

Điều trị kéo dài thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch: cần hay không?

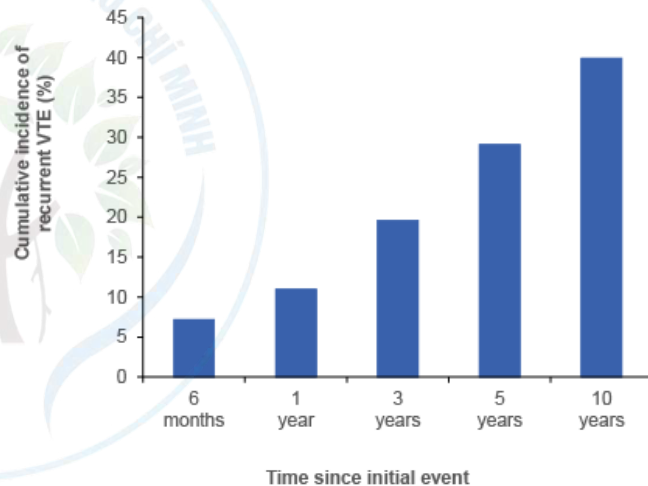
MA-M_RIV-VN-0434-1

Nguy cơ huyết khối/xuất huyết khi quyết định ngừng/tiếp tục
sử dụng kháng đông

Nguy cơ cao VTE tái phát sau khi ngừng thuốc chống đông

- ◆ Thuốc kháng đông giải quyết hiệu quả VTE, nhưng ngừng điều trị làm tăng nguy cơ tích lũy tái phát VTE¹
- ◆ Tỷ lệ tích lũy của VTE tái phát là khoảng 10% trong năm đầu tiên nếu ngừng kháng đông.¹
- ◆ NOAC rất thích hợp để điều trị kéo dài vì:
 - Không cần tiêm
 - Không cần theo dõi đông máu định kỳ
 - Rất ít tương tác thuốc - thuốc và thực phẩm - thuốc đã biết

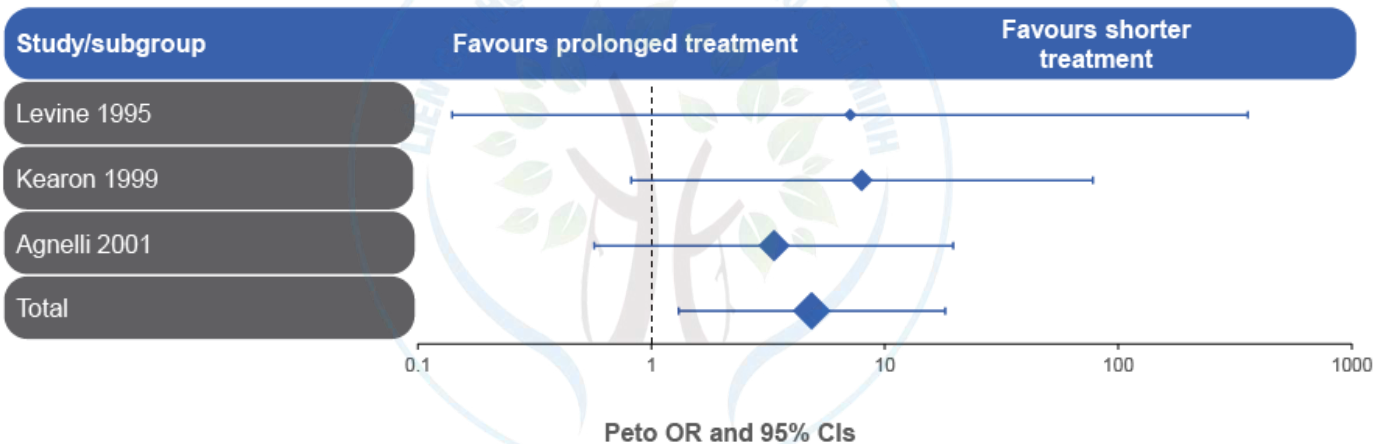
Cumulative incidence of VTE recurrence over time



1. Prandoni P et al, *Haematologica* 2007;92:199–205; 2. Schulman S, *J Int Med* 2014;275:1–11

Điều trị kháng đông kéo dài liên quan đến tăng nguy cơ xuất huyết

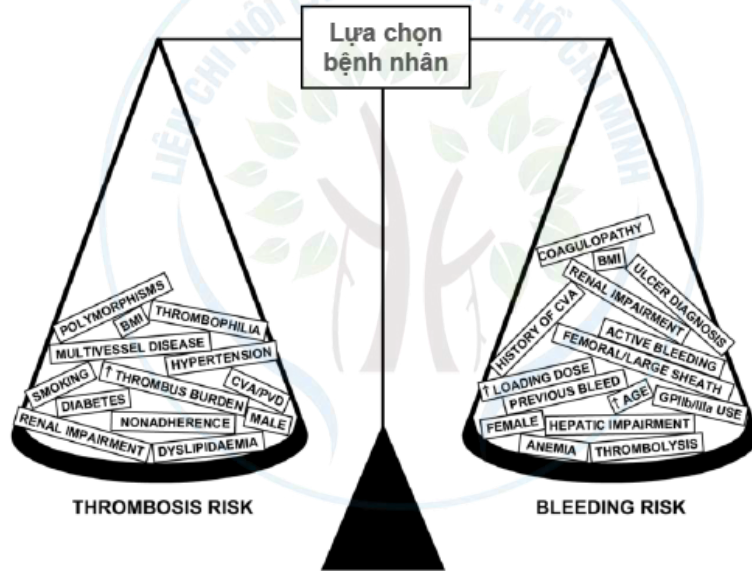
Phân tích gộp từ 4 nghiên cứu (N=808)*: nguy cơ xuất huyết tăng lên khi kéo dài điều trị với VKA (OR=4.87; 95% CI 1.31–18.15)[#]



*Kearon 2004 not presented (no major bleeding events). [#]The specific definitions used for short and prolonged treatment periods differed between studies.

Hutten B, Prins M. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD001367.

