



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING

# Faktor Xa-hemmere til forebygging og behandling av venøs tromboembolisme ved kreft

---

## KLINISK OVERSIKT

### TRINE-LISE LARSEN

trinella@medisin.uio.no

Avdeling for blodsykdommer

Akershus universitetssykehus

og

Universitetet i Oslo

Forfatterbidrag: idé, litteratursøk, første utkast til manuskriptet, revisjon og endelig utforming av manuskriptet.

Trine-Lise Larsen er lege i spesialisering i indremedisin og ph.d.-student.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt foredragshonorar fra Pfizer og Bristol Myers Squibb.

### WALEED GHANIMA

Avdeling for blodsykdommer

Sykehuset Østfold Kalnes

og

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Oslo

Forfatterbidrag: revisjon og endelig utforming av manuskriptet.

Waleed Ghanima er ph.d., forskningssjef og professor.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt rådgivningshonorar fra Amgen, MSD og Novartis samt forskningsstøtte fra Novartis, Bayer, Pfizer/Bristol-Myers Squibb og Janssen.

### PER MORTEN SANDSET

Universitetet i Oslo

Forfatterbidrag: revisjon og endelig utforming av manuskriptet.

Per Morten Sandset er spesialist i indremedisin og i blodsykdommer, viserektor, professor og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### HEGE FRØEN

Avdeling for blodsykdommer

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Forfatterbidrag: revisjon og endelig utforming av manuskriptet.

Hege Frøen er spesialist i indremedisin og i blodsykdommer og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt foredragshonorar fra Bristol-Myers Squibb og rådgivningshonorar fra Amgen.

EVA-MARIE JACOBSEN

Avdeling for blodsykdommer

Oslo universitetssykehus

Forfatterbidrag: revisjon og endelig utforming av manuskriptet.

Eva-Marie Jacobsen er ph.d., spesialist i indremedisin og i blodsykdommer og pensjonert seksjonsleder.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

DAG TORFOSS

Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

Forfatterbidrag: revisjon og endelig utforming av manuskriptet.

Dag Torfoss er ph.d., spesialist i indremedisin og i infeksjonsmedisin og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ANDERS ERIK ASTRUP DAHM

Avdeling for blodsykdommer

Akershus universitetssykehus

og

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Oslo

Forfatterbidrag: idé, litteratursøk, første utkast til manuskriptet, revisjon og endelig utforming av manuskriptet.

Anders Erik Astrup Dahm er ph.d., spesialist i indremedisin og i blodsykdommer, overlege og førsteamanuensis.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar fra Pfizer og Novartis samt rådgivingshonorar og forskningsstøtte fra Pfizer/Bristol-Myers Squibb.

---

Venøs tromboembolisme er en hyppig komplikasjon ved kreftsykdom. Prevalensen varierer med krefttype og øker proporsjonalt med kreftstadium. De siste 15–20 årene har lavmolekylært heparin vært anbefalt som førstevalg ved behandling. Nye internasjonale retningslinjer åpner nå for å bruke direkte faktor Xa-hemmere både som profylakse mot og behandling av venøs tromboembolisme. Profylakse bør som hovedregel kun startes hos dem med moderat til høy risiko. Før man starter med antikoagulasjonsbehandling må man vurdere blødningsrisikoen. Både tromboseutvikling og blødningsrisiko kan endre seg og bør derfor vurderes fortløpende. I denne kliniske oversikten diskuteres bruk av antikoagulasjonsbehandling hos kreftpasienter, med særlig vekt på bruk av direkte faktor Xa-hemmere.

Kreftsykdom gir ca. 7–9 ganger høyere risiko for venøs tromboembolisme, med stor variasjon i forekomst mellom krefttyper. I en populasjon med venøs tromboembolisme vil ca. 20 % være assosiert med kreftsykdom (1,2). Blødning er en fryktet bivirkning ved antikoagulasjonsbehandling hos kreftpasienter. Vurdering av tromboserisiko og blødningsrisiko vil derfor alltid gå hånd i hånd. Det finnes per i dag flere skåringsverktøy for å vurdere tromboserisiko hos polikliniske pasienter (3,4). For blødningsrisiko finnes råd fra et ekspertpanel (5), men foreløpig ingen skåringsverktøy som er godt validert i studier. Internasjonale retningslinjer har nå åpnet for bruk av de tre direkte faktor Xa-

