

Lựa chọn mới trong dùng kháng đông cho bệnh nhân ung thư có thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch?

PGS.TS.BS. Hoàng Bùi Hải

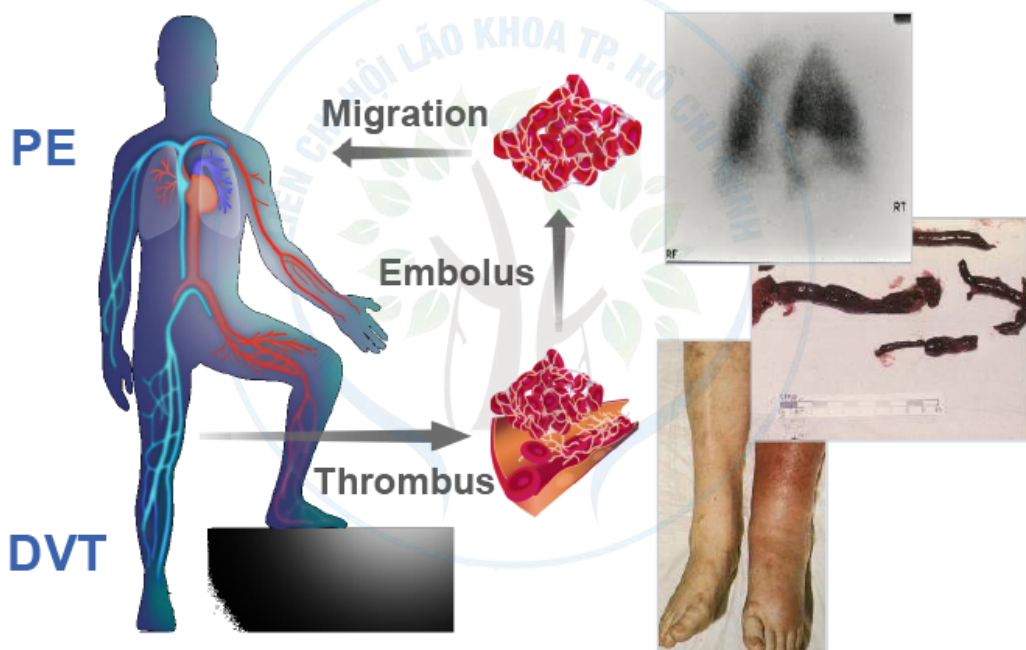
Trưởng khoa Cấp cứu & HSTC, PGĐ BV điều trị người bệnh COVID-19, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Giảng viên cao cấp Bộ môn HSCC

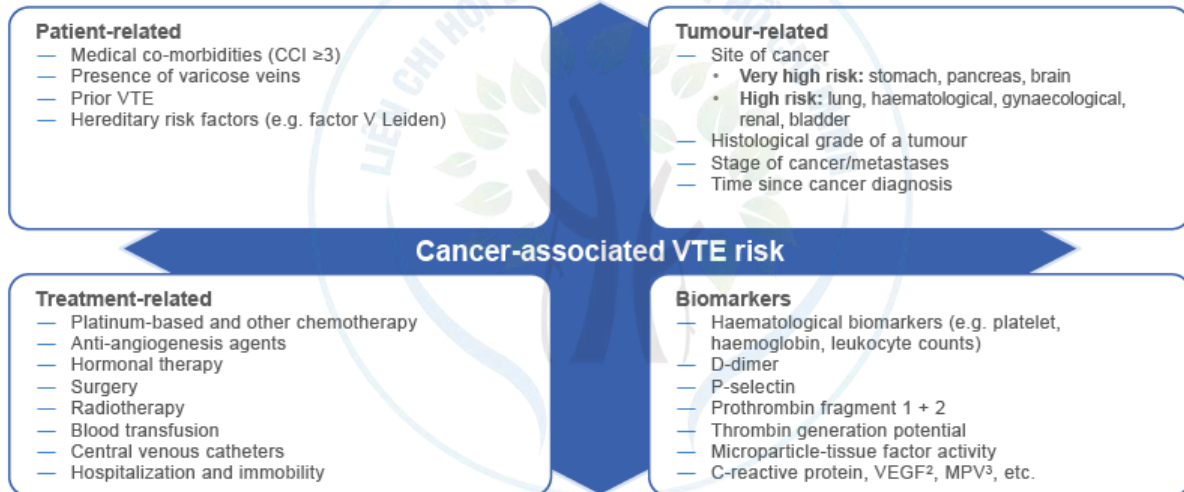
Trường Đại học Y Hà Nội



Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) bao gồm thuyên tắc phổi (PE) và huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới (DVT)



Bệnh nhân ung thư có nhiều yếu tố nguy cơ hình thành huyết khối¹



1. Ay C et al, *Thromb Haemost* 2017;117:219–230; 2. Malaponte G et al, *PLoS One* 2015;10:e0132496; 3. Riedl J et al, *Thromb Haemost* 2014;111:670–678

Bệnh nhân ung thư: Nhóm nguy cơ cao truyền tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE)

Tỉ lệ mắc và các yếu tố nguy cơ:

20% tổng các biến cố VTE là xảy ra trên bệnh nhân có ung thư¹

VTE là nguyên nhân tử vong **thường gặp** ở bệnh nhân ung thư, là nguyên nhân gây tử vong đứng thứ 2, chỉ sau chính ung thư^{2–4}

Tỉ lệ tái phát VTE ở bệnh nhân có ung thư cao gấp ~2–5 lần so với bệnh nhân VTE không có ung thư^{1,5–7}

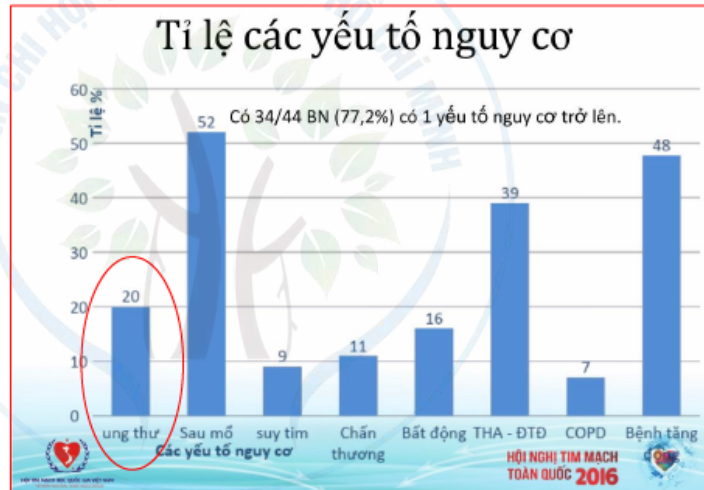
Một số loại ung thư thường gặp lại là những nhóm có gánh nặng huyết khối liên quan đến ung thư lớn nhất¹



1. Ay C et al, *Thromb Haemost* 2017;117:219–230; 2. Cohen AT et al, *Thromb Haemost* 2017;117:57–65; 3. Horsted F et al, *PLoS Med* 2012;9:e1001275; 4. Khorana AA et al, *J Thromb Haemost* 2007;5:632–634; 5. Chew HK et al, *Arch Intern Med* 2006;166:458–464; 6. Sallah S et al, *Thromb Haemost* 2002;87:575–579; 7. Stein PD et al, *Am J Med* 2006;119:60–68

Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân ung thư tại Việt Nam

- Nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh thuyên tắc phổi cấp được điều trị với rivaroxaban, theo dõi dọc tại Khoa cấp cứu & HSTC, BV ĐH Y Hà Nội, từ tháng 10/2015 đến tháng 08/2016
- 44 bệnh nhân được điều trị và đưa vào phân tích
- 20% bệnh nhân thuyên tắc phổi có **ung thư**- tương đồng với các báo cáo quốc tế