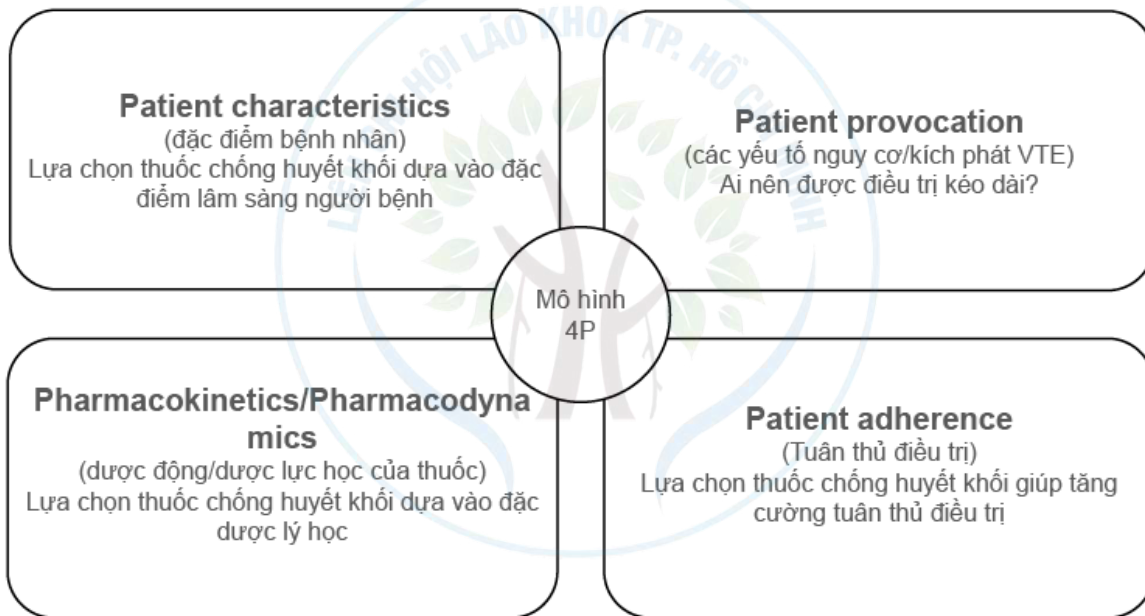
Điều trị VTE kéo dài: lấy bệnh nhân là trung tâm là chìa khóa thành công



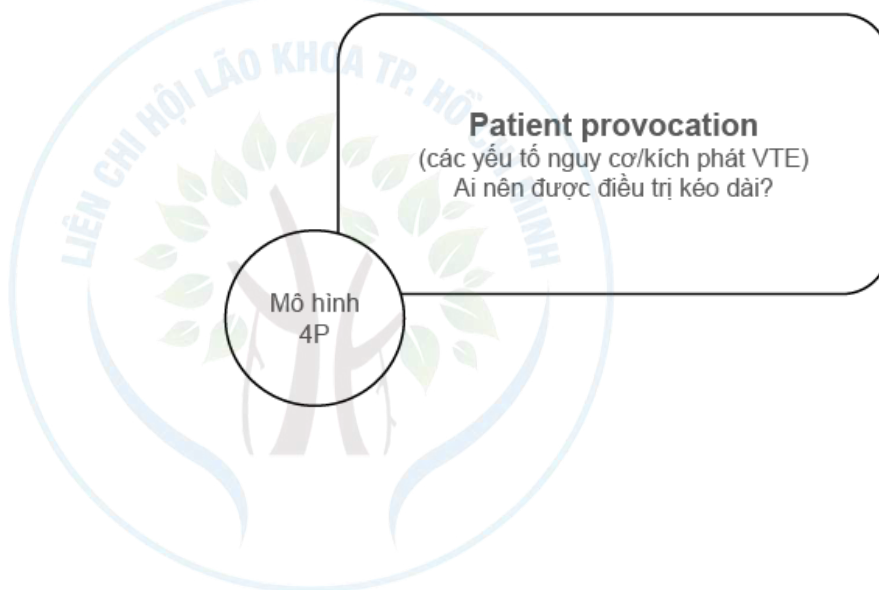
Điều trị VTE trên thực tế lâm sàng: lấy bệnh nhân làm trung tâm

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH

Mô hình 4P trong việc quyết định điều trị



Mô hình 4P trong việc quyết định điều trị



Patient's provocation: xác định yếu tố kích phát/nguy cơ giúp ra quyết định điều trị mở rộng

Determine Phase of Treatment

- Initial (first 5-21 days)
- Primary (first 3-6 months)
- Secondary (beyond 3-6 months)

Assess Risk for Recurrence

- Surgical, transient factors → very low
- Non-surgical, transient factors → low
- Persistent factors → moderate
- No identifiable factors → moderate
- Cancer → high
- High-risk thrombophilia → high

Screen for Bleeding Risk

- Recent bleeding
- Anemia
- Renal dysfunction
- Antiplatelet therapy
- Older age
- Cancer

Anticoagulant Options

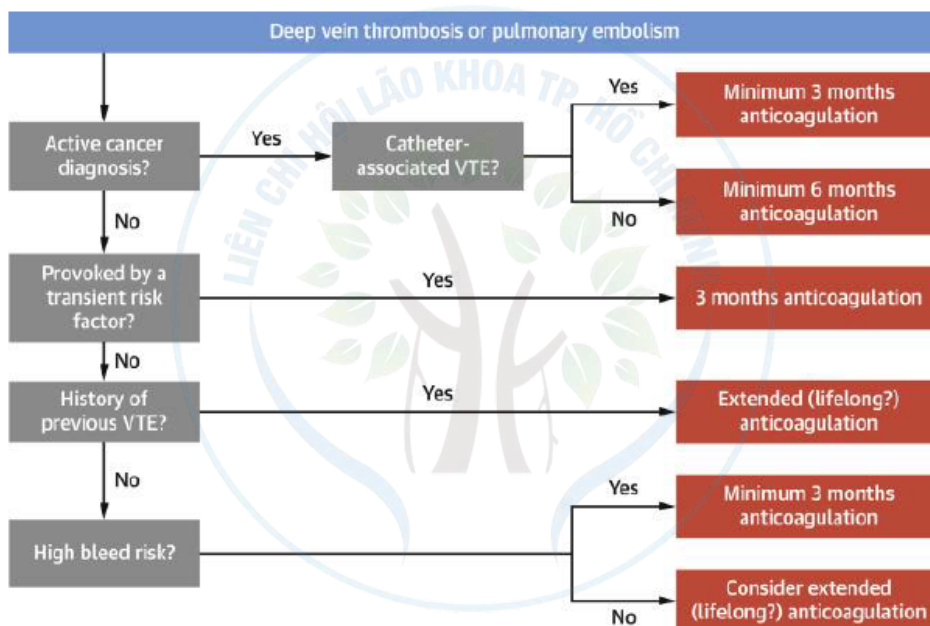
Oral Anticoagulant	Initial Phase: Oral Only?	Secondary Phase: Reduced Dose?	Cancer-associated VTE RCT Data?
Apixaban	Yes	Yes	Yes
Dabigatran	No	No	No
Edoxaban	No	No	Yes
Rivaroxaban	Yes	Yes	Yes
VKA	No	No	No

Duration of Anticoagulation

	Initial Phase	Primary Phase	Secondary Phase
Very low or low recurrence risk	Yes	Yes	No
Moderate recurrence risk	Yes	Yes	Consider based on bleed risk
High	Yes	Yes	Usually

