

## **Venös trombos Cancer - Antikoagulantibehandling**

### **Antikoagulantibehandling vid cancerassocierad venös trombos (CAT); primär och sekundärprofylax.**

#### **Bakgrund**

Patienter med cancer löper hög risk att drabbas av tromboemboliska händelser, vilket bidrar till ökad morbiditet och mortalitet. Behandlingen av denna patientgrupp kompliceras därtill ofta av en ökad blödningsrisk och ökad risk för recidivtrombos trots antikoagulantibehandling

#### **Val av antikoagulantia vid venös tromboembolism**

Lågmolekylärt heparin [LMH, dalteparin (Fragmin<sup>®</sup>), tinzaparin (Innohep<sup>®</sup>), enoxaparin (Klexane<sup>®</sup>)] är rekommenderat som förstahandsval såsom antikoagulantibehandling hos patienter med CAT. LMH har visat sig vara mer effektivt jämfört med warfarin för att förebygga recidivtrombos samt ha fördelen att dosen kan justeras lättare och läkemedelsinteraktioner är färre.

Direkta orala antikoagulantia (DOAC) kan övervägas hos vissa cancertyper där blödningsrisken bedöms låg.

Fondaparinux (Arixtra<sup>®</sup>) är en syntetisk och selektiv faktor Xa hämmare. Fondaparinux är inte specifikt studerat hos patienter med CAT men kan användas i undantagsfall, t.ex. vid heparin-inducerad trombocytopeni (HIT) om per os antikoagulantia inte är lämpliga. För dosering, kontraindikationer mm, se FASS.

#### **Behandling av venös tromboembolism**

Vid konstaterad venös tromboembolism (VTE) rekommenderas i första hand behandling med LMH i minst sex månader och/eller till dess cancer är i remission, om inga kontraindikationer föreligger. En kortare behandlingstid kan vara aktuellt om trombosen bedöms provocerad av en temporär riskfaktor, ex postoperativt, subkutan venport (SVP), fraktur etc. Perorala antikoagulantia kan övervägas i andra hand.

LMH doseras enligt FASS med sedvanlig dosminskning vid njursvikt. Se FAQ (<http://inuti.karolinska.se/Inuti/Verksamheter/Teman/Tema-cancer/Tema-Cancer-verksamheter/PO-Hematologi/Patientfloden/Patientomrade-Koagulation/Koagulationskonsult/>). Monitorering med mätning av anti-faktor Xa kan i vissa fall vid grav njursvikt vara motiverad

Handläggare: Roza Chaireti/Karolinska/SLL  
Fastställare: Maria S Magnusson/Karolinska/SLL  
Organisation: ME Hematologi

Dokumentnr: Kar2-16343  
Version: 4  
Giltig fr o m: 2021-05-19  
Utskriftsdatum: 2021-07-29

Efter en månads behandling kan man vid klinisk förbättring reducera dosen till 75% om patienten behandlas med dalteparin (Fragmin®). Denna avvägning beror på patientens typ av cancer (t.ex. pankreas), trombosbörda och blödningsrisk.

För patienter med trombos som progredierar eller för patienter som får ett recidiv av trombos trots fulldos LMH kan dosen LMH ökas med 25% och vid ytterligare progress av trombos/ny recidiv trots detta, kan den totala dosökningen uppgå till 50%. Om högre än fulldos LMH används bör dosen delas (två-dos regim). Om patienten har samtidigt flera riskfaktorer för blödning kan kontakt med koagulationskonsulten tas vid behov av diskussion.

Rivaroxaban (Xarelto®), edoxaban (Lixiana®) och Apixaban (Eliquis) har visat sig vara minst lika bra på att skydda mot en recidiverande trombos jämfört med LMH, men med viss ökad risk för slemhinneblödningar. Dessa DOAK kan övervägas som alternativ till LMH för patienter utan större riskfaktorer för blödning, under beaktande av interaktionsrisk (inducerare eller inhibitorer av P-glukoprotein och CYP3A4) och blödningsrisk (t.ex. trombocytopeni). DOAK bör undvikas vid gastrointestinal malignitet p.g.a. hög blödningsrisk. Även patienter med urologiska maligniteter kan ha hög blödningsrisk och bör i sådant fall inte erbjudas DOAK.