Hoàng Bùi Hải, Đỗ Giang Phúc. Kết quả điều trị thuyên tắc động mạch phổi bằng rivaroxaban. Hội nghị tim mạch toàn quốc 2016

Một số đặc điểm về ung thư ở bệnh nhân được chẩn đoán, điều trị lần đầu huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới tại Việt Nam

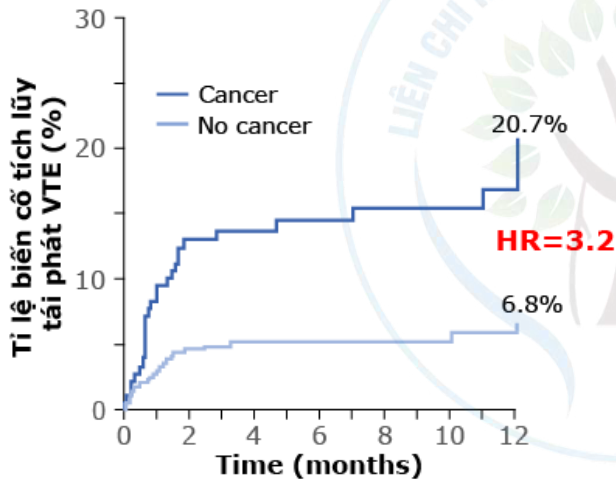
- ◆ Mô tả hồi cứu bệnh án huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới có triệu chứng
- ◆ 106/675 (16,1%) bệnh nhân có ung thư, nhóm tuổi gặp nhiều nhất là 51-60 tuổi (36,7%)
- ◆ Trong các bệnh nhân ung thư có huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới, **ung thư phổi là thường gặp nhất (27,5%)**
- ◆ 72,6% ung thư đã di căn xa

Nguyễn Nhật Mai, Hoàng Bùi Hải, Đinh Thị Thu Hương (2016). "Một số đặc điểm về ung thư ở bệnh nhân huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới được chẩn đoán và điều trị lần đầu". Y học Việt Nam, Tập 443- tháng 6, số 1, tr121-4.

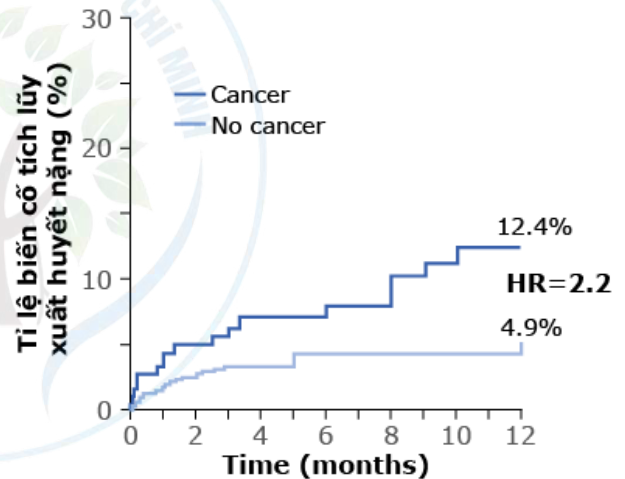
Thách thức trong điều trị VTE

Tỉ lệ biến cố trên bệnh nhân có điều trị với thuốc kháng đông (n=842)

Tái phát VTE



Xuất huyết nặng*



Dữ liệu từ trước khi có các thuốc DOACs.

*Defined as overt and associated with either a decrease in the haemoglobin level (at least 2.0 g/dl) or the need for transfusion (≥ 2 units of blood), if it was retroperitoneal or intracranial, or if the treatment had to be discontinued permanently.

Prandoni P *et al. Blood* 2002;100:3484–3488.

Cần nhắc nguy cơ huyết khối và nguy cơ chảy máu:

Tỷ lệ bệnh nhân ung thư tử vong do huyết khối cao gấp **9** lần xuất huyết

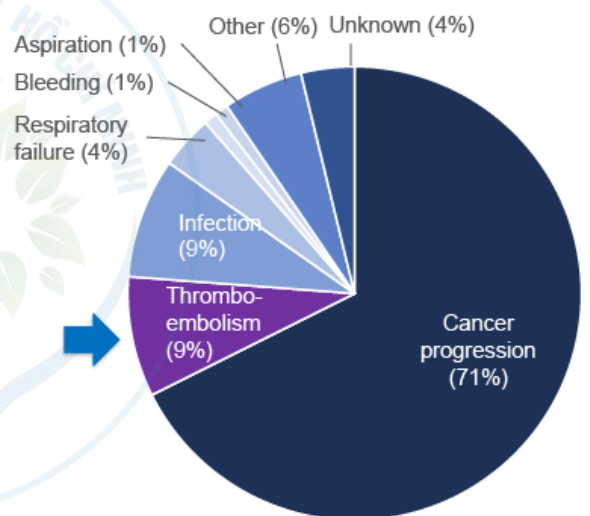
ORIGINAL ARTICLE

Check for updates

Direct Oral Anticoagulants Compared With Dalteparin for Treatment of Cancer-Associated Thrombosis: A Living, Interactive Systematic Review and Network Meta-analysis

MAYO CLINIC

Cancer outpatient* mortality



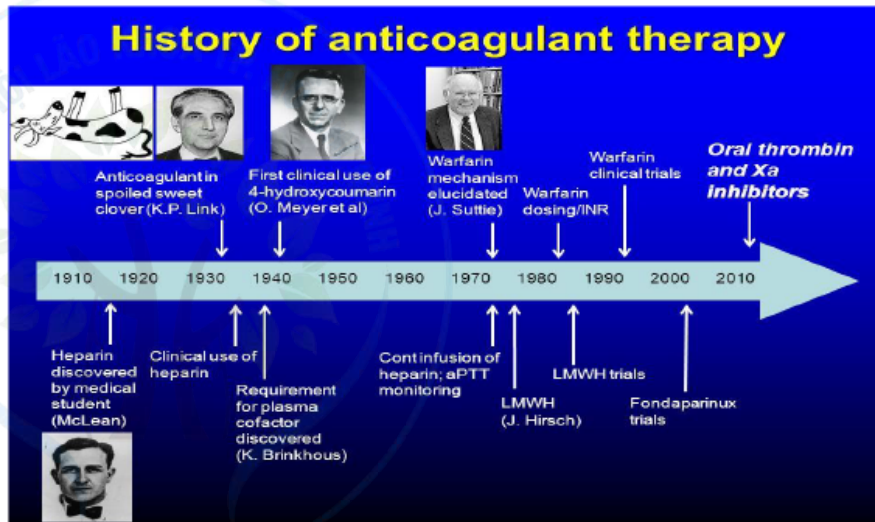
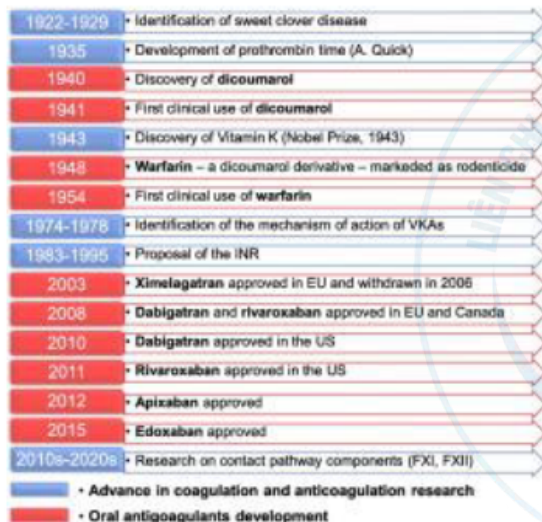
[MMA]	Edoxaban		DOACs		Aspirin	
	Edoxaban	Reversal	Reversal	Aspirin		
Venous thromboembolism recurrence						
Trial duration: 6 to 12 months						
Dalteparin	OR, 0.67 (0.44-1.02)	38 fewer per 1000 (49 fewer to 2 more)	OR, 0.41 (0.16-0.99)	52 fewer per 1000 (75 fewer to 4 fewer)	OR, 0.58 (0.37-0.90)	36 fewer per 1000 (55 fewer to 8 fewer)
91 per 1000 [†]	***O Low [†]	Rank 3	***O Moderate [†]	Rank 1	***O High [†]	Rank 2
Based on 1046 participants (1 RCT)			Based on 906 participants (1 RCT)		Based on 1442 participants (2 RCT)	
Major bleeding						
Trial duration: 6 to 12 months						
Dalteparin	OR, 1.78 (1.09-3.16)	26 more per 1000 (1 more to 69 more)	OR, 1.93 (0.71-5.80)	31 more per 1000 (10 fewer to 142 more)	OR, 0.88 (0.48-1.58)	4 fewer per 1000 (18 fewer to 20 more)
36 per 1000 [†]	***O Moderate [†]	Rank 4	O O Very low [†]	Rank 3	O O Low [†]	Rank 1
Based on 1046 participants (1 RCT)			Based on 906 participants (1 RCT)		Based on 1442 participants (2 RCT)	

*Receiving chemotherapy.

