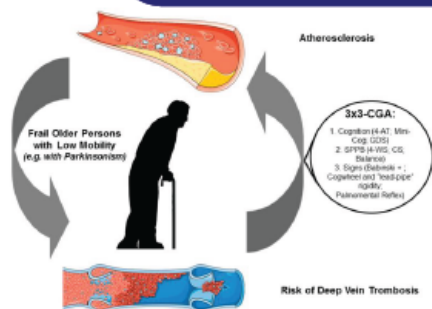




## CẬP NHẬT ĐIỀU TRỊ THUYỀN TẮC HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH Ở NGƯỜI CAO TUỔI



TS.BS. Thân Hà Ngọc Thế  
Bộ môn Lão khoa – ĐHYD TPHCM  
Khoa Lão-CSGN – BV ĐHYD TPHCM

Updated VTE management in OAs – 15.04.2023

1



## MỤC TIÊU



### BIẾT và HIỂU:

- Gánh nặng bệnh lý thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE – Venous ThromboEmbolicism) ở người cao tuổi (NCT)
- Những lựa chọn/ cân nhắc trong điều trị VTE ở NCT

HTA management in OAs – 15.04.2023

2



## DÀN BÀI

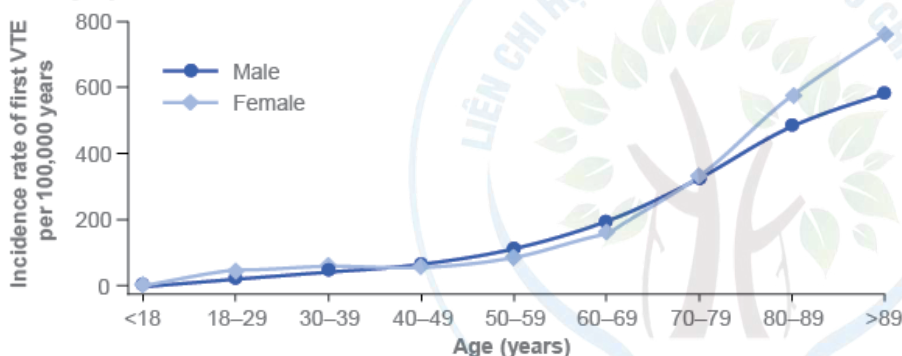
1. Gánh nặng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE – Venous ThromboEmbolism) ở người cao tuổi (NCT)
2. Lựa chọn điều trị VTE ở bệnh nhân cao tuổi
3. Điều trị VTE kéo dài ở bệnh nhân cao tuổi
4. Tuân thủ điều trị VTE ở bệnh nhân cao tuổi
5. Take home message

HTA management in OAs – 15.04.2023

3

### Phần lớn các biến cố VTE xảy ra ở người từ 70 tuổi trở lên

VTE tỷ lệ mắc mới



Xấp xỉ 6 trên 10 biến cố VTE là ở bệnh nhân từ 70 tuổi trở lên<sup>2</sup>

Dữ liệu từ nghiên cứu đoàn hệ từ UK CPRD giữa 2001 và 2011 (quan sát trên 26.9 triệu bệnh nhân)<sup>1</sup>

1. Adapted from: Martinez et al. *Thromb Haemost* 2014;112:255–263, 2. *Engbers MJ et al J Thromb Haemost* 2010;8:2105–2112





## DÀN BÀI

1. Gánh nặng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE – Venous ThromboEmbolicism) ở người cao tuổi (NCT)
2. Lựa chọn điều trị VTE ở bệnh nhân cao tuổi
3. Điều trị VTE kéo dài ở bệnh nhân cao tuổi
4. Tuân thủ điều trị VTE ở bệnh nhân cao tuổi
5. Take home message

### Các yếu tố cần cân nhắc khi lựa chọn kháng đông trên bệnh nhân cao tuổi

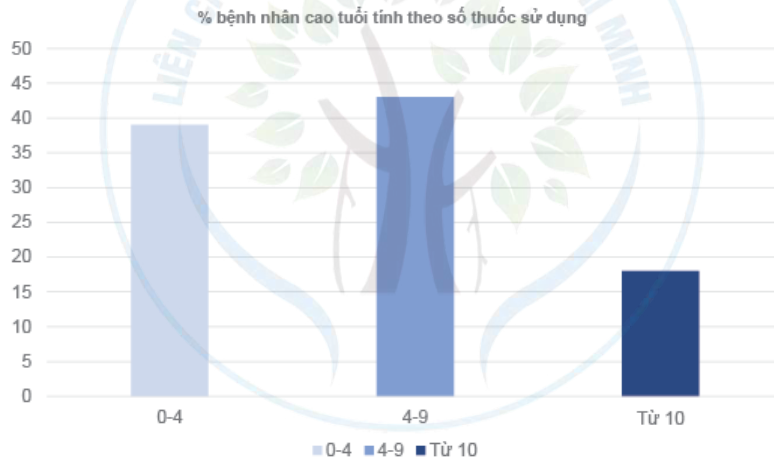
- ◆ Dược động học của các thuốc kháng đông trên người cao tuổi bị thay đổi do nhiều yếu tố → Hiệu quả dự phòng huyết khối cũng như nguy cơ xuất huyết có thể thay đổi theo.

Absorption	Reduced gastric emptying Increased gastric pH Decreased absorption surface Decreased gastrointestinal motility Decreased blood flow
Distribution	Decrease in body mass Decrease in total body water Increase in fat mass Decreased blood flow Decreased serum albumin Increased $\alpha$ 1 acid glycoprotein
Metabolism	Decrease in hepatic mass Reduced hepatic blood flow Decreased hepatic metabolic clearance
Elimination	Decrease in biliary secretion Decrease in renal mass Reduced renal blood flow Decrease in glomerular filtration Decrease in tubular secretion



## Các yếu tố cần cân nhắc khi lựa chọn kháng đông trên bệnh nhân cao tuổi

- ◆ Người cao tuổi thường có nhiều bệnh đồng mắc và thường phải sử dụng nhiều thuốc → tăng nguy cơ tương tác thuốc, bệnh nhân dễ quên và khó tuân thủ



van Dam, C.S., Labuschagne, H.A., van Keulen, K. et al. Polypharmacy, comorbidity and frailty: a complex interplay in older patients at the emergency department. *Eur Geriatr Med* 13, 840–857 (2022). <https://doi.org/10.1007/s41998-022-00884-y>