För aktuella läkemedelsinteraktioner för DOAK vg se referenser nedan.

Asymtomatisk (accidentellt upptäckt) venös tromboembolism (VTE) bör enligt gällande riktlinjer behandlas på samma sätt som rekommenderas för symtomatisk VTE.

Inläggning av vena cava filter (VCF) bör endast övervägas hos patienter som ej tolererar adekvat antikoagulantbehandling p.g.a. blödningsrisk.

För dosering vid trombocytopeni se PM om behandling av trombos vid leukemi (<http://inuti.karolinska.se/Inuti/Verksamheter/Teman/Tema-cancer/Tema-Cancer-verksamheter/PO-Hematologi/Rutiner-och-PM1/Medicinska1/>) och FAQ (<http://inuti.karolinska.se/Inuti/Verksamheter/Teman/Tema-cancer/Tema-Cancer-verksamheter/PO-Hematologi/Patientfloden/Patientomrade-Koagulation/Koagulationskonsult/>).

Vid trombocyter (TPK) $>50 \times 10^9/L$  kan fulldos LMH ges om inga andra större riskfaktorer för blödning föreligger. Vid TPK  $25-50 \times 10^9/L$  kan 50% av fulldos eller profylaxdos LMH användas. Vid TPK $<25 \times 10^9/L$  bör antikoagulantia sättas ut.

För dosering av heparininfusion, se separat PM på Inuti. (<http://lis01.sll.se/prod/karolinska/lis/verksamhetshandbok/CentralaStaber.nsf/8831d344796a5abdc1256bce0042d1a4/3b9d1ff3f447ff4ec1257be3004a3273?OpenDocument>)

Vid trombos på ovanlig lokalisering (t.ex. sinus, splanknisk mm) gäller samma behandlingsprinciper som ovan, men kontakt med koagulationskonsulten kan tas vid frågor kring handläggningen.

Intravasal tumörväxt (tumörtromb) kan förekomma vid olika tumörer, fr.a. vid Wilms tumör,

Handläggare: Roza Chairati/Karolinska/SLL  
Fastställare: Maria S Magnusson/Karolinska/SLL  
Organisation: ME Hematologi

Dokumentnr: Kar2-16343  
Version: 4  
Giltig fr o m: 2021-05-19  
Utskriftsdatum: 2021-07-29

njurtumör och hepatocellulär carcinom. Det finns ingen consensus kring behov av antikoagulantbehandling vid en tumörtromb och individuell bedömning bör göras. Kontakt med koagulationskonsult kan tas vid behov av diskussion.

## Primär trombosprofylax

Vissa cancertyper är mer trombogena än andra, Lokalisering och typ av tumör är en avgörande faktor; skelett-, mag-, pankreas- och primär hjärntumör medför högsta trombosrisken, medan hematologiska maligniteter och lung-, ovarial-, blås-, testis- och njurcancer medför högrisk.

För primär trombosprofylax av patienter med akut lymfatisk leukemi (ALL), se PM (<http://inuti.karolinska.se/Inuti/Verksamheter/Teman/Tema-cancer/Tema-Cancer-verksamheter/PO-Hematologi/Rutiner-och-PM1/Medicinska1/>). F.ö. finns det inga svenska riktlinjer där rekommendationer förekommer.

Det finns några riskscore som kan användas för att beräkna venös trombosrisk hos cancer patienter. Dessa scores är inte allmänt etablerade i klinisk praktik, men kan användas som vägledning (Khorana samt Padua riskscore, se Referenser – Khorana riskscore är den mest studerade, se slutet av dokumentet).