Khorana AA *et al. J Thromb Haemost* 2007;5:632–634.

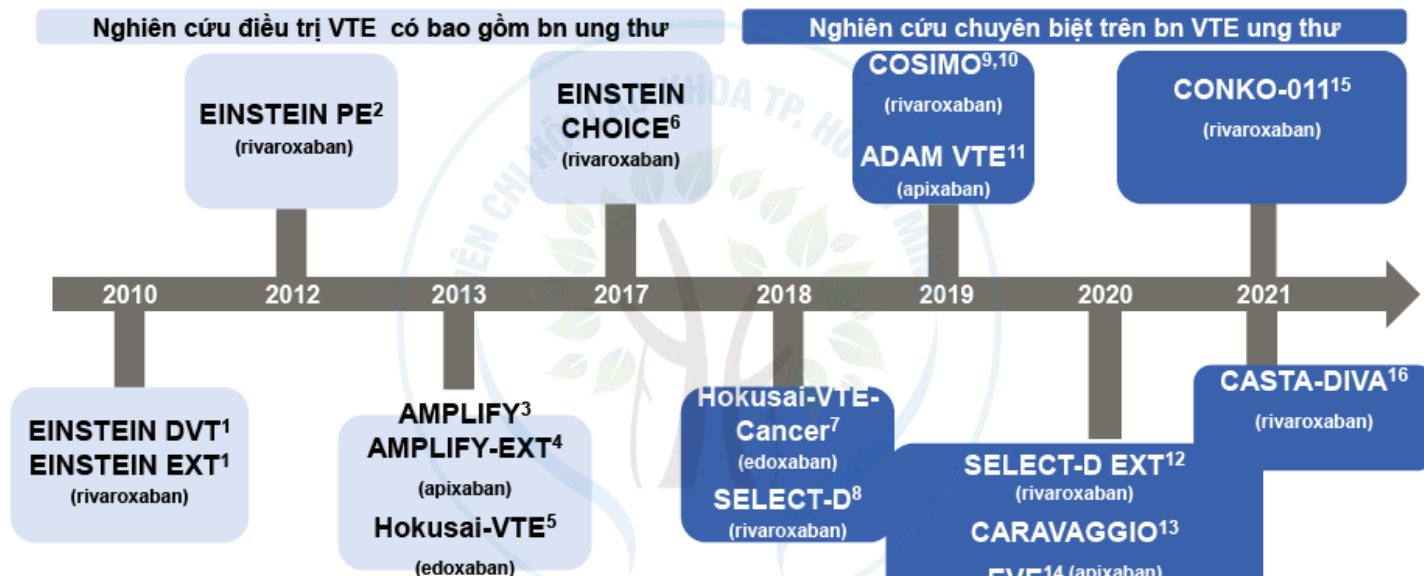
Riaz IB *et al. Direct Oral Anticoagulants Compared With Dalteparin for Treatment of Cancer-Associated Thrombosis: A Living, Interactive Systematic Review and Network Meta-analysis. Mayo Clin Proc.* 2022 Feb;97(2):308–324. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.10.041. Epub 2021 Jun 22. PMID: 34172290.

Lịch sử các thuốc kháng đông



<https://doi.org/10.1016/j.vph.2021.106918>

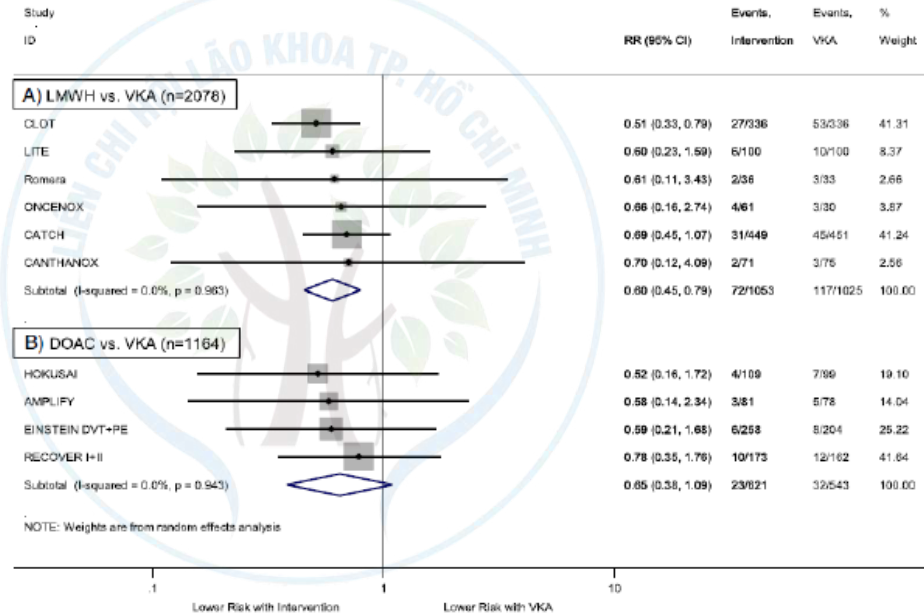
Các thử nghiệm lâm sàng của DOAC trên bn VTE ung thư



1. EINSTEIN Investigators, *N Engl J Med* 2010;363:2499–2510. 2. EINSTEIN Investigators, *N Engl J Med* 2012;366:1287–1307. 3. Agnelli G et al, *N Engl J Med* 2013;369:799–808. 4. Agnelli G et al, *N Engl J Med* 2013;368:899–908. 5. Hokusai-VTE Investigators, *N Engl J Med* 2013;369:1406–1415. 6. Weitz JI et al, *N Engl J Med* 2017;376:1211–1222. 7. Raskob GE et al, *N Engl J Med* 2018;378:615–624. 8. Young AM et al, *J Clin Oncol* 2018;36:2017–2023. 9. Cohen A et al, *Thromb Res* 2021;206:1–4. 10. Maraveyas A et al, *Res Pract Thromb Haemost* 2021;5:e12604. 11. McBane RD et al, *J Thromb Haemost* 2020;18:411–421. 12. Marshall A et al, *J Thromb Haemost* 2020;18:905–915. 13. Agnelli G et al, *N Engl J Med* 2020;382:1599–1607. 14. McBane RD et al, *Eur J Haematol* 2020;104:88–96. 15. Riess H et al, Isth. Philadelphia, USA, 17–21 July 2021. Poster LPB0041. 16. Planquette B et al, *Chest* 2022;161:781–790.

