daily) (n=33)
- not started (n=13)

# TROVE trial - Anticoagulation in cancer-associated thromboembolism with thrombocytopenia

**Table 1. Baseline characteristics**

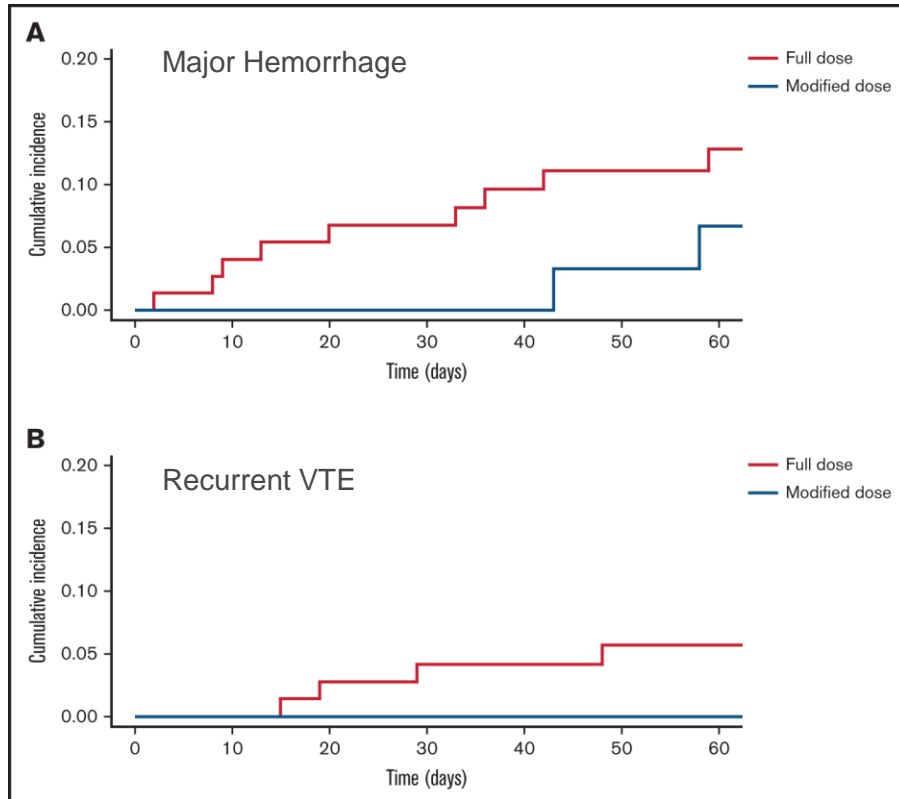
Characteristic	Full-dose (n = 75)	Modified-dose (n = 33)	None (n = 13)
Male sex, n (%)	39 (52)	16 (48)	10 (77)
Mean age at enrollment (range), y	59 (23-88)	60 (26-78)	65 (42-78)
Inpatient, n (%)	70 (93)	30 (91)	11 (85)
<b>Cancer diagnosis, n (%)</b>			
Hematologic malignancy	43 (57)	31 (94)	11 (85)
Solid tumor	32 (43)	2 (6)	2 (15)
<b>Median baseline laboratory values (IQR)</b>			
Hemoglobin, g/dL	8.7 (7.4-10.7)	7.9 (7.5-9.7)	7.4 (7.0-8.7)
Platelet count, K/ $\mu$ L	65 (47-88)	37 (24-48)	16 (14-32)

# Anticoagulation in cancer-associated thromboembolism with thrombocytopenia



**Figure 1. Duration and severity of thrombocytopenia.** Duration of thrombocytopenia in patients receiving full-dose (A) or modified-dose (B) anticoagulation.