Renner E, Barnes GD. Antithrombotic Management of Venous Thromboembolism: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(18):2142-2154. doi:10.1016/j.jacc.2020.07.070

Lược đồ quyết định thời gian điều trị VTE



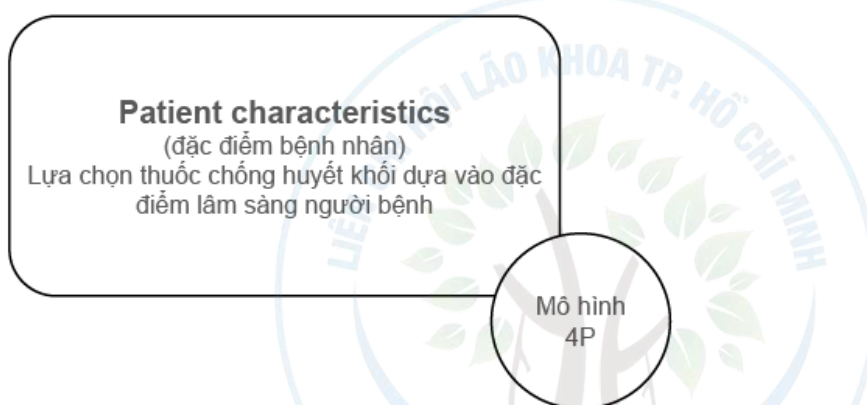
Renner E, Barnes GD. Antithrombotic Management of Venous Thromboembolism: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(18):2142-2154. doi:10.1016/j.jacc.2020.07.070

Nguy cơ xuất huyết: VTE-Bleed Risk score

Condition	Points	Total Points	6-Month Major Bleeding Risk (%)	Risk Level
Active cancer	2	0-1.5	1.4	Low
Creatinine clearance 30-60 ml/min	1.5	≥ 2	2.8	High
Anemia (Hgb <13 g/dl in men or <12 g/dl in women)	1.5			
Age ≥60 yrs	1.5			
History of major or nonmajor clinically relevant bleeding	1.5			
Male with uncontrolled hypertension (SBP ≥140 mm Hg)	1			

Nishimoto, Yuji, et al. "Validation of the VTE-BLEED score's long-term performance for major bleeding in patients with venous thromboembolisms: From the COMMAND VTE registry." *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18.3 (2020): 624-632.

Mô hình 4P trong việc quyết định điều trị



HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH

Patient's characteristics: lựa chọn điều trị dựa trên đặc điểm bệnh nhân

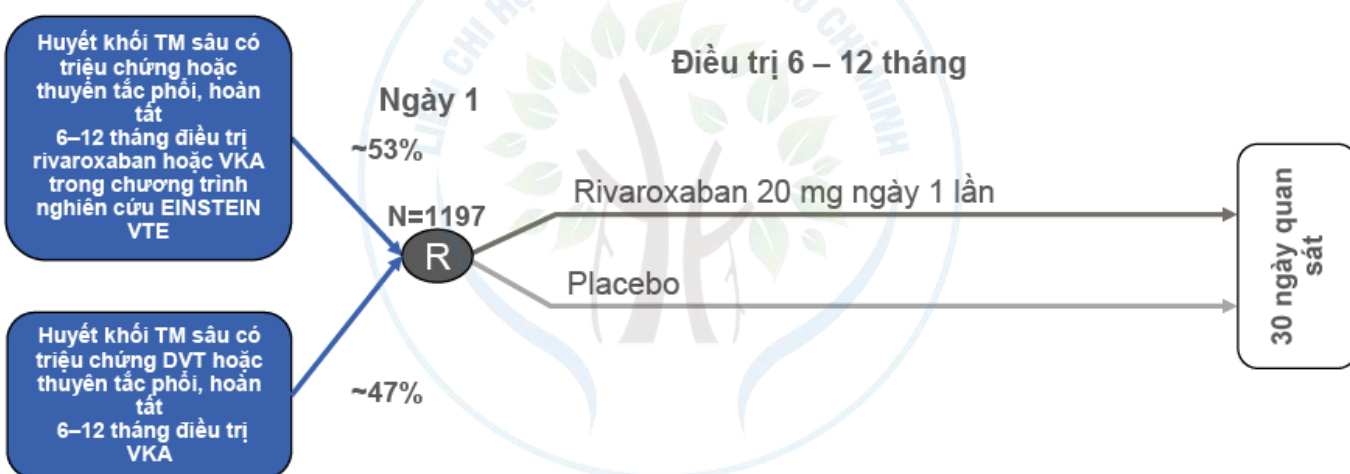
◆ Rivaroxaban là lựa chọn phù hợp với hầu hết các đối tượng bệnh nhân VTE

Đặc điểm bệnh nhân	Lựa chọn ưu tiên
Xuất huyết	NOAC
Ung thư	NOAC (trừ ung thư đường tiêu hóa trên)/LMWH
HIT	NOAC/VKA
Phụ nữ có thai, cho con bú	LMWH
Suy thận	NOAC
Hội chứng kháng phospholipid	VKA
Bệnh nhân không muốn tiêm	Rivaroxaban/Apixaban
Bệnh nhân sử dụng nhiều thuốc/tuần thủ kém	Rivaroxaban
Tiền sử GERD/Dyspepsia	NOAC (kháng Xa), VKA
Béo phì	NOAC

- Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020;4(19):4693-4738. doi:10.1182/bloodadvances.2020001830
- Renner E, Barnes GD. Antithrombotic Management of Venous Thromboembolism: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(18):2142-2154. doi:10.1016/j.jacc.2020.07.070
- Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, et al. Executive Summary: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2021;160(6):2247-2259. doi:10.1016/j.chest.2021.07.056

EINSTEIN EXT: Điều trị kéo dài với rivaroxaban sau khi hoàn thành 6-12 tháng điều trị kháng đông