Điều trị VTE ung thư: LMWHs hoặc DOACs so với VKA

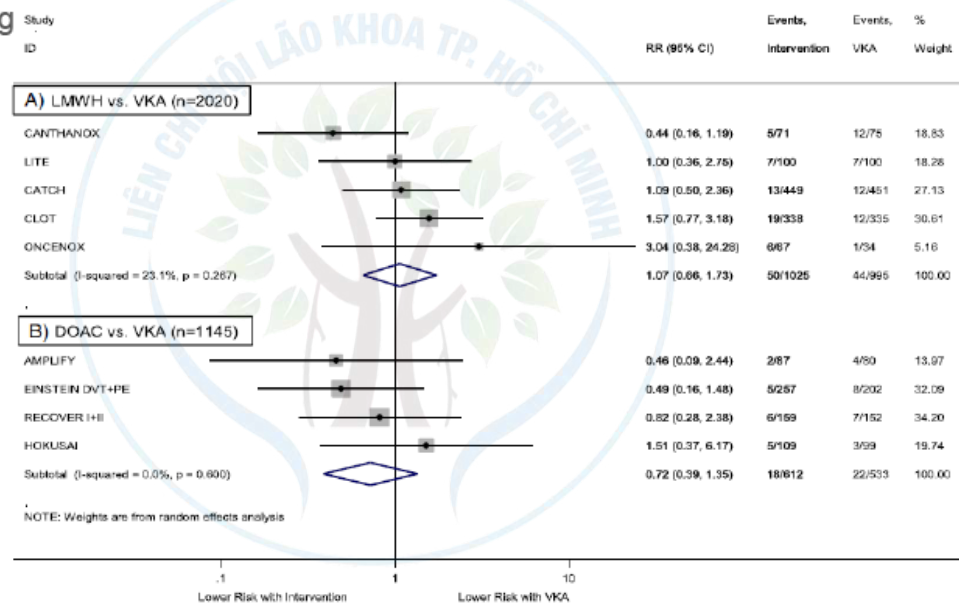
Nguy cơ tái phát VTE



Posch F, et al. Thromb Res 2015;136(3):582-589.

Điều trị VTE ung thư: LMWHs hoặc DOACs so với VKA

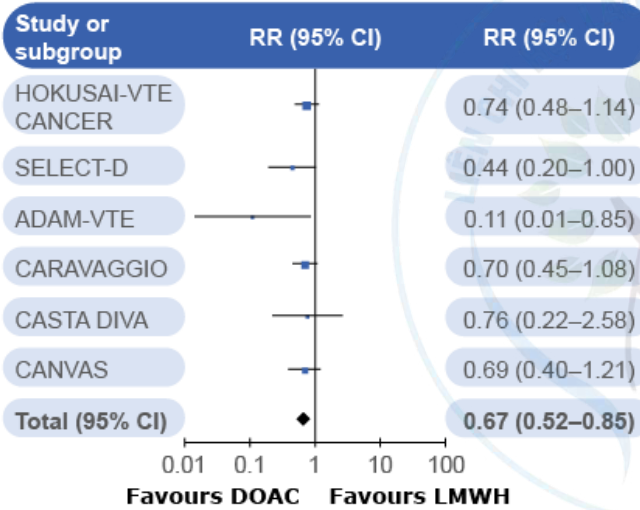
Nguy cơ xuất huyết nặng



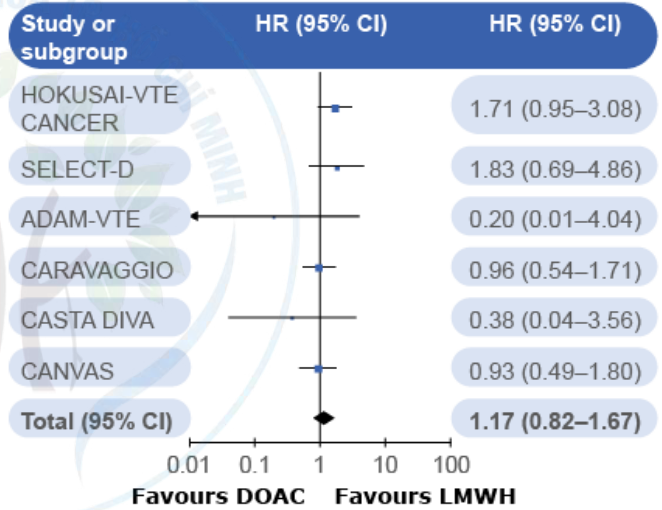
Posch F, et al. Thromb Res 2015;136(3):582-589.

Điều trị bệnh nhân VTE có ung thư: DOAC vs LMWH

VTE recurrence

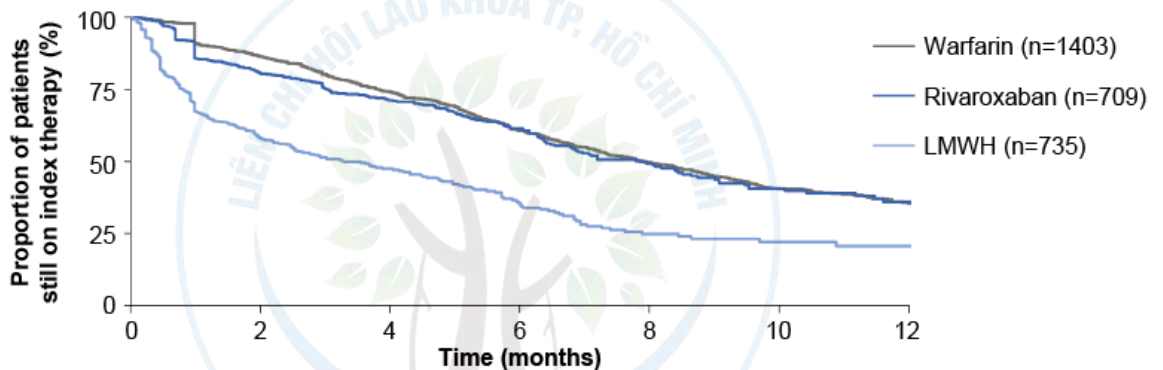


Major bleeding



Frere C et al. ASH. Atlanta, USA, 11–14 December 2021, Oral presentation 668. <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper150696.html> [accessed 4 Mar 2022]

Bệnh nhân VTE ung thư nếu dùng kháng đông đường uống gắn bó với điều trị lâu hơn so với điều trị bằng LMWH



Cohort	Median treatment duration	Kaplan–Meier rates of persistence	
		6 months	12 months
LMWH	3.3	37%	21%
Warfarin	7.9	61%	35%
Rivaroxaban	7.9	61%	36%

*Discontinuation was defined as a gap of no more than 60 days between the end of the days of supply of a dispensing and the start date of the next dispensing of the index therapy, if any

Khorana AA et al, Res Pract Thromb Haemost 2017;1:14–22

ESC 2022: Khuyến cáo điều trị VTE ở bệnh nhân ung thư

Khuyến cáo	Class	Level
Rivaroxaban, apixaban và edoxaban được khuyến cáo để điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch có triệu chứng hoặc phát hiện ngẫu nhiên ở bệnh nhân ung thư mà không có chống chỉ định	I	A
Khuyến cáo dùng LMWH để điều trị VTE có triệu chứng hoặc ngẫu nhiên ở bệnh nhân ung	I	A

LMWH hoặc các thuốc ức chế trực tiếp Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) được khuyến cáo để điều trị VTE ở bệnh nhân ung thư (I.A); Dabigatran hiện không được khuyến cáo cho nhóm bệnh nhân này.