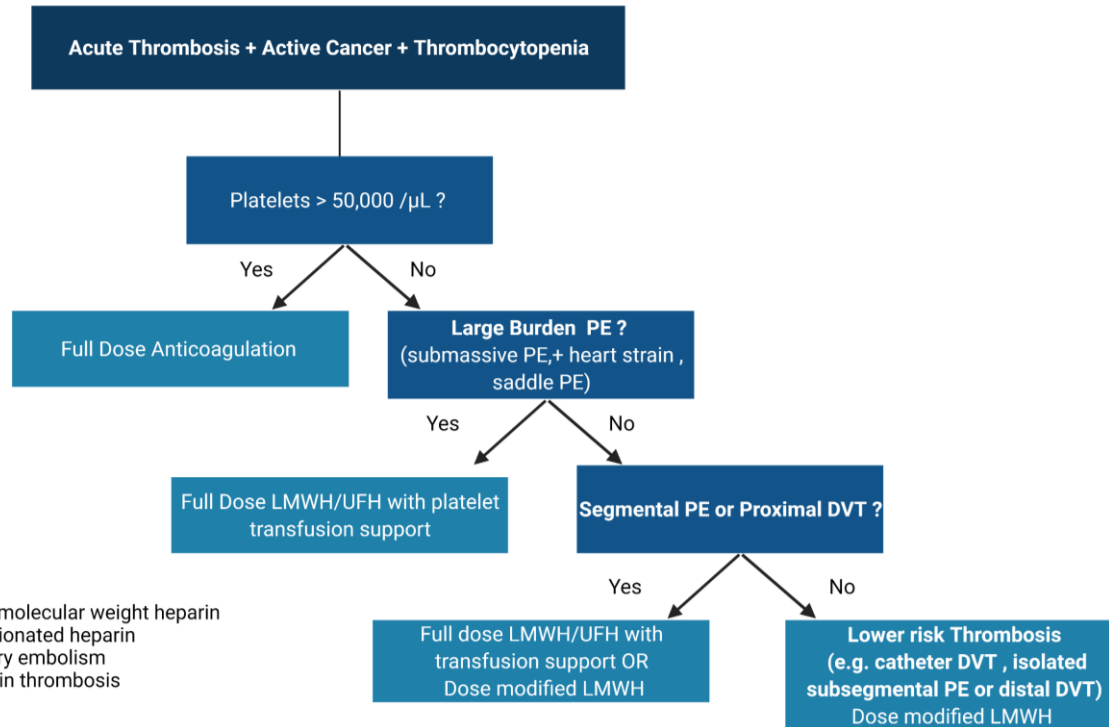
# Anticoagulation in cancer-associated thromboembolism with thrombocytopenia



**Major hemorrhage and recurrent VTE**  
Cumulative incidence of major hemorrhage (A) and recurrent VTE (B) according to initial anticoagulation regimen.

Full dose (blue)  
Modified dose (red)

# Proposed Treatment Algorithm for CAT with concomitant thrombocytopenia



LMWH, Low molecular weight heparin  
UFH, Unfractionated heparin  
PE, pulmonary embolism  
DVT, deep vein thrombosis



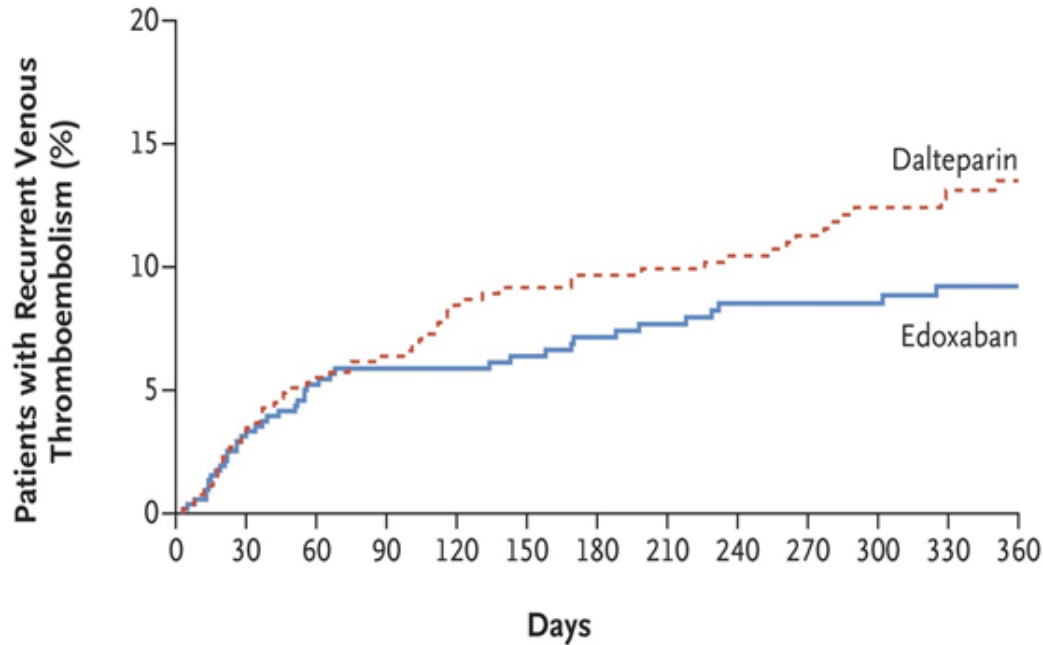
## Vena cava filter in cancer-associated VTE