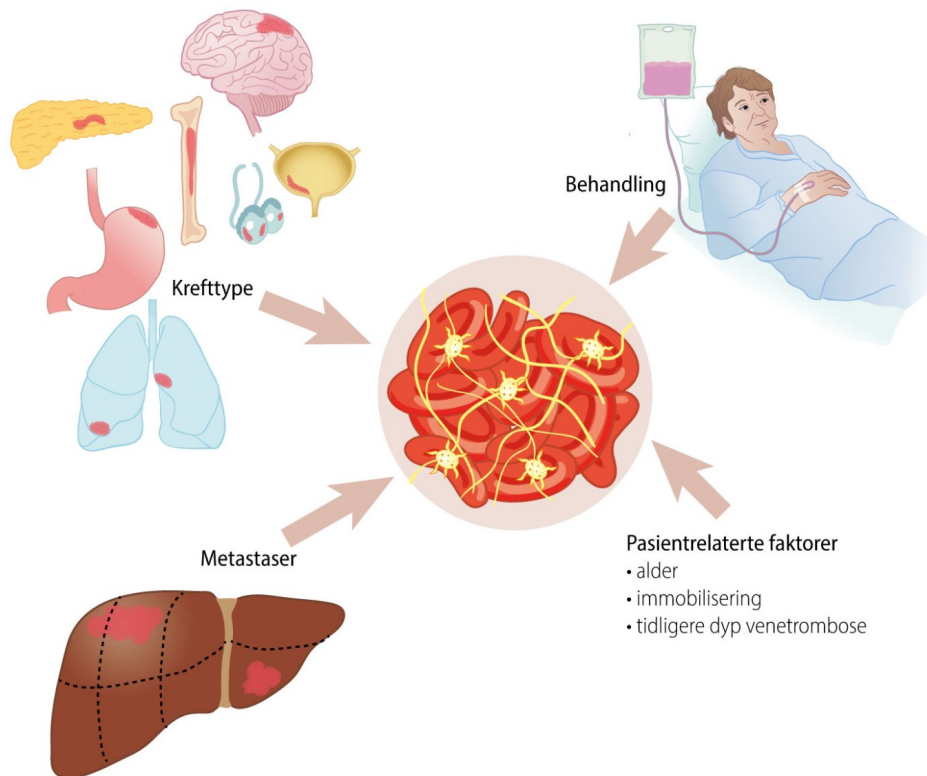
hemmerne edoksaban, rivaroksaban og apiksaban hos kreftpasienter (6,7). Dette gir flere behandlingsmuligheter for klinikere, men krever til gjengjeld omfattende vurdering av blødningsrisiko.

Denne artikkelen gir en oversikt over de viktigste studiene om profylakse mot og behandling av venøs tromboembolisme hos kreftpasienter. I tillegg diskuteres risikovurdering og bruk av skåringsverktøy for denne pasientgruppen. Artikkelen er basert på et ikke-systematisk Pubmed-søk, internasjonale retningslinjer og forfatternes erfaringer med venøs tromboembolisme hos kreftpasienter behandlet med antikoagulasjonsmidler (8,9).

## Venøs tromboembolisme hos kreftpasienter

Flere faktorer bidrar til at pasienter med kreft har økt risiko for blodpropp. Mange kreftsvulster uttrykker prokoagulante faktorer som f.eks. vevsfaktor (*tissue factor*) eller vevstromboplastin (10). Uttrykket av prokoagulante faktorer er knyttet til svulstens onkogene og aggressivitet (11). Antagelig skiller kreftsvulster ut ekstracellulære vesikler med prokoagulante faktorer i sirkulasjonen, som igjen disponerer for venøs tromboembolisme (12). Kjemoterapi og kirurgi akselererer trolig disse prokoagulante prosessene forbigående og bidrar sannsynligvis til økt risiko for venøs tromboembolisme rundt diagnosetidspunktet for kreftsykdommen (13). Risikoen faller etter at pasienten har fått behandling, kommet i remisjon eller er blitt helbredet (14). Ved residiv av kreftsykdommen vil risikoen igjen øke, og i palliativ fase er den svært høy (15).