## Hạn chế của các thuốc kháng đông truyền thống

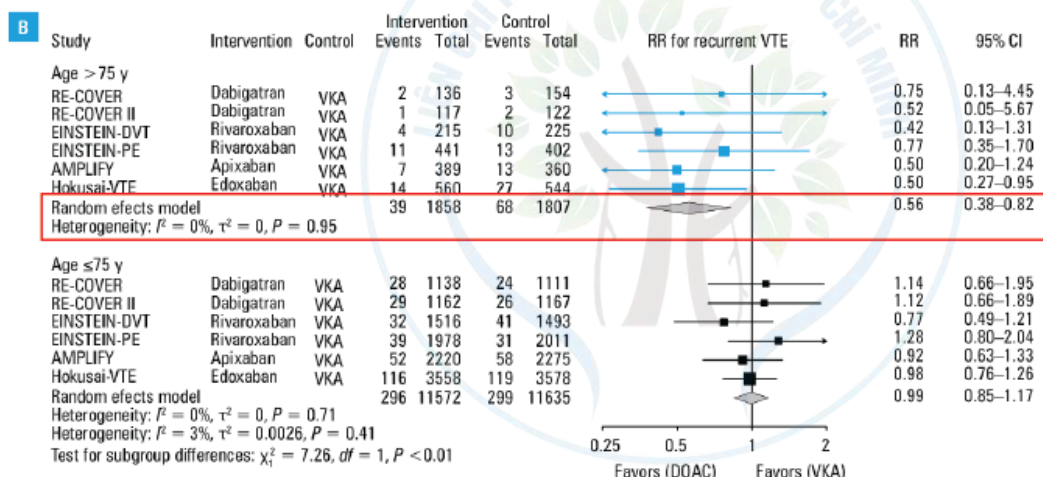
- ◆ UFH<sup>1</sup>
  - Đường dùng: tiêm truyền
  - Theo dõi và chỉnh liều
  - Nguy cơ giảm tiểu cầu do Heparin (HIT)
- ◆ LMWH<sup>1</sup>
  - Đường dùng tiêm
  - Chỉnh liều theo cân nặng và chức năng thận
- ◆ Thuốc kháng Vitamin K<sup>2</sup>
  - Khoảng điều trị hẹp
  - Tương tác với nhiều thuốc và thức ăn
  - Phải theo dõi thường xuyên và chỉnh liều



1. Hirsh J et al, *Chest* 2008;133;141S–159S; 2. Ansell J et al, *Chest* 2008;133;160S–198S

## Điều trị VTE trên bệnh nhân cao tuổi

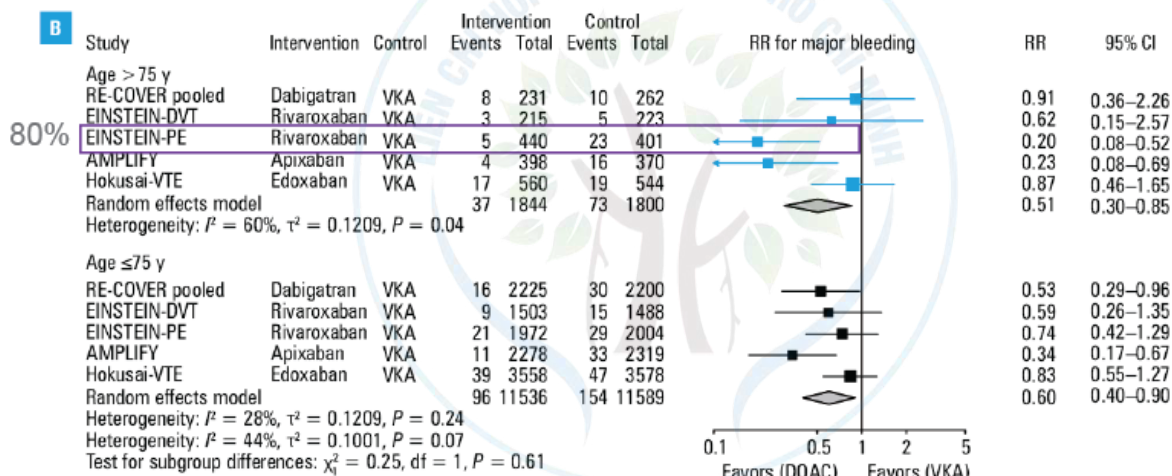
- ◆ NOAC: vượt trội VKA: giảm 44% nguy cơ tái phát VTE ở nhóm bệnh nhân cao tuổi