◆ Nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm

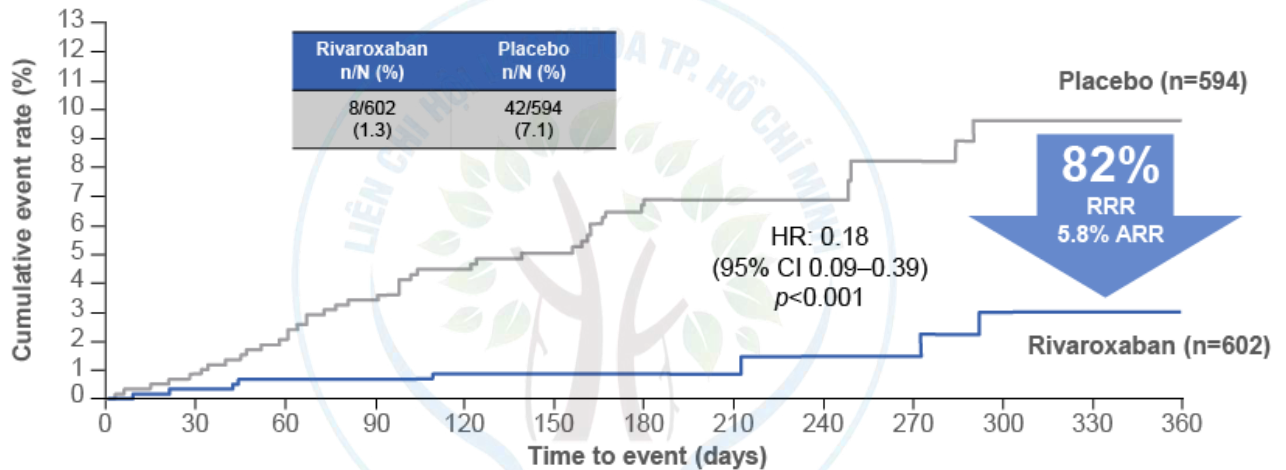


1. The EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med* 2010;363:2499–2510



HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH

Bảo vệ lâu dài ngừa VTE tái phát khi tiếp tục điều trị



Number of patients at risk													
Rivaroxaban	602	590	583	573	552	503	482	171	138	132	114	92	81
Placebo	594	582	570	555	522	468	444	164	138	133	110	93	85

Recurrent VTE measured in the ITT population; all analyses were based on the first event

1. The EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510

eINSTEIN EXT

EINSTEIN EXT: Không có khác biệt về xuất huyết nặng khi điều trị kéo dài với rivaroxaban so với giả dược

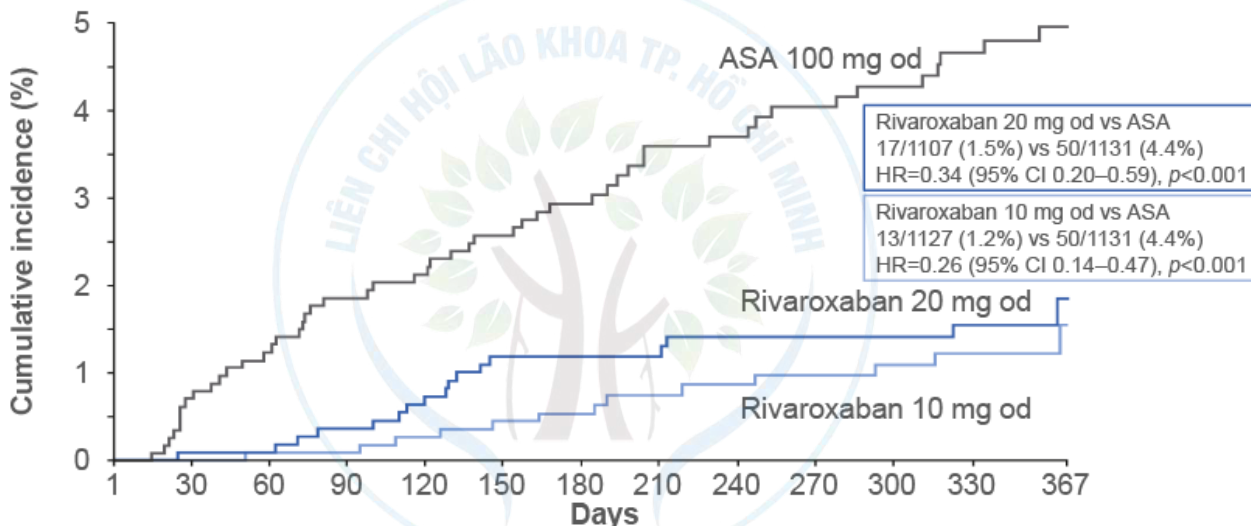
	Rivaroxaban (n=598)		Placebo (n=590)	
	n	(%)	n	(%)
Xuất huyết nặng	4	(0.7)*	0	(0)
Xuất huyết gây tử vong	0	(0)	0	(0)
Xuất huyết vào cơ quan trọng yếu	0	(0)	0	(0)
Giảm haemoglobin ≥ 2 g/dl và/hoặc truyền máu ≥ 2 đơn vị	4	(0.7)	0	(0)
Xuất huyết tiêu hóa	3	(0.5)	0	(0)
Rong kinh	1	(0.2)	0	(0)

Dân số thống kê an toàn; * $p=0.11$

1. The EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510

eINSTEIN EXT

Cả hai liều dùng Rivaroxaban đều giúp giảm tỷ lệ VTE tái phát một cách vượt trội so với ASA



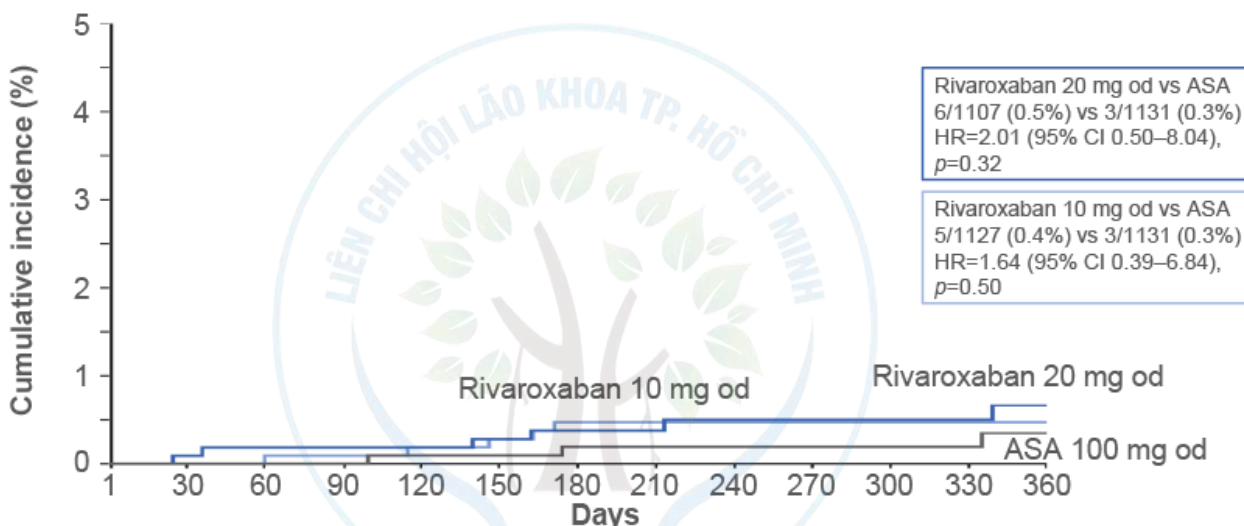
Number of patients at risk													
Rivaroxaban 20 mg od	1107	1102	1095	1090	1084	1079	997	876	872	860	794	718	0
Rivaroxaban 10 mg od	1126	1124	1119	1118	1111	1109	1029	890	886	867	812	723	0
ASA 100 mg od	1131	1121	1111	1103	1094	1088	1010	859	857	839	776	707	0