- In patients with acute proximal DVT of the leg and a contraindication to anticoagulation, we recommend the use of an IVC filter (strong recommendation, moderate-certainty evidence).
- ... given the known risks of harm and significant uncertainty of benefit of IVC filters, the panel endorses a **conservative approach** to their placement by suggesting use only in patients with acute VTE (eg, diagnosed in the preceding 1 month) with an **absolute contraindication** to anticoagulation (eg, active major bleeding, severe thrombocytopenia, high bleeding risk, CNS lesion).

# Komplexe Situationen im klinischen Alltag

- Polypharmazie, Wechselwirkungen
- Ernährung, Untergewicht und Dosierung
- Antikoagulation bei Lebertoxizität oder Niereninsuffizienz
- Antikoagulation bei Thrombopenie, Cava-Schirm
- **Therapiebeendigung bei Krebspatienten mit begrenzter Lebenserwartung**
- Wann NOACs und wann LMWH? Was sagen die Daten?
- Dosisreduktion nach 6 Monaten?

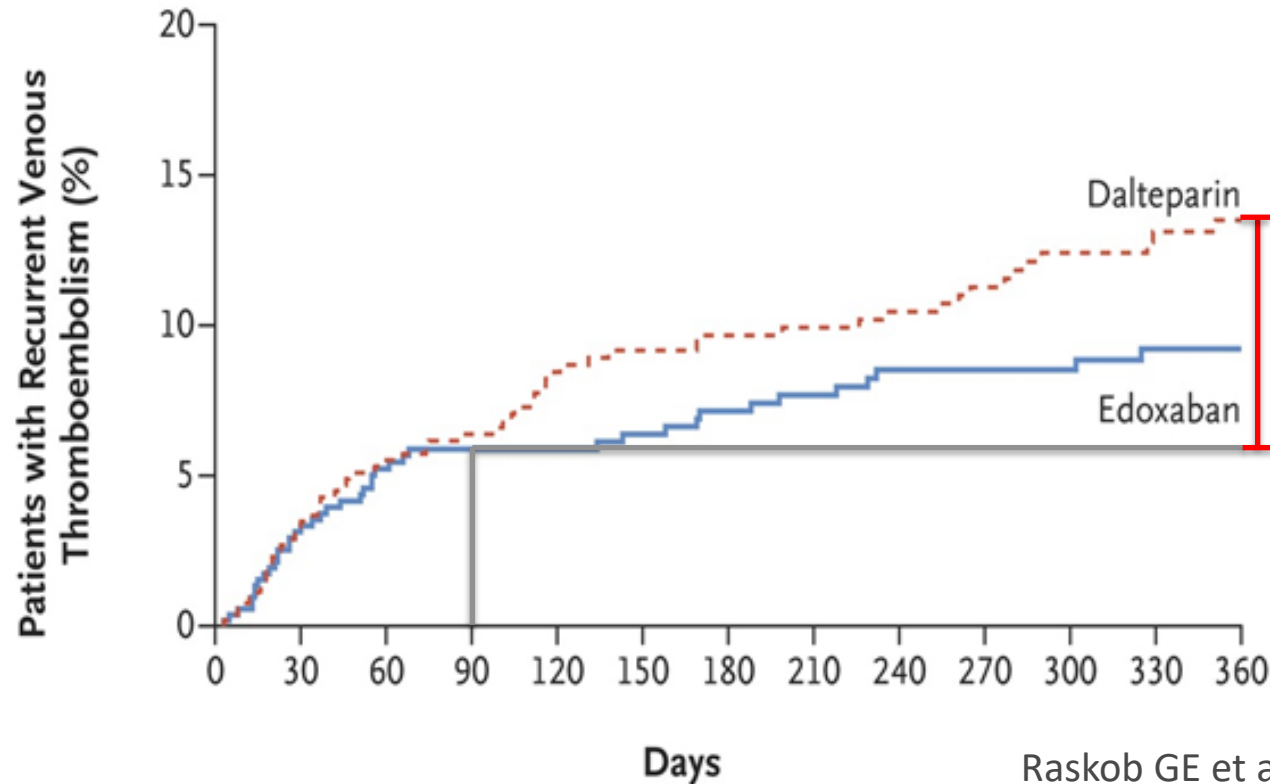
# VTE-Rezidivrisiko: Hokusai-VTE-Cancer-trial