Pol Arch Intern Med. 2020; 130 (6): 529-538

## Điều trị VTE trên bệnh nhân cao tuổi

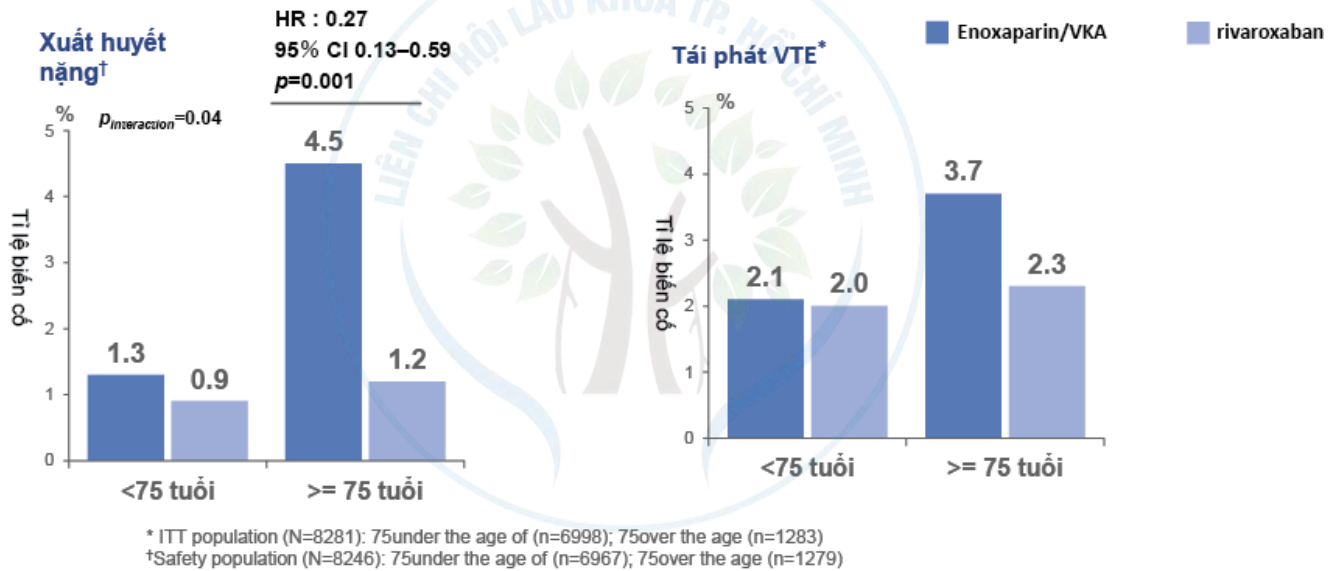
- ◆ Nguy cơ xuất huyết ở nhóm bn cao tuổi cao hơn ở cả NOAC và VKA. Tuy nhiên **nguy cơ xuất huyết ở nhóm bệnh nhân cao tuổi thấp hơn khi sử dụng NOACs**; kết quả này đồng nhất với kết quả trên nhóm dân số trẻ hơn



Pol Arch Intern Med. 2020; 130 (6): 529-538

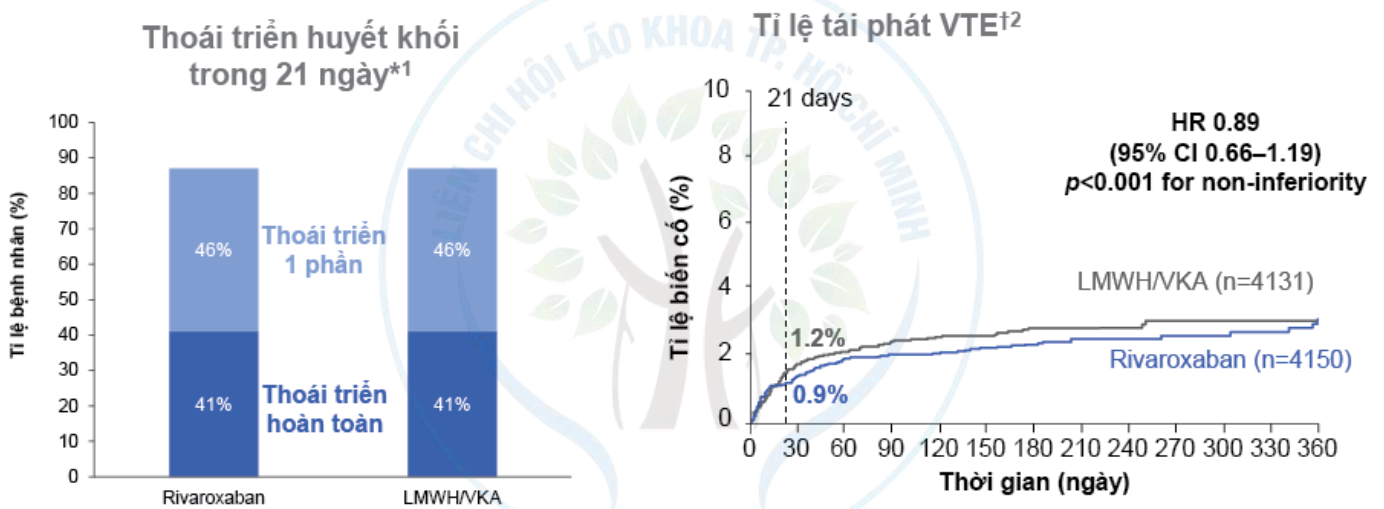
## Phân tích dưới nhóm của nghiên cứu EINSTEIN dựa trên tuổi của bệnh nhân

Ở bn trên 75 tuổi, rivaroxaban cho thấy hiệu quả điều trị và an toàn vượt trội so với đt truyền thống



Geldhof V et al. Thrombosis Journal (2014)

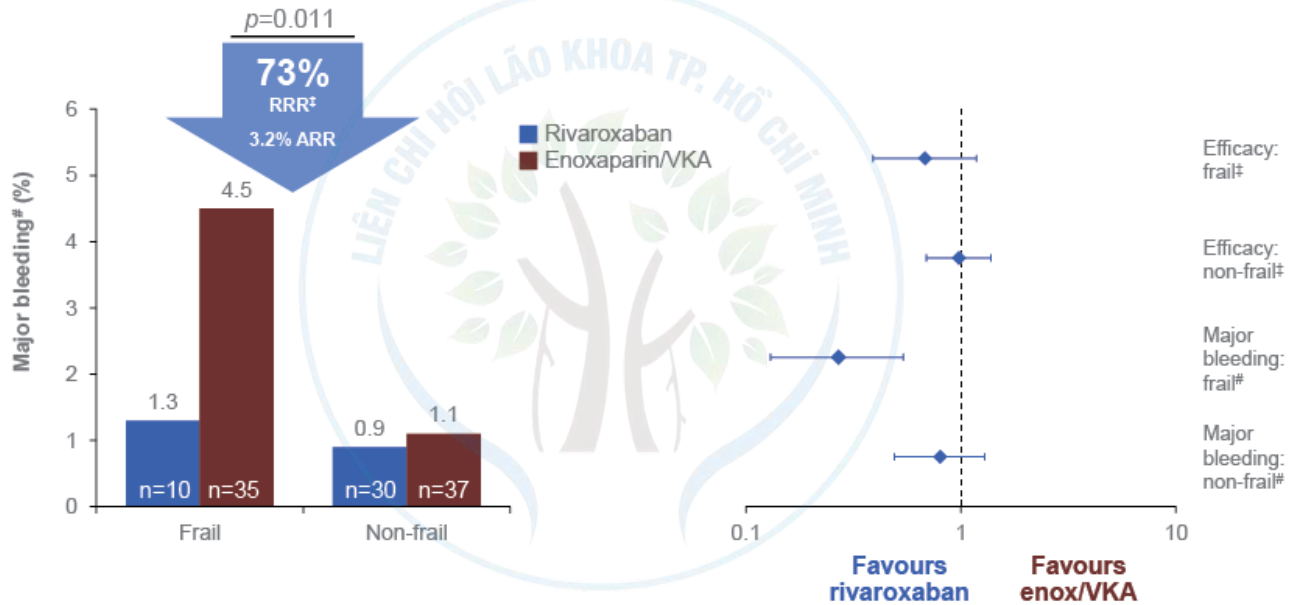
## Rivaroxaban cho thấy hiệu quả thoái triển huyết khối tương tự so với điều trị bằng LMWH/VKA