Intention-to-treat analysis

Weitz JI et al, *N Engl J Med* 2017;doi:10.1056/NEJMoa1700518

EINSTEIN CHOICE

Tỷ lệ xuất huyết nặng ≤0,5% và Tương tự như ASA



Number of patients at risk													
Rivaroxaban 20 mg od	1107	1081	1063	1048	1036	1024	963	818	801	780	712	642	449
Rivaroxaban 10 mg od	1126	1103	1080	1070	1058	1046	988	823	812	790	733	653	469
ASA 100 mg od	1131	1096	1075	1058	1040	1023	970	800	791	768	709	645	445

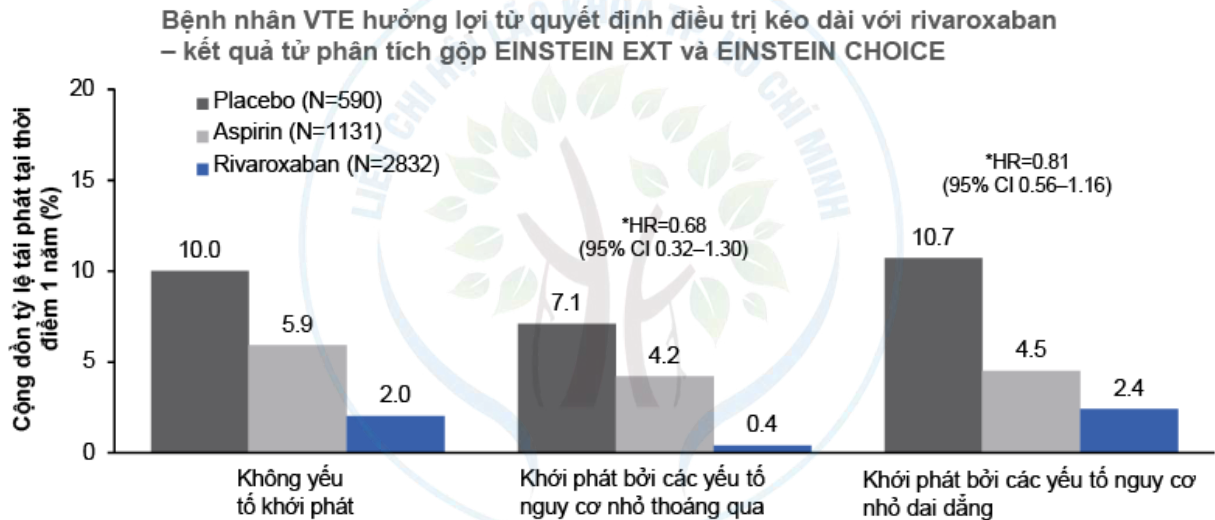
Safety analysis. No events after Day 360 up to Day 480

Weitz JI et al, *N Engl J Med* 2017;doi:10.1056/NEJMoa1700518

EINSTEIN CHOICE

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH

Hiệu quả của rivaroxaban trong điều trị VTE kéo dài: trên các nhóm bệnh nhân khác nhau

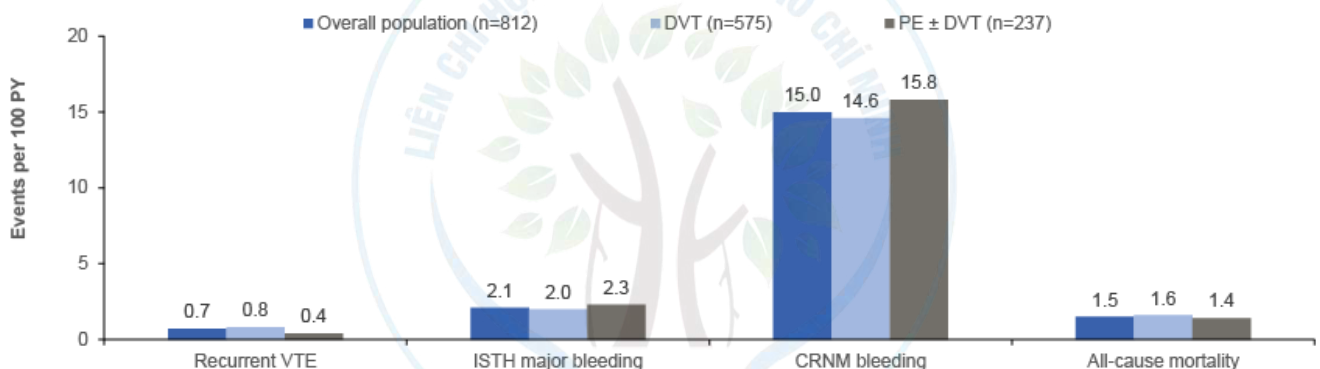


*Versus unprovoked.
Prins MH et al. *Blood Adv* 2018;2:788–796.

EINSTEIN EXT **EINSTEIN CHOICE**

Rivaroxaban trong điều trị VTE kéo dài: Tỷ lệ tái phát VTE và xuất huyết nặng thấp