**Ist das Rezidivrisiko  
tatsächlich so hoch?**



# VTE-Rezidivrisiko: Hokusai-VTE-Cancer-trial

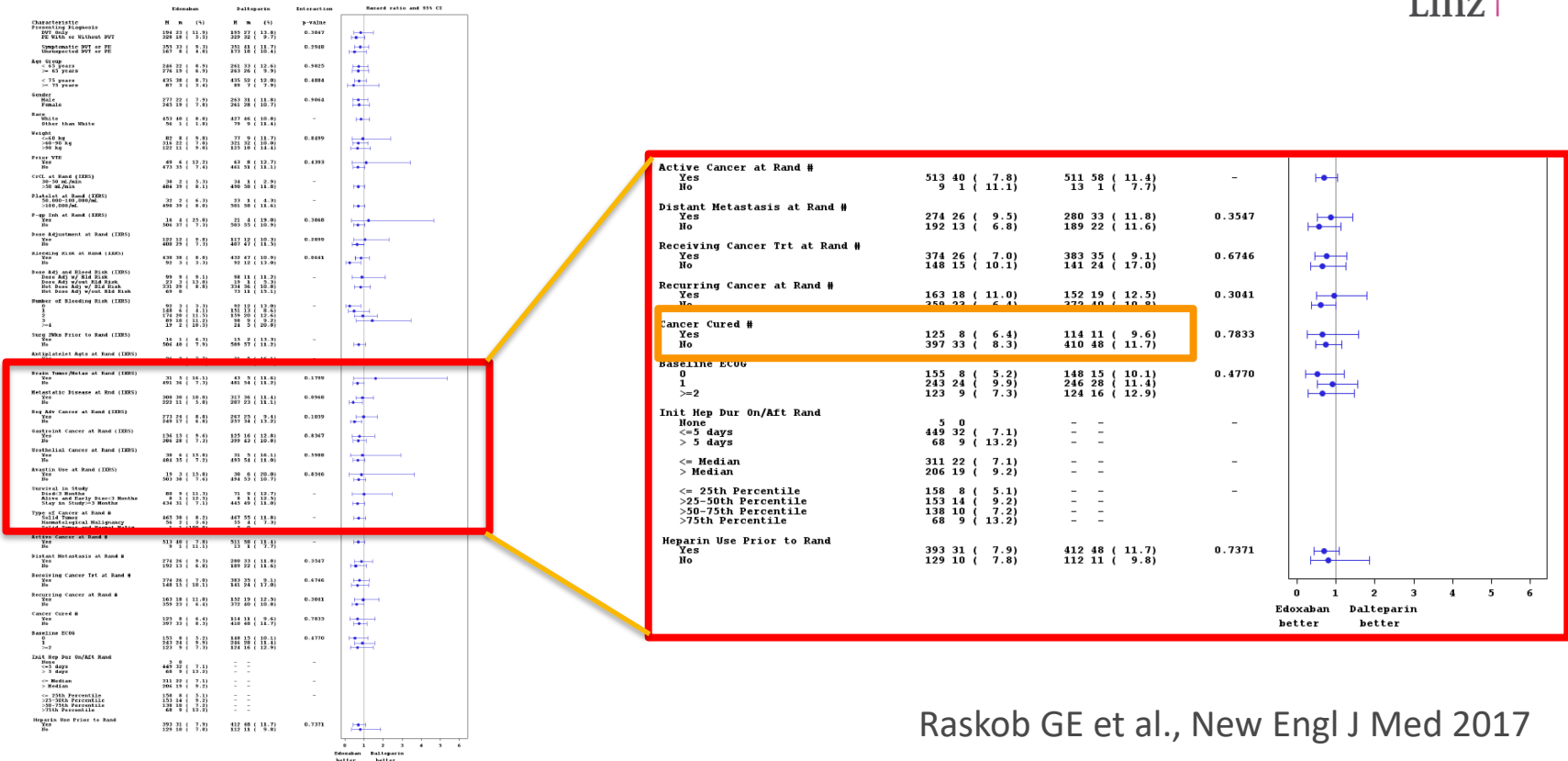


Die Hälfte der Rezidive zwischen Monat 3 und 12: mehr als die Hälfte aufgrund Absetzens der Antikoagulation