Trombosprofylax med sedvanlig dos av LMH rekommenderas för patienter har genomgått operation.

Förlängd postoperativ trombosprofylax med LMH (4-6 veckor) bör övervägas för patienter som har genomgått stora bukoperationer särskilt om andra riskfaktorer föreligger (immobilisering, tidigare VTE, obesitas mm).

I övriga fall ska en individuell bedömning göras.

Trombosprofylax rekommenderas:

- För ineliggande patienter med aktiv malignitet och akut medicinsk sjukdom och/eller immobilisering, om inga kontraindikationer (t.ex. blödningsrisk) föreligger. För dessa patienter rekommenderas LMH i första hand.

Trombosprofylax kan övervägas:

- För vissa polikliniska patienter med flera riskfaktorer (tidigare VTE, tung hereditet, signifikant trombofili, obesitas mm) samt patienter med avancerad pankreascancer. Detta gäller i första hand patienter med Khorana risk score  $\geq 2$  innan start av en ny behandlingsregim med cytostatika. LMH, rivaroxaban eller apixaban kan användas. V.g. se ovan (Behandling av venös tromboembolism) kring kontraindikationer.

## Referenser

Agnelli C et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Mar 29

Barbar S et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *JTH* 2010 Nov;8(11):2450-7

Barsam SJ et al. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2013;161:764–777

Bertram Quencer K et al. Tumor thrombus: incidence, imaging, prognosis and treatment. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017; 7(Suppl 3): 165–177

Carrier M et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380:711-719

Cohen AT et al, on behalf of the COSIMO Investigators. COSIMO – patients with active cancer changing to rivaroxaban for the treatment and prevention of recurrent venous thromboembolism: a non-interventional study. *Thromb J* 2018; 16: 21

Hull RD et al. LITE Trial Investigators. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006;119:1062-1072

Janusinfo SLL, Läkemedelsbehandling av venös trombos.

<https://www.janusinfo.se/behandling/expertgruppsutlatanden/plasmaprodukterochvissaantitrombotiskalakemedel/plasmaprodukterochvissaantitrombotiskalakemedel/lakemedelsbehandlingavvenostrombos.5.6081a39c160e9b38731338c.html>

Janusinfo SLL, Antikoagulantibehandling av patienter med cancersjukdom och venös tromboemboli.

<https://janusinfo.se/behandling/expertgruppsutlatanden/hjartochkarlsjukdomar/hjartochkarlsjukdomar/antikoagulantibehandlingavpatientermedcancersjukdomochvenostromboemboli.5.296858c016b498320379522b.html>

Kamphuisen PW et al. Clinically relevant bleeding in cancer patients treated for venous thromboembolism from the CATCH study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2018;16(6):1069–1077

Key NS et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2019;38:496-520

Handläggare: Roza Chaireti/Karolinska/SLL  
Fastställare: Maria S Magnusson/Karolinska/SLL  
Organisation: ME Hematologi

Dokumentnr: Kar2-16343  
Version: 4  
Giltig fr o m: 2021-05-19  
Utskriftsdatum: 2021-07-29

Khorana AA et al. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 81–91

Khorana AA et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2018;16:1891–1894

Kleinjan A et al. A worldwide survey to assess the current approach to the treatment of patients with cancer and venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2013; 110: 959–965

Kraaiupoel N and Carrier M. How I treat cancer-associated venous thromboembolism. *Blood* 2019;133(4):291-298

Lee AYY et al. A 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- 2129

Lee AYY et al. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *NEJM* 2003;349:146-53

Li A et al. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2019 Jan;173:158-163

Lyman GH et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients with Cancer: American Society of Clinical Oncology Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2013;31:2189-2204

Marchena PJ et al. Long-term therapy with low-molecular-weight heparin in cancer patients with venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2012;107:37-43

Meyer G 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;162:1729-1735

Posch F et al. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res* 2015;136(3):582-589