Việc kéo dài thời gian điều trị chống đông máu ngoài 6 tháng nên được xem xét ở một số bệnh nhân được chọn mắc bệnh ung thư đang hoạt động kể cả di căn	Ila	A
Thời gian điều trị chống đông máu ở bệnh nhân ung thư bị VTE liên quan đến đặt catheter được khuyến cáo tối thiểu là 3 tháng và tiếp tục lâu hơn nếu catheter vẫn còn nguyên tại chỗ	I	C

2022 ESC guidelines on cardio-oncology (*European Heart Journal*; 2022- doi: 10.1093/eurheartj/ehac244)



European Society
For Medical Oncology

The leading professional organisation for medical oncology

Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline

Published online: 10 January 2023

Ann Oncol. 2023

Falanga A, Ay C, Di Nisio M, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee

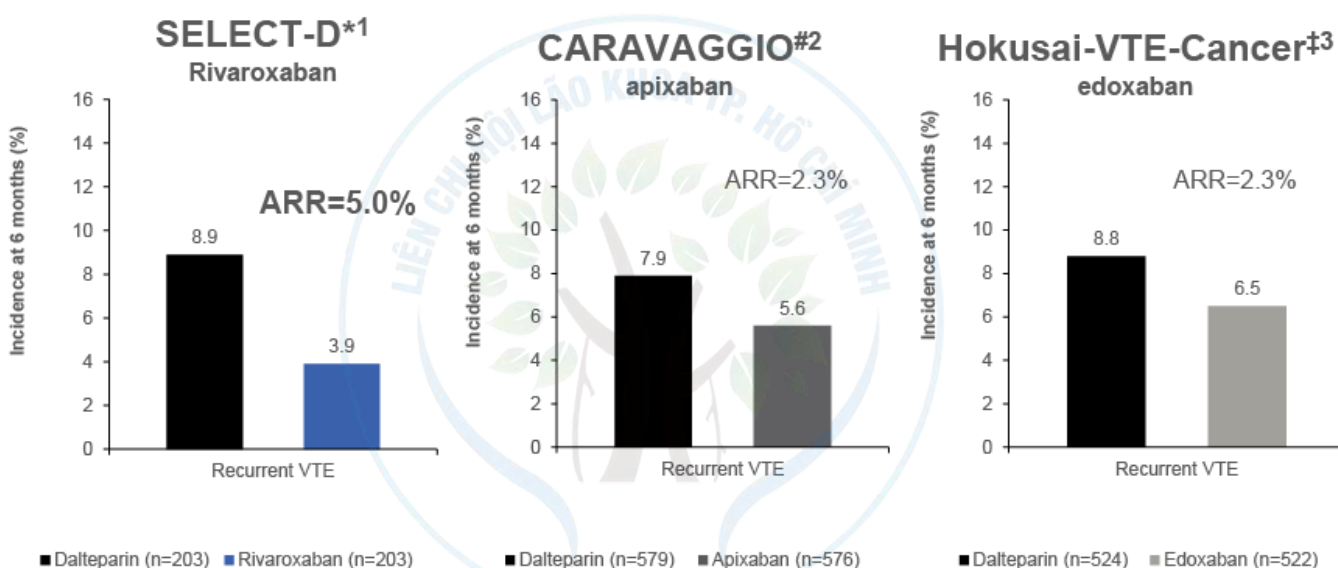
- Cancer-associated thrombosis is a major health problem that affects morbidity and mortality of people with cancer.
- Surgical and systemic pharmacological anticancer treatments have a significant impact on the thrombotic risk of patients.
- Primary thromboprophylaxis may be considered in high-risk ambulatory cancer patients using validated risk models.
- Anticoagulant treatment of venous thromboembolism in cancer patients is effective but may be associated with increased bleeding.
- LMWH or DOACs are effective treatments and generally safe options for cancer-associated thrombosis.

Khuyến cáo của Hội tim mạch quốc gia Việt Nam 2022

Khuyến cáo	Nhóm	Mức độ bằng chứng
Khuyến cáo ưu tiên heparin TLPT thấp để điều trị TTHKTM có triệu chứng hoặc phát hiện tình cờ, ở BN ung thư, đặc biệt ung thư đường tiêu hóa hoặc BN ung thư có tổn thương đường tiêu hóa	I	A
Cần nhắc lựa chọn một trong các NOAC thuộc nhóm ức chế yếu tố Xa (Rivaroxaban, Apixaban) thay cho heparin TLPT thấp để điều trị TTHKTM có triệu chứng hoặc phát hiện tình cờ, ở BN ung thư (trừ ung thư đường tiêu hóa, hoặc BN có tổn thương đường tiêu hóa)	IIa	A
Cần nhắc giảm một nửa liều Heparin TLPT thấp khi điều trị TTHKTM ở BN ung thư có số lượng tiểu cầu từ 25 - 50.000/ μ l	IIb	C
Điều trị chống đông ở BN ung thư bị TTHKTM nên được kéo dài ít nhất 6 tháng hoặc tới khi ung thư đã được chữa khỏi	IIb	B
Khuyến cáo điều trị chống đông tối thiểu 3 tháng, ở BN ung thư bị huyết khối trong ống thông (catheter) ngấm, và tiếp tục kéo dài nếu vẫn duy trì ống thông.	I	C

(1) Theo một số Hiệp hội quốc tế, các NOAC thuộc nhóm ức chế yếu tố Xa được ưu tiên lựa chọn điều trị TTHKTM ở BN ung thư, trừ BN có tiểu cầu < 50.000/ μ l; tổn thương gan tiến triển (men gan > 2 lần ngưỡng trên của giá trị bình thường); MLCT < 15 ml/phút; đang điều trị thuốc chuyển hóa qua con đường P-glycoprotein hay CYP3A4; ung thư đường tiêu hóa hoặc nguy cơ cao xuất huyết tiêu hóa.

Tỷ lệ tái phát VTE (6 tháng) trong các nghiên cứu RCT



For information only. Not for use for direct comparison between trials.

*6-month cumulative event rate: 11.0% with dalteparin versus 4.0% for rivaroxaban (HR=0.43 [95% CI 0.19–0.99]); #HR=0.63 (95% CI 0.37–1.07) $p < 0.001$ for non-inferiority; †HR=0.75 (95% CI 0.48–1.17).

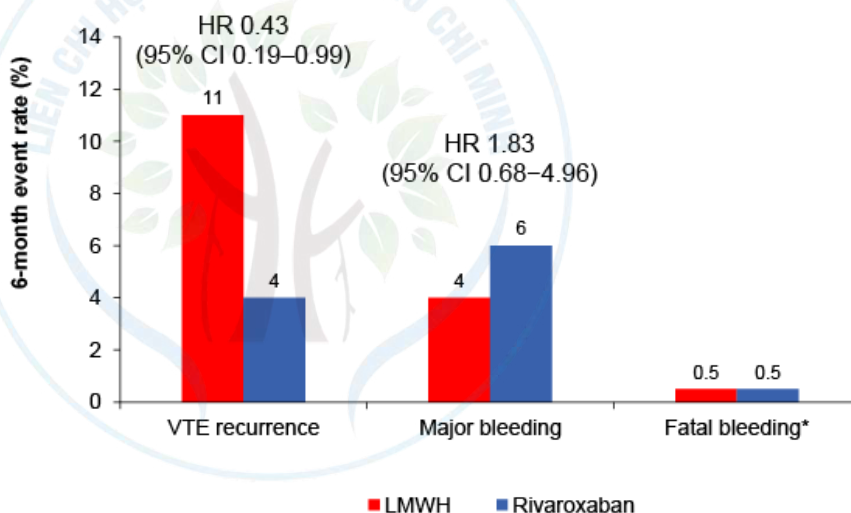
1. Young AM et al. J Clin Oncol 2018;36:2017–2023. 2. Agnelli G et al. N Engl J Med 2020;382(17):1599-1607. 3. Raskob GE et al. N Engl J Med 2018;378:615–624.

Rivaroxaban dự phòng hiệu quả tái phát VTE mà không tăng nguy cơ xuất huyết nặng.