\*Predefined analysis of the EINSTEIN PE study. <sup>†</sup>The primary safety endpoint (composite of major bleeding and CRNMB) occurred in 9.4% of patients receiving rivaroxaban and 10.0% of patients receiving standard therapy (HR 0.93, 95% CI 0.81–1.06).

1. Van Es J et al. *J Thromb Haemost* 2013;11:879–885; 2. Prins MH et al. *Thromb J* 2013;11:21.

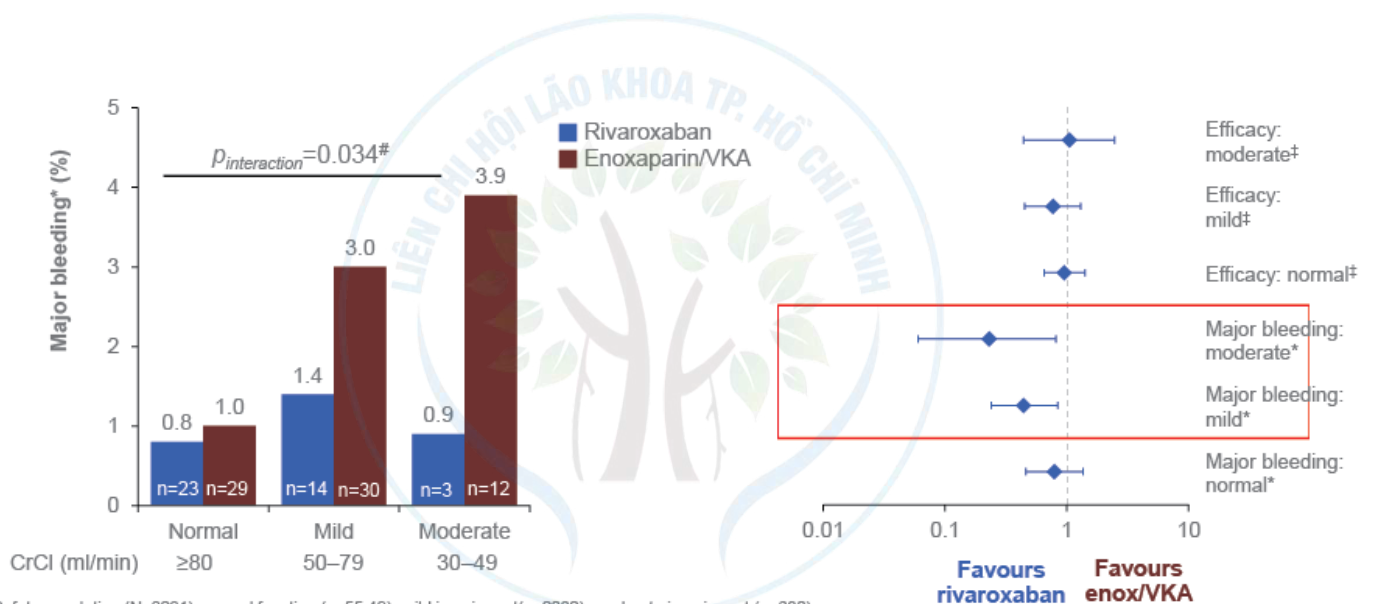
Nhóm đối tượng bệnh nhân suy yếu\*:  
hưởng lợi nhiều hơn từ rivaroxaban



\*One or more of: >75 years old, CrCl <50 ml/min, low body weight (≤50 kg); #Safety population (N=8246); frail patients (n=1567); †ITT population (N=8281); frail patients (n=1573)  
Prins MH et al. *Thromb J* 2013;11:21

eINSTEIN DVT PEV

Nhóm bệnh nhân suy giảm chức năng thận:  
sử dụng rivaroxaban ít xuất huyết hơn so với điều trị truyền thống



\*Safety population (N=8281): normal function (n=55,49); mild impairment (n=2032); moderate impairment (n=630); severe impairment (n=20); #treatment group × renal function interaction; †ITT population (N=8281): normal function (n=5569); mild impairment (n=2,037); moderate impairment (n=636); severe impairment (n=21)

Bauersachs RM et al. *Thromb J* 2014;12

eINSTEIN DVT PEV



## Tính an toàn của rivaroxaban khi sử dụng cho những 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. Bistervels<sup>1</sup> | Roisin Bavalia<sup>1</sup> | Martin Gebel<sup>2</sup> | Anthonie W. A. Lensing<sup>2</sup> | Saskia Middeldorp<sup>1,3</sup> | Martin H. Prins<sup>4</sup> | Michiel Coppens<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Vascular Medicine, Amsterdam Cardiovascular Sciences, Amsterdam University Medical Centers, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

<sup>2</sup>Bayer 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.