Raskob GE et al for the Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378:615-624

Samuelson Bannow BT et al. Management of cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2018;16:1246–1249

Handläggare: Roza Chaireti/Karolinska/SLL  
Fastställare: Maria S Magnusson/Karolinska/SLL  
Organisation: ME Hematologi

Dokumentnr: Kar2-16343  
Version: 4  
Giltig fr o m: 2021-05-19  
Utskriftsdatum: 2021-07-29

The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2013; 369:1406-1415

The Khorana risk score, <https://www.mdcalc.com/khorana-risk-score-venous-thromboembolism-cancer-patients>

The Padua risk score (bedömning av trombosrisk hos inneliggande patienter), <https://www.mdcalc.com/padua-prediction-score-risk-vte>

### **Läkemedelsinteraktioner (DOAK):**

Chang S-H, et al. Association Between Use of Non–Vitamin K Oral Anticoagulants With and Without Concurrent Medications and Risk of Major Bleeding in Nonvalvular Atrial Fibrillation. JAMA 2017;318(13):1250–1259

Foerster KI, et al. Drug–Drug Interactions with Direct Oral Anticoagulants. Clinical Pharmacokinetics 2020 Mar 11

Sikorska J och Uprichard J. DOAC: a quick guide. European Cardiology Review 2017;12(1):40-5

Handläggare: Roza Chaireti/Karolinska/SLL  
Fastställare: Maria S Magnusson/Karolinska/SLL  
Organisation: ME Hematologi

Dokumentnr: Kar2-16343  
Version: 4  
Giltig fr o m: 2021-05-19  
Utskriftsdatum: 2021-07-29

## Khorana Risk Score for Venous Thromboembolism in Cancer Patients

Predicts risk of VTE for cancer patients depending on type of cancer and other factors.

### INSTRUCTIONS

Use in general cancer patients (i.e., solid tumors and lymphomas). Do not use in patients with brain tumors or myelomas.

When to Use	Pearls/Pitfalls	Why Use
-------------	-----------------	---------

Cancer type	Stomach	+2
	Pancreas	+2
	Lung	+1
	Lymphoma	+1
	Gynecologic	+1
	Bladder	+1
	Testicular	+1
	Other	0
Pre-chemotherapy platelet count $\geq 350 \times 10^3/L$	No	0
	Yes	+1
Hemoglobin level $< 10$ g/dL or using RBC growth factors	No	0
	Yes	+1
Pre-chemotherapy leukocyte count $> 11 \times 10^9/L$	No	0
	Yes	+1
BMI $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup>	No	0
	Yes	+1

<https://www.mdcalc.com/khorana-risk-score-venous-thromboembolism-cancer-patients#creator-insights>

Handläggare: Roza Chaireti/Karolinska/SLL  
 Fastställare: Maria S Magnusson/Karolinska/SLL  
 Organisation: ME Hematologi

Dokumentnr: Kar2-16343  
 Version: 4  
 Giltig fr o m: 2021-05-19  
 Utskriftsdatum: 2021-07-29

Kontrollera alltid att utskriven kopia är giltig. Ny version kan ha skapats sedan utskriften gjordes.

## Versionshistorik

Varje dokument bör innehålla en historik som för varje version talar om vad som ändrats, vem som gjort ändringen och när ändringen gjordes.

Version	Datum	Förändring och kommentar	Ansvarig
3	2021-05-19	Uppdaterat	Roza Chaireti
2	2020-04-16	Uppdaterat	Roza Chaireti/KH
1	2019-02-15	Nytt dokument	Maria S Magnusson/KH

Handläggare: Roza Chaireti/Karolinska/SLL  
Fastställare: Maria S Magnusson/Karolinska/SLL  
Organisation: ME Hematologi

Dokumentnr: Kar2-16343  
Version: 4  
Giltig fr o m: 2021-05-19  
Utskriftsdatum: 2021-07-29