Giảm nguy cơ tái phát VTE

SELECT-D, patients with CAT (N=406)

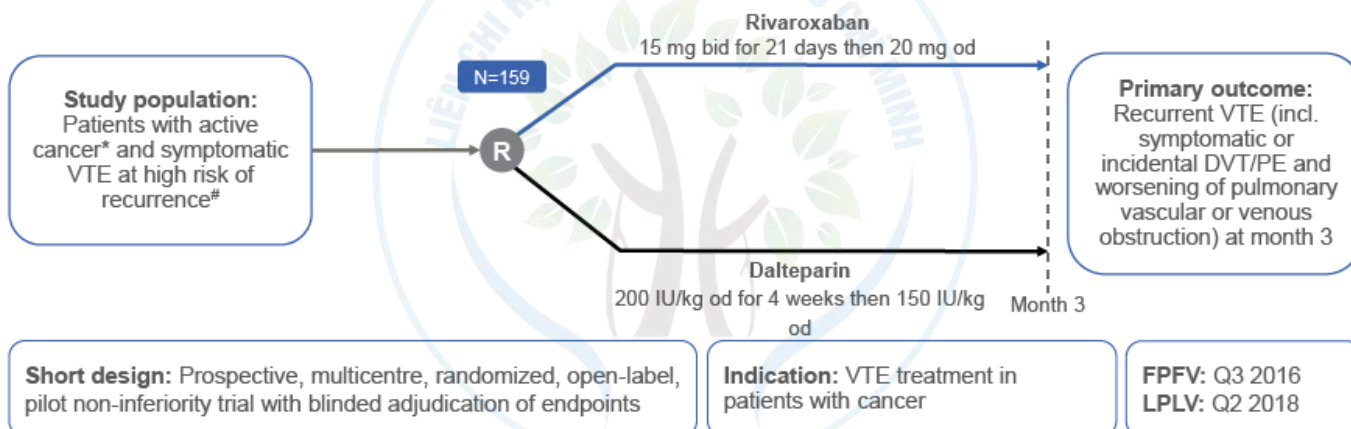


*One fatal bleeding event in each arm.

Young A et al. *J Clin Oncol* 2018;36:2017-2023.

CASTA-DIVA: Thiết kế nghiên cứu¹

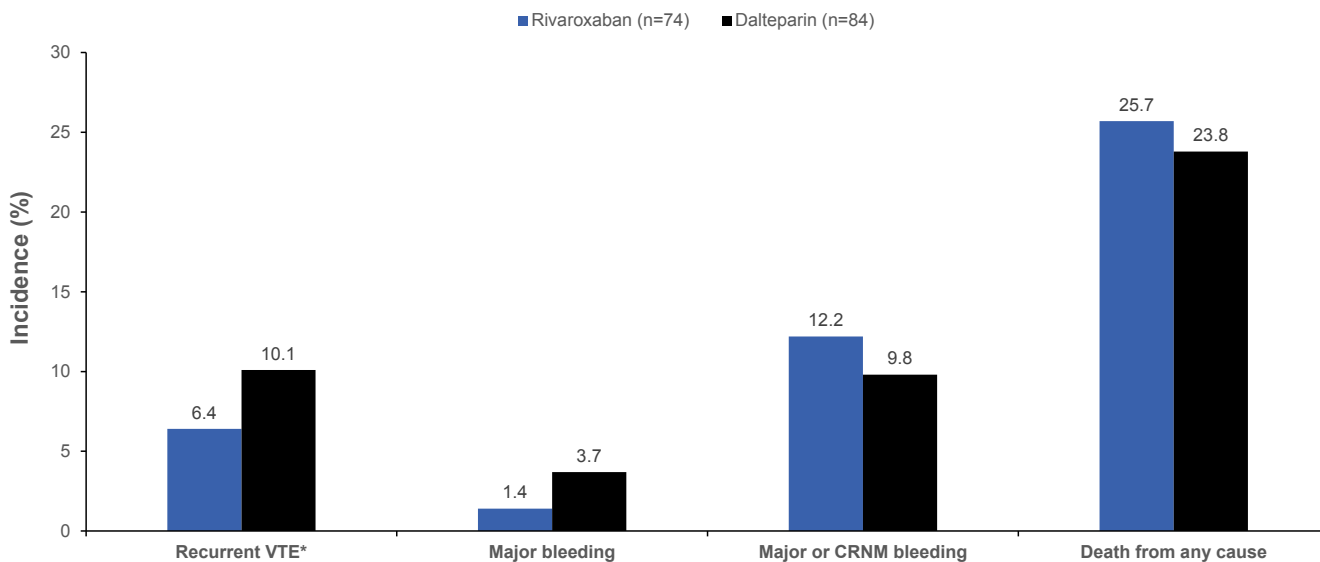
Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả, an toàn của rivaroxaban so với dalteparin trong điều trị VTE ở bệnh nhân có ung thư đang hoạt động* và có nguy cơ cao tái phát VTE[#]



*Solid active cancer, high-grade lymphoma or myeloma treated with immunomodulatory imide drugs (IMiDs; e.g. thalidomide or lenalidomide). Active cancer is defined as the presence of measurable disease or ongoing (or planned) chemotherapy, radiotherapy or targeted therapy at inclusion; [#]assessed using the modified Ottawa score.²

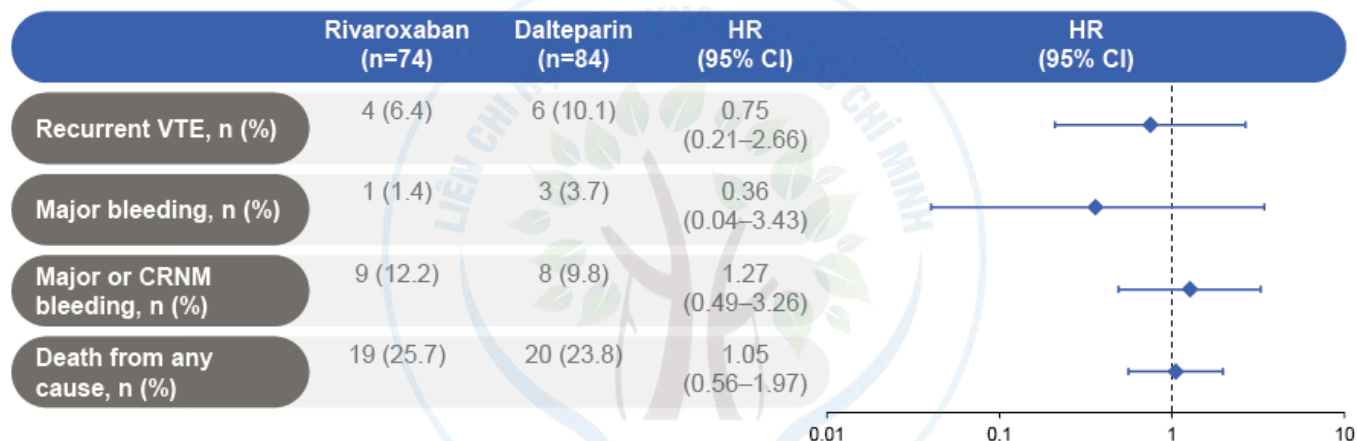
1. Louzada ML et al. *Circulation* 2012;126:448-454; 2. Planquette B et al. *Chest* 2022;161:781-790.

Kết cục nghiên cứu chính và phụ theo dõi tại ngày thứ 90 thống nhất với các nghiên cứu trước đó



*One PE and one asymptomatic recurrent VTE at 3 months in the rivaroxaban arm. Two PEs, three DVTs and three asymptomatic recurrent VTEs at 3 months in the dalteparin arm. Planquette B *et al. Chest* 2022;161:781–790.

Kết cục nghiên cứu chính và phụ theo dõi tại ngày thứ 90 thống nhất với các nghiên cứu trước đó



$P_{\text{non-inf}}$ for recurrent VTE was not significant

Planquette B *et al. Chest* 2022;161:781–790.