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

## Nguy cơ xuất huyết nặng ở BN dùng rivaroxaban vs BN dùng VKA. tùy theo số thuốc dùng kèm và sự hiện diện của ức chế CYP3A4/Pgp

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 <sup>a</sup>							
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> <sub>interaction</sub> .002							
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> <sub>interaction</sub> .25							

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 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>									
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> <sub>interaction</sub> 0.636									
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> <sub>interaction</sub> 0.351									

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



## DÀN BÀI

1. Gánh nặng truyền tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE – Venous ThromboEmbolicism) ở người cao tuổi (NCT)
2. Lựa chọn điều trị VTE ở bệnh nhân cao tuổi
3. **Điều trị VTE kéo dài ở bệnh nhân cao tuổi**
4. Tuân thủ điều trị VTE ở bệnh nhân cao tuổi
5. Take home message

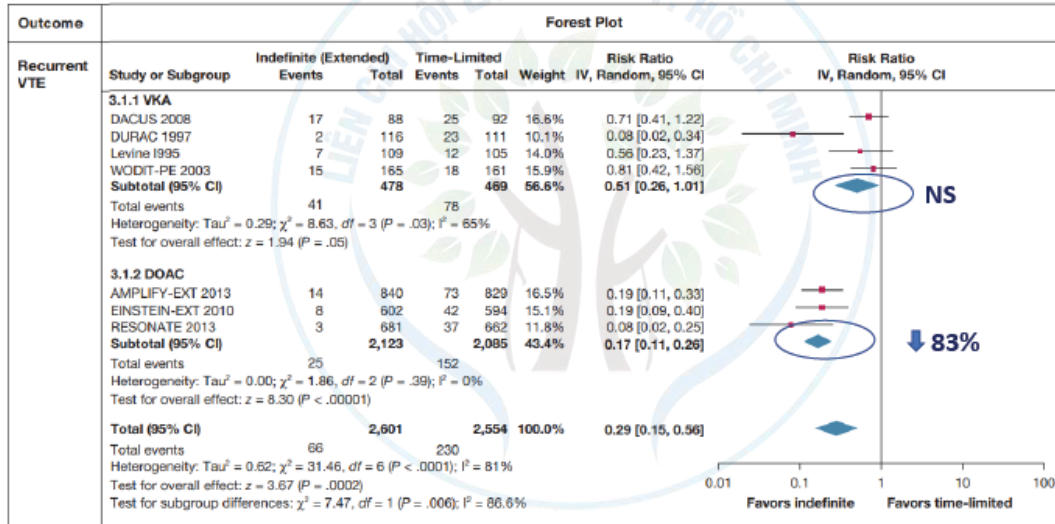
### Những ai cần điều trị VTE kéo dài?



\*Estimated annual risk for long-term recurrence.  
Konstantinides SV et al. *Eur Heart J* 2019;doi:10.1093/eurheartj/ehz405.

## NOAC trong điều trị VTE kéo dài

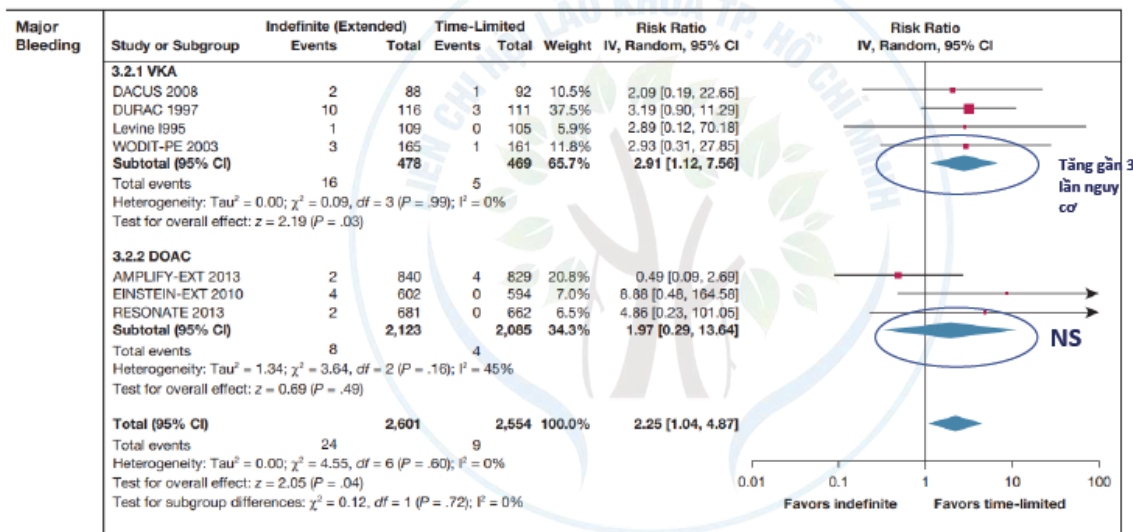
NOACs cho thấy hiệu quả rõ rệt trong điều trị VTE kéo dài



\*1. Stevens SM, et al Chest. 2021;160(6):e545-e608.;

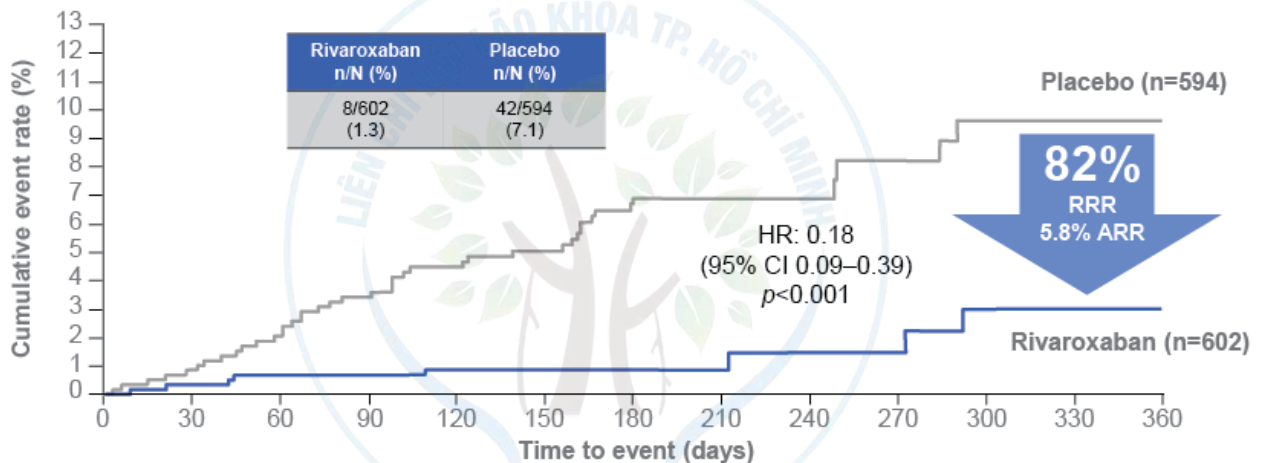
## NOAC trong điều trị VTE kéo dài

Nguy cơ xuất huyết tăng gấp 3 lần ở bệnh nhân điều trị VTE kéo dài bằng kháng vitamin K (VKA)