Risikofaktorer for venøs tromboembolisme hos kreftpasienter kan grovt deles inn i kreftrelaterte og pasientrelaterte (figur 1). Av kreftrelaterte faktorer er krefttypen av størst betydning. Pasienter med kreft i pankreas, lever/galle, hjerne, lunge, ventrikkel, nyre, testikkel og ovarier har høy tromboserisiko. Pasienter med prostatakreft og brystkreft har lavere risiko (16). Andre viktige kreftrelaterte risikofaktorer er metastatisk sykdom, histologisk tumorgrad (17), kirurgi, stråling, sentralt venekateter og kjemoterapi (18). Alle pasienter med metastatisk sykdom har betydelig økt risiko selv om de har en krefttype som i utgangspunktet har lav risiko. Viktige pasientrelaterte risikofaktorer er immobilisering, tidligere venøs tromboembolisme, overvekt og komorbiditet (18).



**Figur 1** Risikofaktorer for venøs tromboembolisme ved kreft.

## Forebygging

I to store randomiserte studier fra henholdsvis 2009 og 2012 ble lavmolekylært heparin eller placebo gitt som tromboseprofylakse til polikliniske pasienter med kreft, uten vurdering av tromboserisiko på forhånd (19, 20). Resultatene viste en tilnærmet halvering av risikoen for venøs tromboembolisme i intervensjonsgruppen, men hele 67 pasienter måtte få medikamentet for å unngå ett trombosefall. Dette ble ansett for høyt til å forsvare å gi profylakse til hele kreftpopulasjonen.

I to andre viktige profylaksestudier fra 2019 fikk intervensjonsgruppen apiksaban (21) eller rivaroksaban (22). Her måtte kun 17 pasienter behandles for å forebygge ett trombosefall. Alle pasienter som var inkludert i disse to studiene, hadde middels eller høy tromboserisiko basert på Khorana-skår, som er et skåringsverktøy utviklet for å vurdere tromboserisiko hos polikliniske pasienter før oppstart med kjemoterapi (0 poeng = lav risiko, 1–2 poeng = moderat risiko og  $\geq 3$  poeng = høy risiko). Verktøyet er utviklet fra en kohort på 2 701 kreftpasienter rekruttert fra 115 sentere i USA (3). Skåren tar hensyn til krefttype, hemoglobin-, leukocyt- og trombocyttnivåer samt kroppsmasseindeks (tabell 1). Det finnes også andre skåringssystemer som inkluderer flere og andre parametere enn Khorana-skår (23).

**Tabell 1**

Khorana-skår, et verktøy for å vurdere tromboserisiko hos kreftpasienter før oppstart med kjemoterapi (3). 0 poeng = lav risiko, 1–2 poeng = moderat risiko og  $\geq 3$  poeng = høy risiko. Ved skår  $\geq 2$  bør man vurdere profylaktisk behandling.

Risikofaktor	Khorana-skår
Pankreas/ventrikkelkreft	2

Risikofaktor	Khorana-skår
Lungekreft, gynekologisk kreft, lymfom, blære- eller testikkelkreft	1
Hemoglobin < 10 g/dL	1
Leukocytter > 11 × 10 <sup>9</sup> /L	1
Trombocytter > 350 × 10 <sup>9</sup> /L	1
BMI > 35 kg/m <sup>2</sup>	1

Apiksaban og rivaroksaban sidestilles nå med lavmolekylært heparin som tromboseprofylakse hos polikliniske pasienter med middels til høy tromboserisiko (6,7, 24, 25). Vi anbefaler at alle polikliniske kreftpasienter vurderes med Khorana-skår før oppstart av kjemoterapi. Ved skår på  $\geq 2$  poeng bør man vurdere profylaktisk behandling. Foreløpig gis det ikke refusjon for apiksaban eller rivaroksaban på denne indikasjonen, det vil si at pasienten må selv betale for utgiftene til medikamentet.

## Behandling

I tre store randomiserte studier har man testet de tre direkte faktor Xa-hemmerne edoksaban, rivaroksaban og apiksaban som behandling for kreftassosiert venøs tromboembolisme (26–28). Forekomsten av retrombose hos dem som fikk edoksaban var 7,9 %, mot 11,3 % hos dem som fikk dalteparin (26). Tilsvarende var det 4 % mot 11 % for rivaroksaban (27) og 5,6 % mot 7,9 % for apiksaban (28).