Tỷ lệ các biến cố trong nghiên cứu quan sát: DRESDEN NOAC Registry



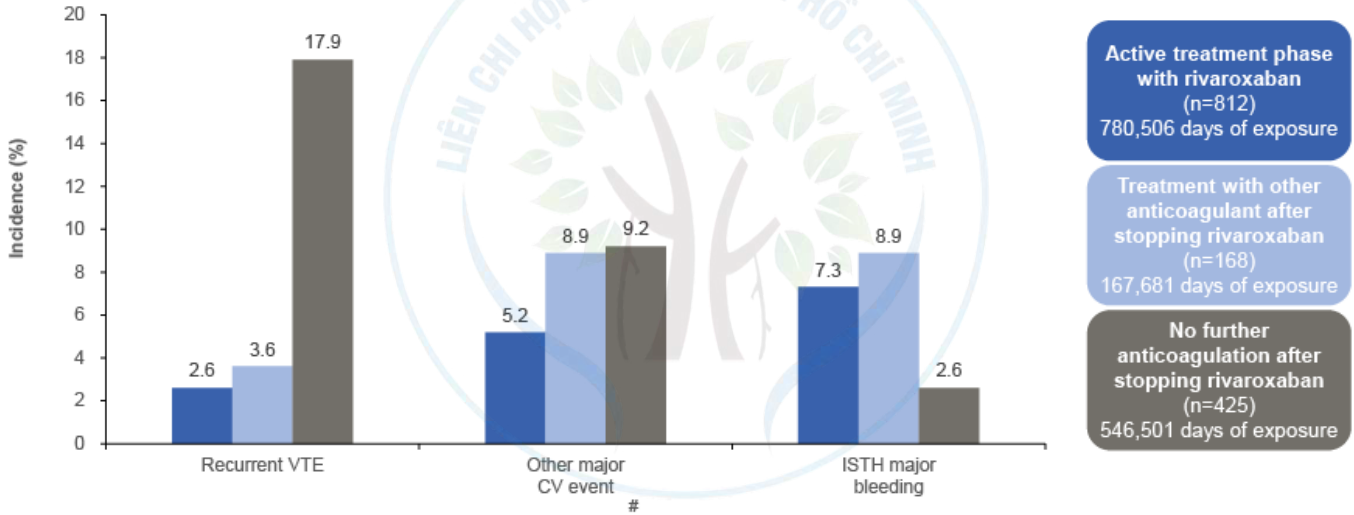
- ◆ Thời gian theo dõi trung bình 5.8±2.4 năm
- ◆ Thời gian sử dụng rivaroxaban trung bình 2.6±2.9 năm

On-treatment analysis.
Marten S et al. *Thromb Res* 2021;208:181–189.

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH

Rivaroxaban trong điều trị VTE kéo dài: Bệnh nhân sẽ tiếp tục được hưởng lợi ích khi sử dụng rivaroxaban kéo dài

Tỷ lệ các biến cố trong nghiên cứu quan sát: DRESDEN NOAC Registry



Active treatment phase with rivaroxaban (n=812)
780,506 days of exposure

Treatment with other anticoagulant after stopping rivaroxaban (n=168)
167,681 days of exposure

No further anticoagulation after stopping rivaroxaban (n=425)
546,501 days of exposure

*Any clinical event of recurrent VTE, other major CV event or ISTH major bleeding.

*Acute coronary syndrome, stroke or transient ischaemic attack, systemic embolism, acute limb ischaemia, cardiac thrombi or any fatal CV event.

Marten S et al. *Thromb Res* 2021;208:181-189.

Mô hình 4P trong việc quyết định điều trị

Mô hình 4P

Pharmacokinetics/Pharmacodynamics

(động học/dược lực học của thuốc)
Lựa chọn thuốc chống huyết khối dựa vào đặc
dược lý học

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH

Pharmacokinetics/Pharmacodynamics: dược động/dược lực học

Các yếu tố ảnh hưởng đến dược động/dược lực học của thuốc, có thể ảnh hưởng đến hiệu quả và độ an toàn

**Tương tác thuốc-thuốc/Thuốc – Thức ăn/Thực phẩm chức năng: NOAC
ưu tiên hơn VKA**

BMI: phân bố thuốc

Bệnh nhân lớn tuổi

Suy gan, suy thận: chuyển hóa, thải trừ

1. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020;4(19):4693-4738. doi:10.1182/bloodadvances.2020001830
2. Renner E, Barnes GD. Antithrombotic Management of Venous Thromboembolism: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(18):2142-2154. doi:10.1016/j.jacc.2020.07.070
3. Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, et al. Executive Summary: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2021;160(6):2247-2259. doi:10.1016/j.chest.2021.07.056

Độ an toàn của rivaroxaban khi sử dụng trên nhóm bệnh nhân có nguy cơ tương tác thuốc cao

Received: 30 November 2021 | Accepted: 3 March 2022
DOI: 10.1111/jth.15692

ORIGINAL ARTICLE

jth

Effect of polypharmacy on bleeding with rivaroxaban versus vitamin K antagonist for treatment of venous thromboembolism

Ingrid M. Bistervels¹ | Roisin Bavalia¹ | Martin Gebel² | Anthonie W. A. Lensing² |
Saskia Middeldorp^{1,3} | Martin H. Prins⁴ | Michiel Coppens¹

¹Department of Vascular Medicine, Amsterdam Cardiovascular Sciences, Amsterdam University Medical Centers, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

²Bayer HealthCare, Wuppertal, Germany

Abstract

Background: Polypharmacy, including use of inhibitors of CYP3A4 and P-glycoprotein (P-gp), is common in patients with venous thromboembolism (VTE) and is associated with increased bleeding.

Xuất huyết nặng có xu hướng thấp hơn ở nhóm rivaroxaban: trong bối cảnh nguy cơ tương tác thuốc cao

TABLE 3 Risk of bleeding for rivaroxaban versus enoxaparin/VKA by concomitant medication groups

Concomitant medication group	Rivaroxaban no. = 4130			Enoxaparin/VKA no. = 4116			Adjusted HR (95% CI)
	Events	N	%	Events	N	%	
Clinically relevant bleeding*							
Group 1: none	51	890	5.7	82	898	9.1	0.6 (0.4-0.9)
Group 2: 1-3	141	1767	8.0	172	1800	9.6	0.8 (0.7-1.02)
Group 3: ≥4	196	1473	13.3	158	1418	11.1	1.2 (0.97-1.5)
<i>P</i> _{interaction}							
Major bleeding							
Group 1: none	7	890	0.8	14	898	1.6	0.5 (0.2-1.3)
Group 2: 1-3	8	1767	0.5	25	1800	1.4	0.3 (0.1-0.7)
Group 3: ≥4	25	1473	1.7	33	1418	2.3	0.7 (0.4-1.2)
<i>P</i> _{interaction}							