\*1. Stevens SM, et al Chest. 2021;160(6):e545-e608.;

## EINSTEIN EXT: Điều trị kéo dài với rivaroxaban ngăn ngừa TTHKTM tái phát



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 $\geq 2$ g/dl và/hoặc truyền máu $\geq 2$ đơn vị	4	(0.7)	0	(0)
Xuất huyết tiêu hóa	3	(0.5)	0	(0)
Rong kinh	1	(0.2)	0	(0)

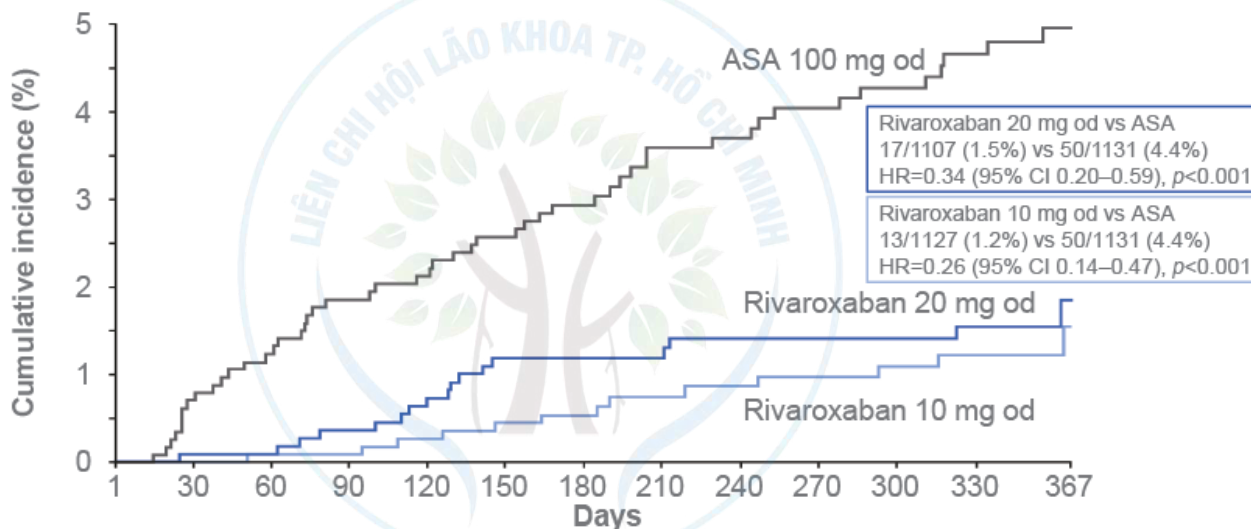
Dân số thống kê an toàn; \*p=0.11

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

**EINSTEIN EXT**



## EINSTEIN CHOICE: Cả 2 liều dùng rivaroxaban đều giảm rõ rệt TTHKTM tái phát so với ASA



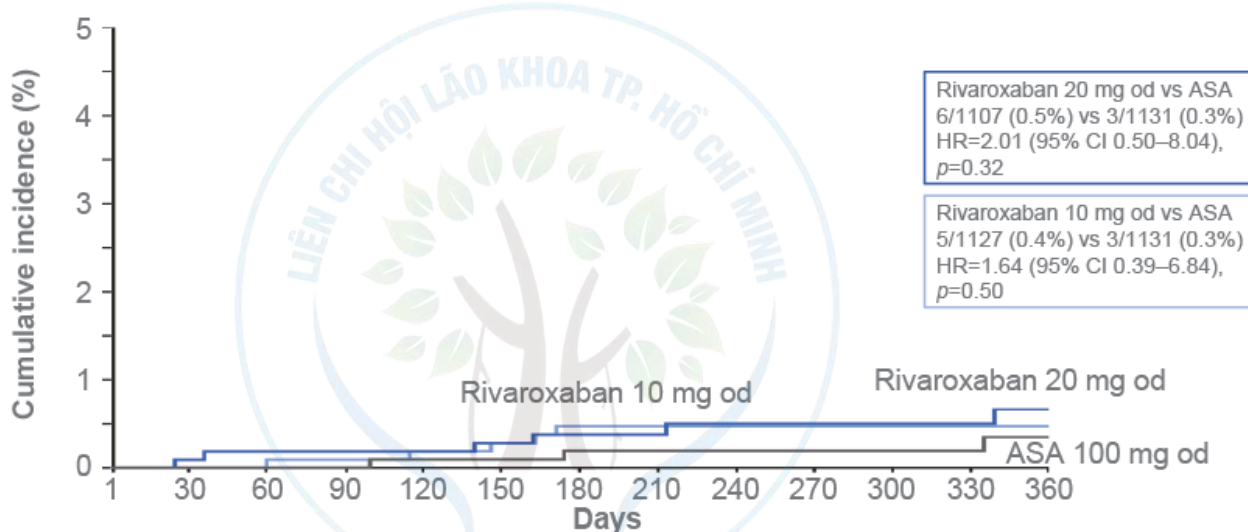
Number of patients at risk													
Rivaroxaban 20 mg od	1107	1102	1095	1090	1084	1079	997	876	872	860	794	718	0
Rivaroxaban 10 mg od	1126	1124	1119	1118	1111	1109	1029	890	886	867	812	723	0
ASA 100 mg od	1131	1121	1111	1103	1094	1088	1010	859	857	839	776	707	0

Intention-to-treat analysis

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

EINSTEIN CHOICE

## EINSTEIN CHOICE: Tỷ lệ xuất huyết nặng $\leq 0,5\%$ và không khác biệt so với 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