# VTE-Rezidivrisiko: kurativ / palliativ



Figure S3. Forest Plot for Recurrent VTE – mITT



Raskob GE et al., New Engl J Med 2017

# VTE-Rezidivrisiko: kurativ / palliativ

	Edoxaban		Dalteparin	
	n,	Rezidiv(n) (%)	n,	Rezidiv n(%)
<b>Cancer Cured #</b>				
<b>Yes</b>	<b>125</b>	<b>8 ( 6.4)</b>	<b>114</b>	<b>11 ( 9.6)</b>
<b>No</b>	<b>397</b>	<b>33 ( 8.3)</b>	<b>410</b>	<b>48 ( 11.7)</b>

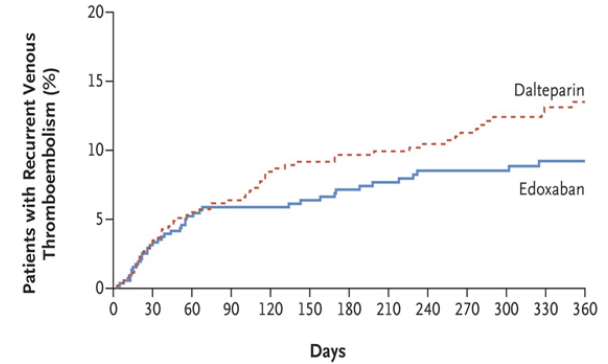
Behandlungserfolg	Patienten	VTE-Rezidiv (%)
Kuration erzielt	239	19 (7,9%)
Palliative Situation	807	81 (10,0%)

Hohes Rezidivrisiko auch für kurative Therapiesituation in den ersten 12 Monaten.  
 Rezidivrisiko nach Ende der Tumorthherapie und/oder Antikoagulation bei kurativer Situation?

# Hokusai-VTE-Cancer-trial

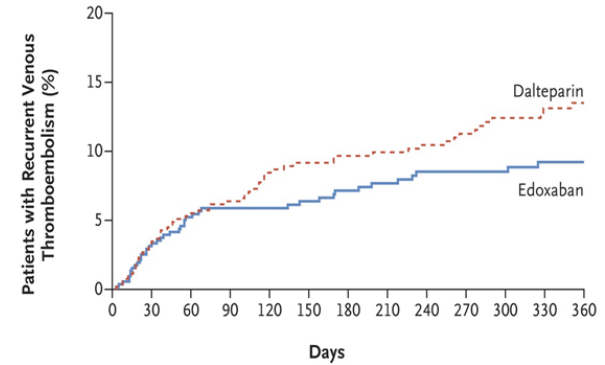
Ein Einschlusskriterium war eine geplante Antikoagulation von mindestens 6 Monaten...

	<b>Edoxaban (N=522)</b>	<b>Dalteparin (N=524)</b>
<3 months – no. (%)	139 (26.6)	137 (26.1)
3 months to ≤6 months – no. (%)	80 (15.3)	102 (19.5)
>6 months – no (%)	303 (58.0)	285 (54.4)
Completed treatment for 12 months or until study closure	200 (38.3)	154 (29.4)
<b>Reason for permanent study drug discontinuation</b>		
Death	86 (16.5)	100 (19.1)
Clinical outcome/adverse event	79 (15.1)	62 (11.8)
Cancer progression	53 (10.2)	33 (6.3)
Patient decision: inconvenience of dosing	21 (4.0)	78 (14.9)



Werden Patienten zum Zeitpunkt der Beendigung der Antikoagulation „zensiert“ oder wie werden Rezidivthrombosen gewertet, wenn der Patient das zugeweilte Antikoagulans nicht mehr erhält?

# Hokusai-VTE-Cancer-trial: VTE-Rezidivrisiko



Man muss lange suchen im Appendix und die Daten der On-Treatment-per Protocol-Sensitivity-Analyse zusammentragen, bis man erkennt, dass fast die Hälfte der VTE-Rezidive nach Beendigung der Antikoagulation aufgetreten sind...

Behandlungserfolg	Edoxaban (n=522)	Dalteparin (n=524)
Rezidiv-VTE – n	41 (7,9%)	59 (11,3%)
Rezidiv-VTE unter AC – n (%)	22 (4,2%)	37 (7,1%)
Rezidiv-VTE nach Ende AC – n (%)	19 (3,6%)	22 (4,2%)

Hohes Rezidivrisiko auch durch Absetzen der Antikoagulation bedingt!