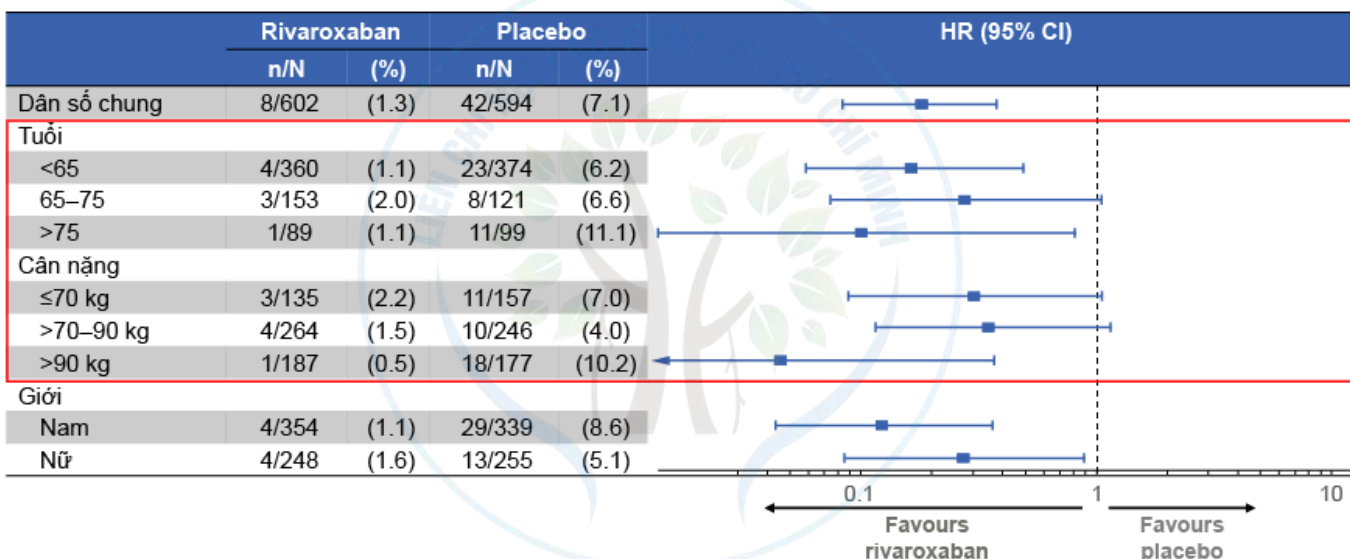
TABLE 5 Risk of bleeding for rivaroxaban versus enoxaparin/VKA by concomitant use of CYP3A4 and/or P-gp inhibitors

Concomitant use of CYP3A4 and/or P-gp inhibitors*	Rivaroxaban n = 4130				Enoxaparin/VKA n = 4116				Adjusted HR (95% CI)
	Events	N	Patient years at risk	Events per 100 patient years (95% CI)	Events	N	Patient years at risk	Events per 100 patient years (95% CI)	
Clinically relevant bleeding*									
None	356	3963	2117	16.8 (15.1-18.7)	371	3944	2057	18.0 (16.3-20.0)	0.9 (0.8-1.1)
≥1	32	377	100	32.0 (21.9-45.1)	41	394	108	37.9 (27.2-51.4)	0.8 (0.5-1.3)
<i>P</i> _{interaction}									
Major bleeding									
None	37	3964	2245	1.6 (1.2-2.3)	62	3946	2178	2.8 (2.2-3.7)	0.6 (0.4-0.9)
≥1	3	395	111	2.7 (0.6-7.9)	10	411	119	8.4 (4.0-15.4)	0.3 (0.1-1.1)
<i>P</i> _{interaction}									

Bistervels IM, Bavalia R, Gebel M, et al. Effect of polypharmacy on bleeding with rivaroxaban versus vitamin K antagonist for treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2022;20(6):1376-1384. doi:10.1111/jth.15692

EINSTEIN EXT: Hiệu quả không phụ thuộc cân nặng, tuổi

VTE tái phát có triệu chứng



ITT population

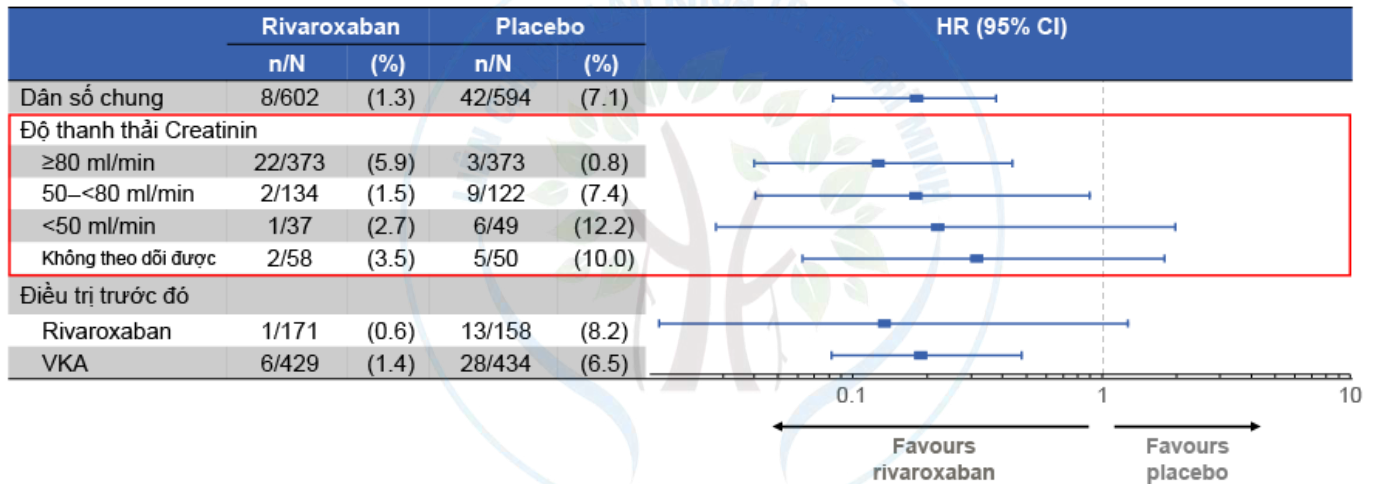
1. The EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510 (Supplementary Appendix)

eINSTEIN EXT

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH

EINSTEIN EXT: Hiệu quả không phụ thuộc chức năng thận

VTE tái phát có triệu chứng



ITT population

1. The EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med* 2010;363:2499–2510 (Supplementary Appendix)

EINSTEIN EXT

Mô hình 4P trong việc quyết định điều trị

Mô hình
4P

Patient adherence

(Tuân thủ điều trị)

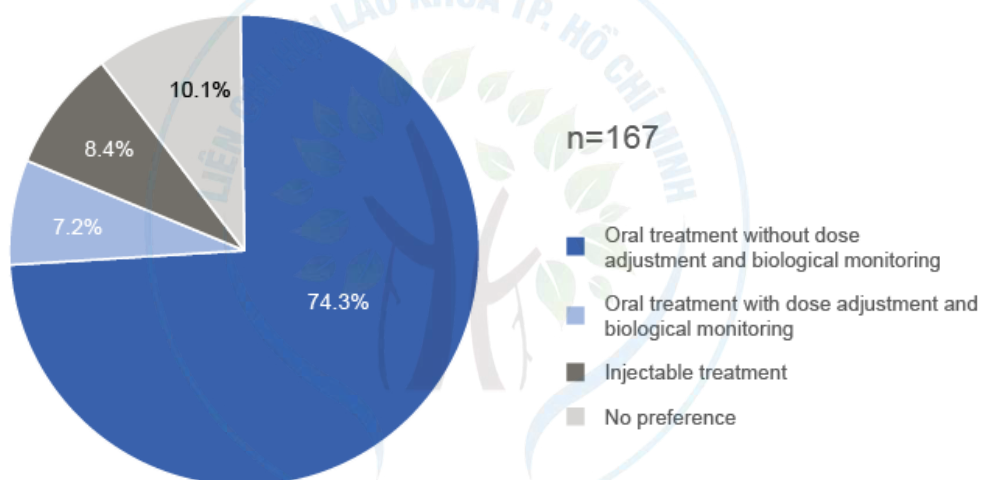
Lựa chọn thuốc chống huyết khối giúp tăng cường tuân thủ điều trị