Alle medikamentene viste seg å være minst like gode (dvs. ikke-underlegne) som dalteparin for å behandle trombose og forebygge retrombose. Alle pasientene fikk fulldosebehandling i opptil seks måneder. Forekomsten av alvorlig blødning i de tre studiene for direkte faktor Xa-hemmere versus dalteparin var: 6,9 % mot 4,0 % for edoksaban (26), 6 % mot 4 % for rivaroksaban (27) og 3,8 % mot 4,0 % for apiksaban (28). Både edoksaban og rivaroksaban gav økt risiko for blødning sammenlignet med dalteparin (29), særlig hos pasienter med gastrointestinalkreft som ikke var operert. Økt risiko for blødning ved kreft i gastrointestinalkanalen ble ikke gjenfunnet i den ene store studien der man testet apiksaban (30).

En norsk enarmet studie der apiksaban i full dose ble gitt til 298 pasienter med kreft og trombose (8,9), viste tilnærmet like resultater for trombose (4 %) og blødning (5,4 %) som den flernasjonale, randomiserte studien for apiksaban (28). I den norske studien fikk pasientene apiksaban i lav dose etter seks måneder med full dose. Resultatene viste få retromboser og blødninger, men i tolkningen av disse resultatene må man ta hensyn til at de friskeste kreftpasientene var med lengst i studien.

Internasjonale retningslinjer sidestiller edoksaban, rivaroksaban og apiksaban med lavmolekylært heparin som behandling for venøs tromboembolisme hos kreftpasienter basert på de overnevnte studiene. Per i dag anbefaler man å gi fulldose antikoagulasjonsbehandling ut over seks måneder dersom pasienten fortsatt har aktiv kreft eller mottar kreftbehandling. Foreløpig mangler det randomiserte data med tanke på dosereduksjon.

## Blødningsrisiko

Validerte skåringsverktøy for å vurdere blødningsrisiko for denne pasientgruppen finnes ikke. Erfaringsmessig anbefales lavmolekylært heparin dosert to ganger daglig ved følgende situasjoner: hos pasienter med svulster som lager lumenale lesjoner, trombocytopeni  $< 50 \times 10^9/L$ , tegn til generell blødningstendens eller uforklarlig fall i hemoglobinkonsentrasjonen.

Lavmolekylært heparin har fire fordeler sammenliknet med faktor Xa-hemmere: kortere halveringstid, større mulighet for å justere dosen, lett tilgjengelig antidot og uavhengighet av tarmabsorpsjonen. Mange kreftpasienter med venøs tromboembolisme vil i perioder måtte bruke lavmolekylært heparin, f.eks. ved økt blødningsfare, planlagte inngrep eller ved kvalme/oppkast/diaré.

## Hvem bør ikke få faktor Xa-hemmere?

I ramme 1 har vi listet opp noen punkter man bør vurdere før man starter opp med faktor Xa-hemmere hos kreftpasienter (5). Flere av disse faktorene må man uansett ta hensyn til før man starter med antikoagulasjonsbehandling, også dersom pasienten *ikke* har kreft.

---

### Ramme 1 Faktorer som gir økt risiko for blødning og som man bør

ta hensyn til ved valg av direkte faktor Xa-hemmere hos kreftpasienter (5).

- Glomerulær filtrasjonsrate (GFR)  $< 30$  mL/min
- Luminal gastrointestinal tumor, ikke operert
- Luminal tumor i urinveier, ikke operert
- Luminal tumor i luftveiene
- $< 3$  måneder siden blødende ulcus eller annen alvorlig blødning (gjelder også lavmolekylært heparin)
- Samtidig bruk av sterke hemmere/induktorer av P-glykoprotein, CYP3A4 eller CYP2J2
- Alvorlig leversvikt, Child-Pugh-skår  $\geq 2$
- Intrakraniale lesjoner med høy blødningsrisiko (f.eks. gliom)
- Planlagt kirurgi
- Forsiktighet ved trombocytopeni  $< 50 \times 10^9/L$  (gjelder også lavmolekylært heparin)
- Svelgvansker/malabsorpsjon
- Bruk av platehemmer