# Komplexe Situationen im klinischen Alltag

- Polypharmazie, Wechselwirkungen
- Ernährung, Untergewicht und Dosierung
- Antikoagulation bei Lebertoxizität oder Niereninsuffizienz
- Antikoagulation bei Thrombopenie, Cava-Schirm
- Therapiebeendigung bei Krebspatienten mit begrenzter Lebenserwartung
- **Wann NOACs und wann LMWH? Was sagen die Daten?**
- Dosisreduktion nach 6 Monaten?

# Caravaggio trial - Different Sites of Cancer

Primary Cancer	VTE recurrence (%) / 6 Mo	Absolute risk difference in favor of apixaban (%)
gynecological	10.9	11.9
gastrointestinal	8.8	0,6
genitourinary	6.5	3.7
lung cancer	5.5	5.5

Rates of major bleeding were 7.2% in patients with genitourinary and 4.8% with gastrointestinal cancer, with lower rates in patients with other sites of cancer. No difference in bleeding treated with apixaban and dalteparin.

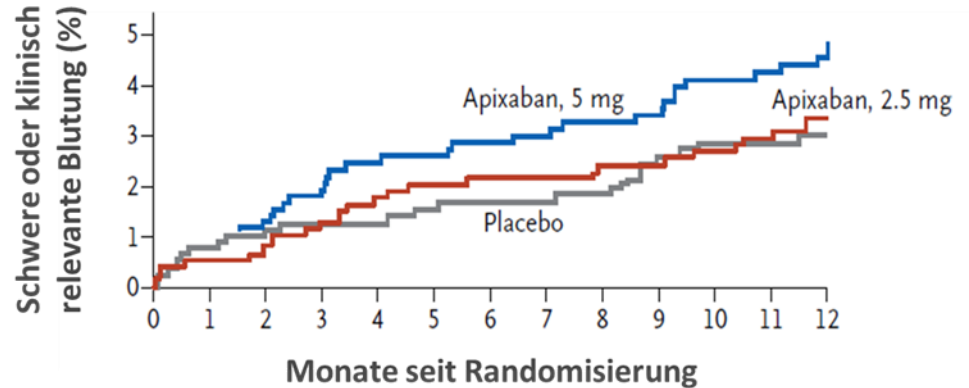
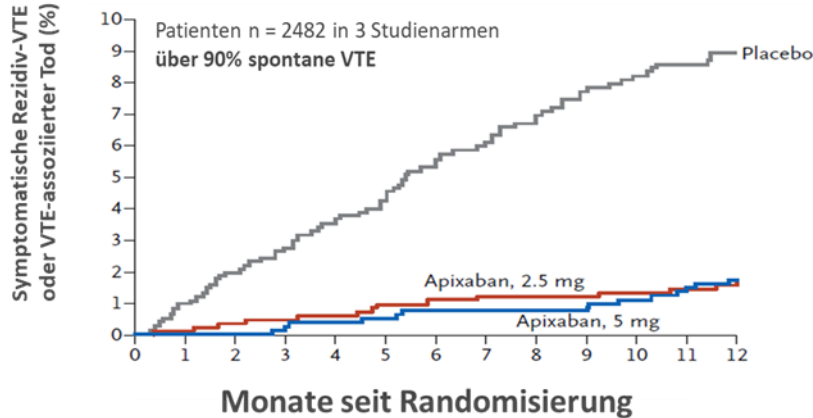
# Komplexe Situationen im klinischen Alltag

- Polypharmazie, Wechselwirkungen
- Ernährung, Untergewicht und Dosierung
- Antikoagulation bei Lebertoxizität oder Niereninsuffizienz
- Antikoagulation bei Thrombopenie, Cava-Schirm
- Therapiebeendigung bei Krebspatienten mit begrenzter Lebenserwartung
- Wann NOACs und wann LMWH? Was sagen die Daten?
- **Dosisreduktion nach 6 Monaten?**



# AMPLIFY-EXT –

## Apixaban zur verlängerten Sekundärprophylaxe bei der nicht Tumor-assoziierten Thrombose



Für den Tumorpatienten und direkte Fxa-Inhibitoren noch keine Daten, um eine Empfehlung abgeben zu können... aber vielleicht ist es eine Option in Situationen mit höherem Blutungsrisiko...

# Conclusio

- Polypharmazie, Wechselwirkungen
- Ernährung, Untergewicht und Dosierung
- Antikoagulation bei Lebertoxizität oder Niereninsuffizienz
- Antikoagulation bei Thrombopenie, Cava-Schirm
- Therapiebeendigung bei Krebspatienten mit begrenzter Lebenserwartung
- Wann NOACs und wann LMWH? Was sagen die Daten?
- Dosisreduktion nach 6 Monaten?