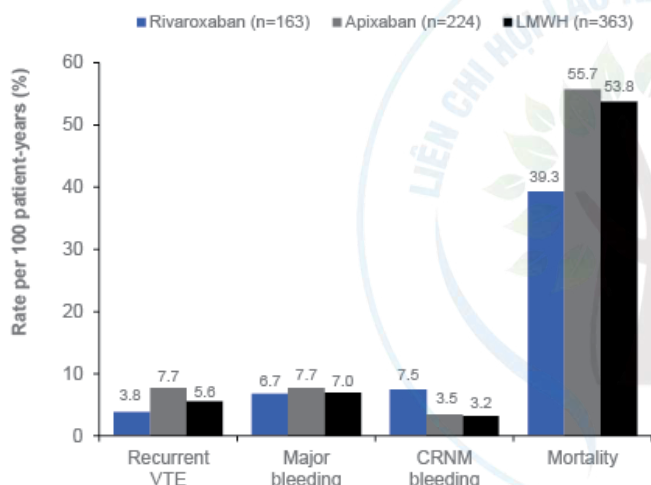
Đến các dữ liệu thực tế lâm sàng (RWE) trên bệnh nhân CAT điều trị với rivaroxaban



*Rivaroxaban vs aspirin.
1. Prins MH et al, *Thromb J* 2013;11:21; 2. The EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med* 2010;363:2499–2510; 3. Weitz JI, et al, *N Engl J Med* 2017;376:1211–1222; 4. Marshall A et al, *J Thromb Haemost* 2020;16:905–915; 5. Young AM et al, *J Clin Oncol* 2018;36:2017–2023; 6. Planquette B et al, *Chest* 2022;161:761–790; 7. Mantha S et al, *J Thromb Thrombolysis* 2017;43:166–171; 8. Soff G et al, *Res Pract Thromb Haemost* 2019;3:349–356; 9. Riess H et al, ISTH. Philadelphia, USA, 17–21 July 2021. Poster LPB0041; 10. Cohen AT et al, *Thromb Res* 2021;206:1–4; 11. Maraveyas A et al, *Res Pract Thromb Haemost* 2021;5:e12604; 12. Costa OS et al, *Blood Adv* 2020;4:4045–4051; 13. Wysokinski WE et al, *Am J Hematol* 2019;94:1185–1192; 14. Houghton ED et al, *Mayo Clin Proc* 2021;96:2793–2805; 15. Coleman C et al, ASH. Atlanta, USA, 10–14 December 2021. Poster 2132. 16. Bayer. 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05112668> [Accessed 24 May 2022]. 17. Streiff MB et al, *Am J Hematol* 2018;93:664–671; 18. Kohn CG et al, *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:491–497; 19. Søgaard M et al, *Cancer Med* 2019;8:1044–1053; 20. Ageno W et al, *TH Open* 2017;1:e33–e42; 21. Khorana AA et al, *Am J Hematol* 2019;94(2):E58-E61

Mayo Thrombophilia Clinic 2019: Rivaroxaban giảm tử vong do mọi nguyên nhân so với Apixaban (67%) hoặc LMWH (27%) trên VTE ung thư

Tỉ lệ tử vong giảm rõ rệt ở nhóm rivaroxaban so với apixaban và enoxaparin



	Apixaban vs rivaroxaban	Rivaroxaban vs LMWH
	HR (95% CI); p-value	
Recurrent VTE	1.31 (0.51–3.36); 0.57	0.85 (0.36–2.06); 0.73
Major bleeding	0.73 (0.32–1.66); 0.45	1.23 (0.61–2.50); 0.57
CRNM bleeding	0.31 (0.11–0.91); 0.03	2.84 (1.24–6.50); 0.01
Mortality	1.67 (1.20–2.33); 0.002	0.73 (0.56–0.96); 0.03

The most common sites of bleeding were the gastrointestinal and genitourinary tract. Three patients treated with apixaban and two with enoxaparin died because of intracranial bleeding to the tumour. There were no known deaths from VTE recurrence

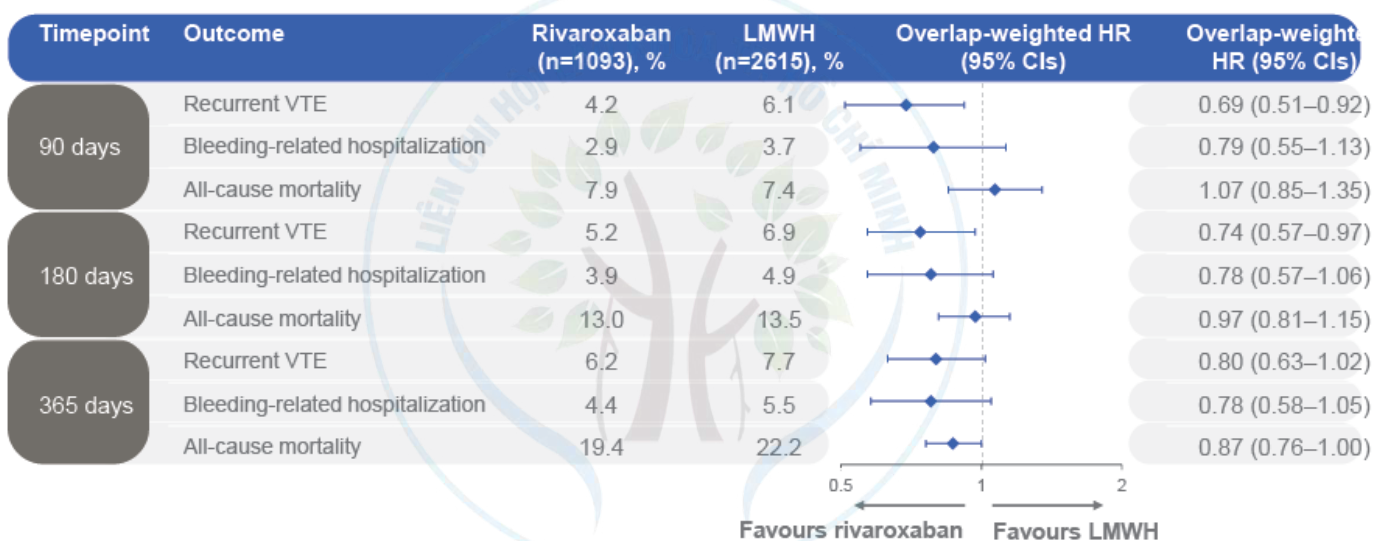
Wysokinski WE et al, *Am J Hematol* 2019;94:1185–1192

OSCAR-US: Observational Studies in Cancer-Associated Thrombosis for Rivaroxaban – US Cohort

Craig I. Coleman, Kimberly Snow Caroti, Khaled Abdelgawwad, George Psaroudakis, Samuel Fatoba, Marcela Rivera, Gunnar Brobert, Christopher Brescia, Alexander T. Cohen, Alok A. Khorana, Cecilia Becattini, Agnes Y.Y. Lee, Anders Ekblom and Marc Carrier

OSCAR-US

Rivaroxaban cải thiện rõ rệt tỉ lệ tái phát VTE ở ngày 90 và 180 so với LMWH trên các thuần tập bệnh nhân được ISTH khuyến cáo



Nguy cơ nhập viện do xuất huyết không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhánh nghiên cứu, rivaroxaban có xu hướng cải thiện tiên lượng sống tại thời điểm đánh giá 1 năm