Một số yếu tố có thể ảnh hưởng đến tuân thủ điều trị của bệnh nhân

- ◆ Mức độ dung nạp với thuốc điều trị
- ◆ Nguyện vọng của bệnh nhân
- ◆ Gánh nặng điều trị (phải tiêm, dùng nhiều lần, phải theo dõi thường xuyên, phác đồ phức tạp...)
- ◆ Hiểu biết của người bệnh

Phần lớn bệnh nhân VTE đều muốn sử dụng phác đồ đường uống, không cần theo dõi hoạt tính kháng đông

Dosage form

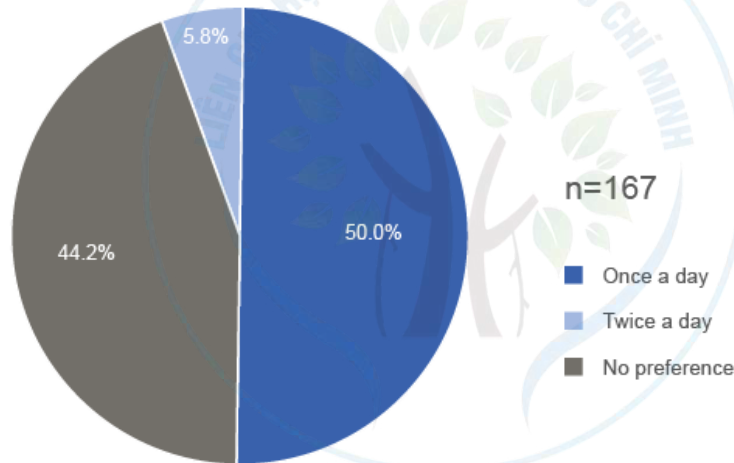


Lanéelle D et al. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:675969.

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH

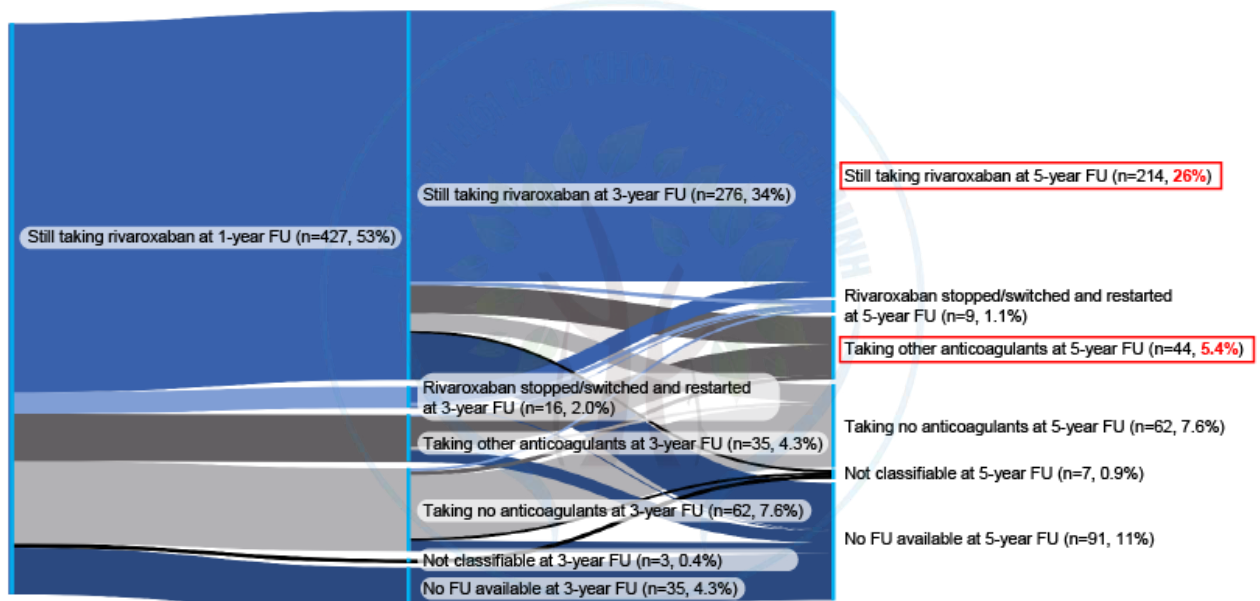
Phần lớn bệnh nhân VTE thích sử dụng phác đồ ngày 1 lần, chỉ 5.8% bệnh nhân muốn sử dụng ngày 2 lần

Dosing frequency



Lanéelle D et al. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:675969.

DRESDEN NOAC Registry: Tỷ lệ bệnh nhân tiếp tục điều trị với rivaroxaban sau 5 năm cao hơn các kháng đông khác



Percentages calculated as proportion of the study cohort of 812 patients who received rivaroxaban for DVT or PE ± DVT.

Marten S et al. *Thromb Res* 2021;208:181–189.

Kết luận

Sau khi kết thúc điều trị VTE cấp: tỷ lệ tái phát VTE tăng cao sau khi ngưng sử dụng kháng đông

Một số nhóm bệnh nhân VTE nên được cân nhắc điều trị kéo dài:

- VTE không xác định được nguyên nhân
- VTE tái phát; VTE trên bệnh nhân ung thư
- VTE trên bệnh nhân có yếu tố nguy cơ tồn lưu, không thể đảo ngược
- Nguy cơ xuất huyết thấp

Lựa chọn chiến lược điều trị VTE kéo dài cần lấy bệnh nhân làm trung tâm (mô hình 4P) để đảm bảo cân bằng giữa lợi, nguy cơ khi sử dụng kháng đông, giúp bệnh nhân có thể tuân thủ điều trị lâu dài

- Rivaroxaban (EINT-EXT): giảm 82% nguy cơ tái phát VTE, không làm tăng nguy cơ xuất huyết nặng so với giả dược
- Rivaroxaban 10mg, 20mg cho phép lựa chọn phác đồ linh hoạt tùy thuộc nguy cơ của bệnh nhân
- Hiệu quả và độ an toàn của rivaroxaban trong điều trị kéo dài VTE: đồng nhất từ RCT đến RWE, trên các nhóm dân số khác nhau; ít tương tác thuốc → tỷ lệ tuân thủ điều trị cao.