



Behandeling van veneuze trombo-embolie bij patiënten met kanker: tinzaparine of een vitamine K-antagonist?

Referentie

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

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles (ULB)

Minerva besprak in 2005 de resultaten van een gerandomiseerde studie over de secundaire preventie van veneuze trombo-embolie bij patiënten met kanker die recent een veneuze trombo-embolie doormaakten (1,2). Heparines met laag moleculair gewicht (i.c. dalteparine) waren effectiever dan en even veilig als orale anticoagulantia. In een post-hoc analyse van deze studie stelden de auteurs een betere overleving vast bij patiënten met niet-gemetastaseerde kanker en behandeld met heparines met laag moleculair gewicht (3). Andere gerandomiseerde studies met veel minder patiënten toonden een gunstig effect aan van heparines met laag moleculair gewicht (tinzaparine) versus vitamine K-antagonisten (4) of stelden geen verschil vast in werkzaamheid tussen heparines met laag moleculair gewicht (enoxaparine) en vitamine K-antagonisten, maar wel minder bloedingen met heparines met laag moleculair gewicht (5). Recent verschenen zowel Amerikaanse (6), Britse (7) als Franse (8) richtlijnen over de behandeling en preventie van veneuze trombo-embolie bij patiënten met kanker en al deze richtlijnen stellen voor om in de eerste plaats een heparine met laag moleculair gewicht toe te dienen gedurende 3 tot 6 maanden. De jury van de consensusconferentie van het RIZIV (2013) over de behandeling en preventie van veneuze trombo-embolie adviseert dezelfde aanpak (9).

De hoofdauteur van de studie die we eerder bespraken in Minerva (1) publiceerde in 2015 samen met een internationale groep auteurs de resultaten van een nieuwe, open-label, multicenter RCT met centrale toewijzing van de gebeurtenissen (CATCH-studie, Comparison of Acute Treatments in Cancer Hemostasis) die de vroegere resultaten op de helling zet (10). De CATCH-studie includeerde 900 volwassenen (gemiddelde leeftijd van 59 jaar; 60% vrouwen) met actieve kanker en diepe veneuze trombose en/of longembolus. De patiënten werden gerandomiseerd over tinzaparine en warfarine (na een initiële behandeling met tinzaparine gedurende 5 tot 10 dagen in deze groep) voor een anticoagulerende behandeling van 6 maanden. De primaire uitkomstmaat van deze superioriteitsstudie was een samengesteld eindpunt van fataal of niet-fataal longembolus, recidiverende veneuze trombo-embolie of nieuwe veneuze trombo-embolie. De producent van tinzaparine financierde de studie en de belangrijkste auteurs verklaren allen, op 1 na, vergoedingen te hebben ontvangen van deze producent. De onderzoekers stelden een recidief van veneuze trombo-embolie vast bij 31 van de 449 patiënten in de tinzaparinegroep en bij 45 van de 451 patiënten in de warfarinegroep, met een cumulatief risico na 6 maanden van 7,2% voor de tinzaparinegroep en 10,5% voor de warfarinegroep (statistisch niet-significant verschil: HR 0,65 met 95% BI van 0,41 tot 1,03 en $p=0,07$). Er was geen verschil in majeure bloedingen tussen beide studie-armen (12 in de tinzaparinegroep en 11 in de warfarinegroep). Het aantal klinisch relevante, niet-majeure bloedingen was wel lager in de tinzaparinegroep (49/449) dan in de warfarinegroep (69/451) (HR 0,58 met 95% BI van 0,40 tot 0,84 en $p=0,004$). Op het vlak van globale mortaliteit was er geen verschil tussen beide behandelingen.

Het statistisch significant gunstig effect voor werkzaamheid dat in vroegere studies vastgesteld is met heparines met laag moleculair gewicht, is in dit grootschalige onderzoek niet bevestigd. Het enige statistisch significante verschil is een vermindering van het aantal niet-majeure bloedingen met tinzaparine.

Net zo min als in de vorige studies komt hier het praktische probleem van patiënten met een plaatjesverlagende behandeling aan bod. In de CATCH-studie kreeg 42% van de patiënten een systemische kankerbehandeling, zonder verdere details (10). Het is nochtans een belangrijk probleem want bij recidiverende trombocytopenie door de behandeling, in hoofdzaak door chemotherapie, verkiest men soms eerder heparines met laag moleculair gewicht,

omdat deze gemakkelijker stopgezet en weer opgestart kunnen worden, wat bij de vitamine K-antagonisten niet het geval is (11).

Besluit

Heparines met laag moleculair gewicht blijken niet superieur te zijn aan vitamine K-antagonisten voor de behandeling van veneuze trombo-embolie bij patiënten met kanker, maar verminderen het aantal niet-majeure bloedingen. We kunnen de resultaten van deze studie echter niet extrapoleren naar patiënten met kankerbehandelingen die trombocytopenie veroorzaken, omdat er hiervoor geen specifieke gegevens beschikbaar zijn.

Referenties

1. Lannoy J. Preventie van recidief trombo-embolieën bij kankerpatiënten. *Minerva* 2005;4(3):47-9.
2. 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.
3. Lee AY, Rickles FR, Julian JA et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005;23:2123-9.
4. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006;119:1062-72.
5. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002;162:1729-35.
6. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, et al. 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.
7. Watson HG, Keeling DM, Laffan M, et al; British Committee for Standards in Haematology. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *Br J Haematol* 2015;170:640-8.
8. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013;11:56-70.
9. RIZIV. Preventie en behandeling van de veneuze trombo-embolieën. Consensusvergadering van 21-11-2013 – Juryrapport – Lange tekst.
10. Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:677-86.
11. Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Ann Oncol* 2005;16:696-701.