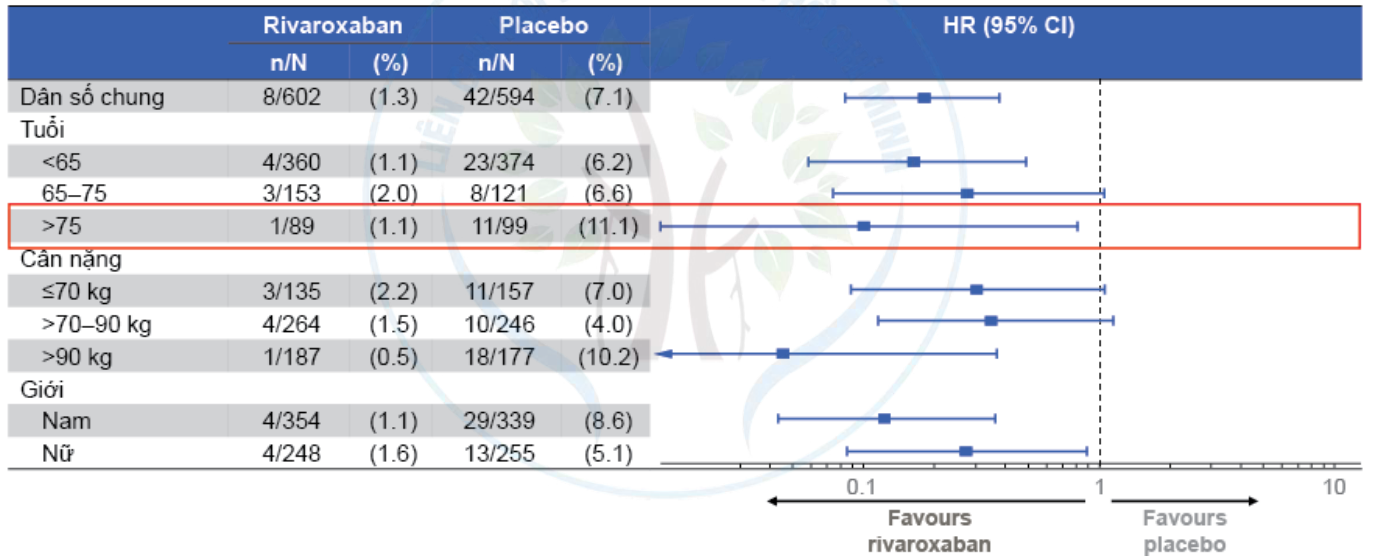
Safety analysis. No events after Day 360 up to Day 480

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

EINSTEIN CHOICE

## EINSTEIN EXT: Hiệu quả không phụ thuộc vào tuổi

### VTE tái phát có triệu chứng



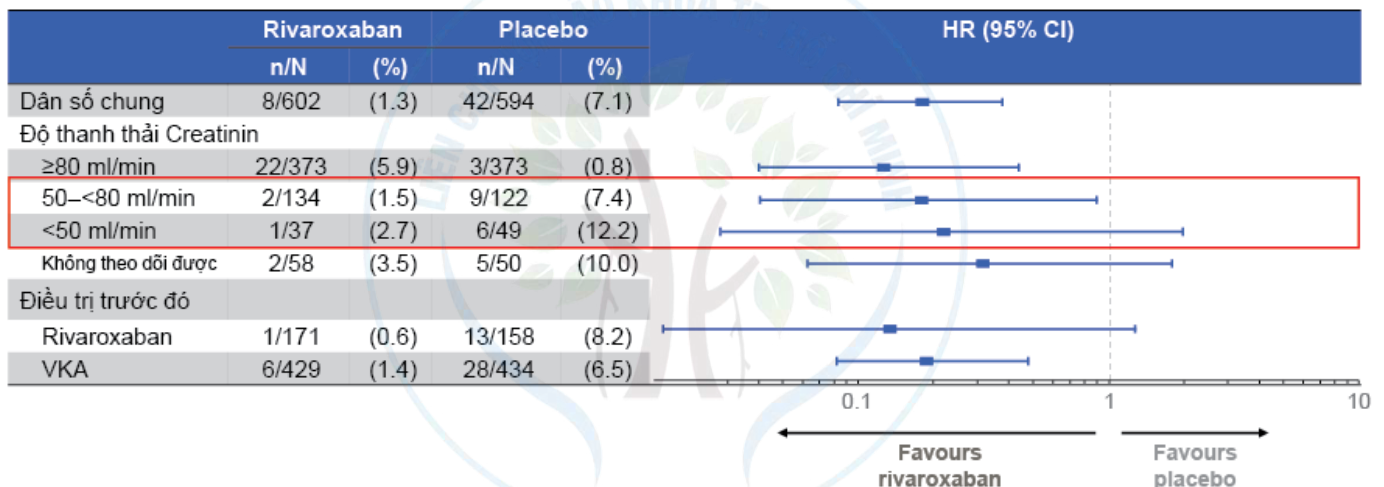
ITT population

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

**eINSTEIN EXT**

## 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**



## DÀN BÀI

1. Gánh nặng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE – Venous ThromboEmbolicism) ở người cao tuổi (NCT)
2. Lựa chọn điều trị VTE ở bệnh nhân cao tuổi
3. Điều trị VTE kéo dài ở bệnh nhân cao tuổi
4. **Tuân thủ điều trị VTE ở bệnh nhân cao tuổi**
5. Take home message

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

- ◆ Mức độ dung nạp với thuốc điều trị
- ◆ Nguyện vọng của bệnh nhân
- ◆ Gánh nặng của điều trị (phải tiêm, dùng nhiều lần, phải theo dõi thường xuyên, phác đồ phức tạp...)
- ◆ Trí nhớ
  - **Phác đồ đơn giản, số lần dùng thuốc ít** có ý nghĩa quan trọng trong việc tuân thủ điều trị của bệnh nhân

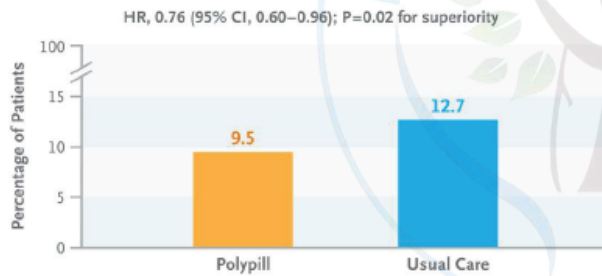
# HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH



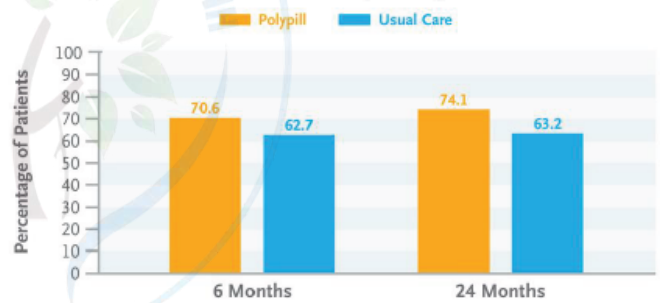
## Chúng ta học được gì từ SECURE – ESC 2022?