Coleman C. et al. ASH, Atlanta, USA, 10–14 December 2021, Poster 2132

CA LÂM SÀNG

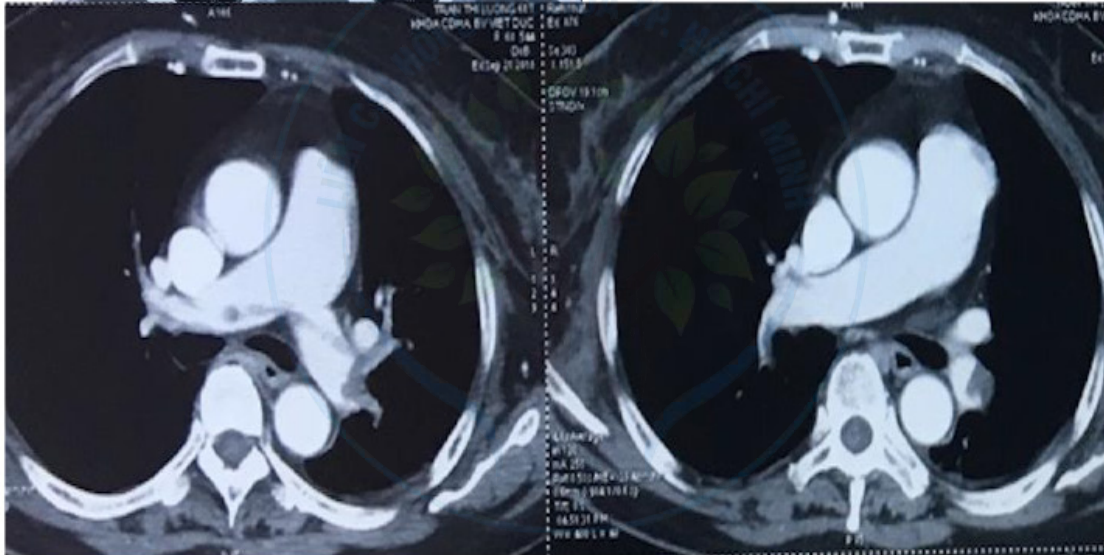
Tắc động mạch phổi / U não?

CA LÂM SÀNG

- Nữ, 68 tuổi, vào viện vì khó thở
 - Tiền sử: RL lipid máu
 - Trước vào viện 12 ngày, bệnh nhân tự ngã, đập đầu xuống đất, bệnh nhân được đưa vào bệnh viện tỉnh, được chụp CLVT sọ não phát hiện khối u màng não lớn - > chuyển BV Việt Đức, đang chờ phẫu thuật bệnh nhân đột ngột xuất hiện: KHÓ THỞ, tụt huyết áp -> MSCT động mạch phổi: Tắc động mạch phổi cấp
- > BV ĐHYHN

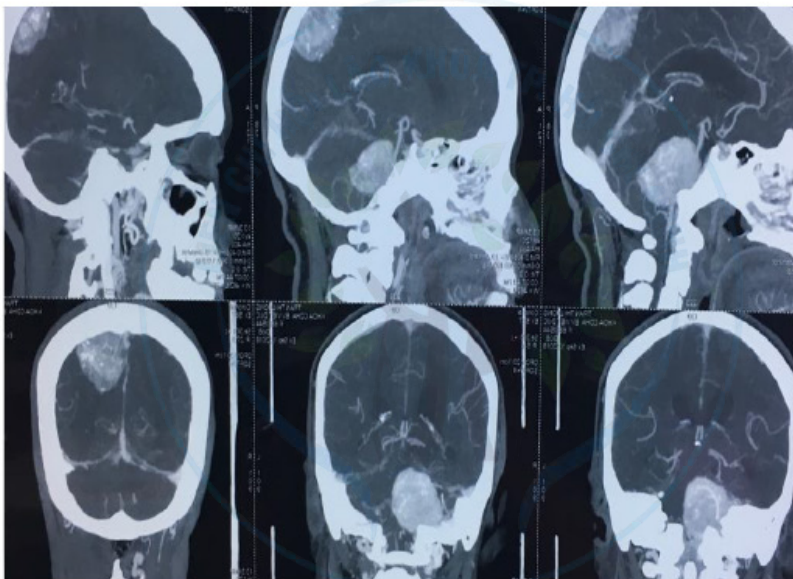
Hoàng Bùi Hải và cs

Huyết khối vất ngang thân chung ĐMP



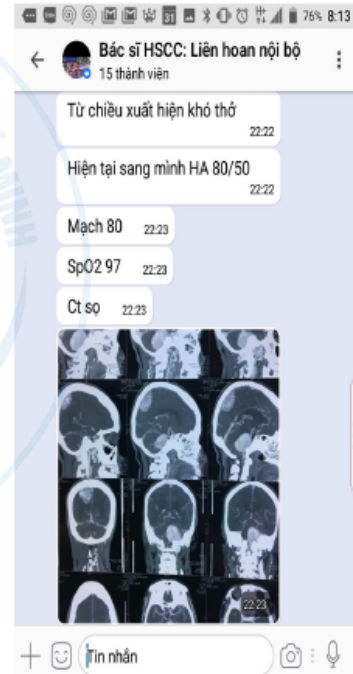
Hoàng Bùi Hải và cs

U màng não tăng sinh mạch



Hoàng Bùi Hải và cs

- ◆ Tỉnh
- ◆ Mệt
- ◆ NT: 80 ck/ph
- ◆ HA: 80/50 mmHg
- ◆ SpO₂ :97% (oxy kính)



Hoàng Bùi Hải và cs

- ❖ Siêu âm tim: Giãn thất phải
- ❖ ProBNP : 176 pmol/l
- ❖ Troponin T: 568,2 ng/l



Hoàng Bùi Hải và cs

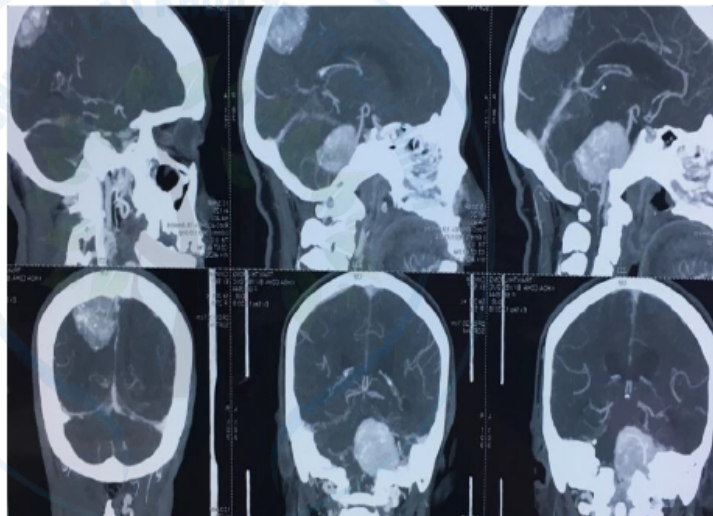
Điều trị ?

- ◆ Thở oxy
- ◆ Dobutamin
- ◆ Heparin
- ◆ Tiêu sợi huyết tPA?
 - TĐMP cấp
 - Có tụt huyết áp
 - Tăng gánh thất phải
 - Tăng men tim (tropT và NT-ProBNP)

Hoàng Bùi Hải và cs

Điều trị

- ◆ U màng não giàu mạch máu



Hoàng Bùi Hải và cs

❖ **LẤY HUYẾT
KHỐI QUA
CATHETER**



Hoàng Bùi Hải và cs

❖ **RA VIỆN SAU 7 NGÀY ĐIỀU TRỊ :**
Rivaroxaban 15mg x 2 viên/ngày.

Hoàng Bùi Hải và cs

Kết luận

- ◆ Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân ung thư không hiếm gặp.
- ◆ Bệnh nhân VTE có kèm ung thư thì nguy cơ tử vong, nguy cơ huyết khối, nguy cơ chảy máu đều cao hơn bệnh nhân VTE không có ung thư. Tuy vậy nguy cơ tử vong do huyết khối cao gấp 9 lần nguy cơ tử vong do xuất huyết.
- ◆ Trên bệnh nhân VTE có ung thư, rivaroxaban là thuốc DOAC giúp giảm 57% nguy cơ tái phát VTE, đồng thời ko làm tăng xuất huyết nặng, xuất huyết gây tử vong.
- ◆ Dữ liệu thực tế lâm sàng xác nhận hiệu quả và an toàn của rivaroxaban trong điều trị VTE ở bệnh nhân ung thư