- ◆ Giảm số lượng thuốc và số lần dùng thuốc không chỉ cải thiện tuân thủ điều trị mà còn cải thiện kết cục lâm sàng khi điều trị kéo dài trên nhóm bệnh lý mạn tính.

Cardiovascular Death, Nonfatal MI, Nonfatal Ischemic Stroke, or Urgent Coronary Revascularization at 3 Yr



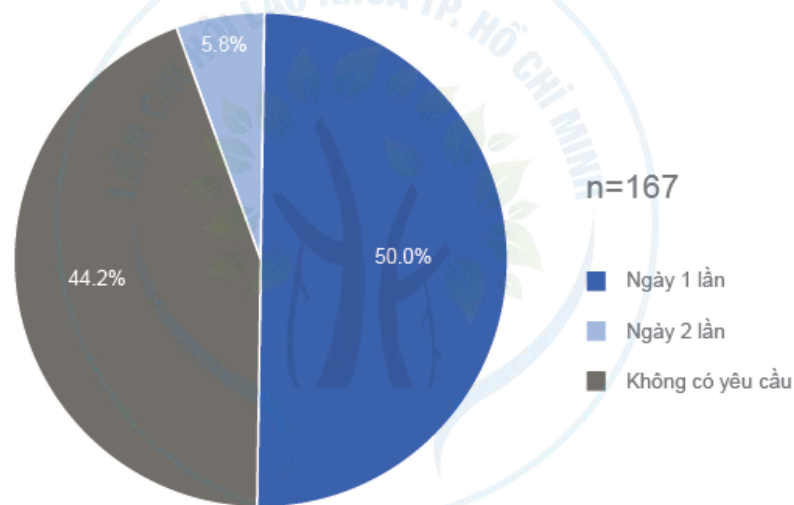
Medication Adherence as Reported by the Patients



Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, et al., on behalf of the SECURE Investigators. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med* 2022;387:967-77.

## Phần lớn bệnh nhân TTHKTM thích phác đồ uống thuốc ngày 1 lần, chỉ 5.8% bệnh nhân muốn sử dụng thuốc ngày 2 lần

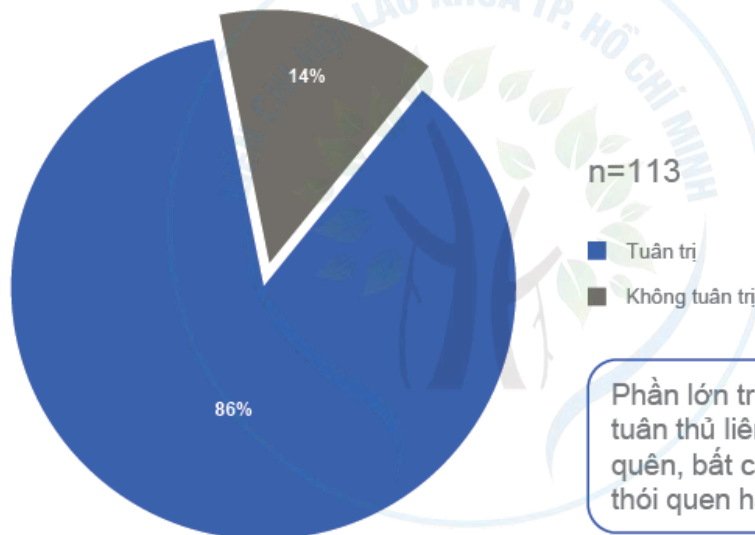
### Lựa chọn liều



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



FIRST Registry: 86% bệnh nhân TTHKTM tuân thủ điều trị với rivaroxaban sau 2 năm



Speed V et al. Res Pract Thromb Haemost 2021;5:e12614.



## DÀN BÀI



1. Gánh nặng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE – Venous ThromboEmbolicism) ở người cao tuổi (NCT)
2. Lựa chọn điều trị VTE ở bệnh nhân cao tuổi
3. Điều trị VTE kéo dài ở bệnh nhân cao tuổi
4. Tuân thủ điều trị VTE ở bệnh nhân cao tuổi
5. Take home message



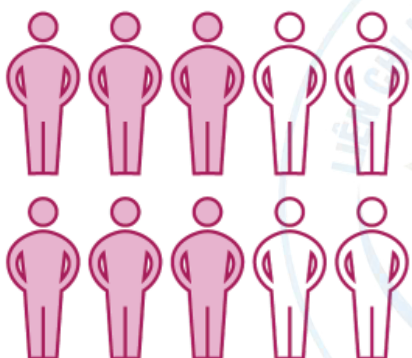
## TAKE HOME MESSAGE

1. **VTE: phổ biến trên dân số cao tuổi (6/10)**
2. **BN VTE cao tuổi có nhiều yếu tố cần cân nhắc khi lựa chọn thuốc:**
  - Nguy cơ huyết khối và xuất huyết đều cao hơn so với nhóm bệnh nhân trẻ
  - Chức năng thận thường suy giảm;
  - Suy yếu – té ngã
  - Đa bệnh – đa thuốc → tăng nguy cơ tương tác thuốc-thuốc / thuốc-thức ăn
  - Hay kém tuân thủ
3. **NOAC: hiệu quả dự phòng VTE vượt trội** so với điều trị truyền thống với nguy cơ **xuất huyết nặng thấp hơn** trên nhóm bệnh nhân cao tuổi; Trong đó **rivaroxaban có một số ưu điểm cộng thêm:**
  - *Ít tương tác thuốc, phù hợp với bệnh nhân cao tuổi phải dùng nhiều thuốc*
  - *Phác đồ đơn giản, ngày 1 lần, giúp tăng cường khả năng tuân thủ điều trị*



## THANK YOU FOR YOUR LISTENING

### Age-related incidence of VTE



~6 out of 10 VTE events are  
in patients aged  $\geq 70$  years