---

## Konklusjon

På bakgrunn av flere randomiserte kliniske studier, blant annet de som er nevnt i denne artikkelen, åpner nå internasjonale retningslinjer for bruk av direkte faktor Xa-hemmere hos kreftpasienter, både som profylakse i lav dose (apiksaban og rivaroksaban) og som behandling av lungeembolisme og ekstremitetstromboser (edoksaban, rivaroksaban og apiksaban). Før oppstart med behandling bør alle polikliniske kreftpasienter vurderes for tromboseprofylakse ved hjelp av Khorana-skår. I tillegg kreves en individuell risikoanalyse for blødning, medikamentelle interaksjoner, nyrefunksjon, leverfunksjon og om tablettbehandling lar seg gjennomføre. Edoksaban, apiksaban eller rivaroksaban bør vurderes som behandling av venøs tromboembolisme hos alle kreftpasienter. Behov for antikoagulasjonsbehandling bør revurderes jevnlig.

## REFERENCES

1. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715–22. [PubMed][CrossRef]
2. Jensvoll H, Severinsen MT, Hammerstrøm J et al. Existing data sources in clinical epidemiology: the Scandinavian Thrombosis and Cancer Cohort. *Clin Epidemiol* 2015; 7: 401–10. [PubMed][CrossRef]
3. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902–7. [PubMed][CrossRef]
4. Gerotziafas GT, Mahé I, Lefkou E et al. Overview of risk assessment models for venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer. *Thromb Res* 2020; 191 (Suppl 1): S50–7. [PubMed][CrossRef]
5. Carrier M, Blais N, Crowther M et al. Treatment Algorithm in Cancer-Associated Thrombosis: Updated Canadian Expert Consensus. *Curr Oncol* 2021; 28: 5434–51. [PubMed][CrossRef]
6. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020; 38: 496–520. [PubMed][CrossRef]
7. Wang TF, Zwicker JI, Ay C et al. The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2019; 17: 1772–8. [PubMed][CrossRef]
8. Hannevik TL, Brekke J, Enden T et al. Thrombosis and bleedings in a cohort of cancer patients treated with apixaban for venous thromboembolism. *Thromb Res* 2020; 196: 238–44. [PubMed][CrossRef]
9. Larsen TL, Garresori H, Brekke J et al. Low dose apixaban as secondary prophylaxis of venous thromboembolism in cancer patients - 30 months follow-up. *J Thromb Haemost* 2022; 20: 1166–81. [PubMed][CrossRef]
10. Falanga A, Schieppati F, Russo L. Pathophysiology 1. Mechanisms of Thrombosis in Cancer Patients. *Cancer Treat Res* 2019; 179: 11–36. [PubMed][CrossRef]
11. Tawil N, Bassawon R, Rak J. Oncogenes and Clotting Factors: The Emerging Role of Tumor Cell Genome and Epigenome in Cancer-Associated Thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2019; 45: 373–84. [PubMed][CrossRef]
12. Date K, Ettelaie C, Maraveyas A. Tissue factor-bearing microparticles and inflammation: a potential mechanism for the development of venous thromboembolism in cancer. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 2289–99. [PubMed][CrossRef]
13. Blix K, Gran OV, Severinsen MT et al. Impact of time since diagnosis and mortality rate on cancer-associated venous thromboembolism: the Scandinavian Thrombosis and Cancer (STAC) cohort. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 1327–35. [PubMed][CrossRef]
14. Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer* 2011; 117: 1334–49. [PubMed][CrossRef]
15. White C, Noble SIR, Watson M et al. Prevalence, symptom burden, and natural history of deep vein thrombosis in people with advanced cancer in specialist palliative care units (HIDDEN): a prospective longitudinal observational study. *Lancet Haematol* 2019; 6: e79–88. [PubMed][CrossRef]
16. Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S et al. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2017; 117: 57–65. [PubMed][CrossRef]
17. Ahlbrecht J, Dickmann B, Ay C et al. Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3870–5. [PubMed][CrossRef]
18. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost* 2017; 117: 219–30. [PubMed][CrossRef]
19. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 943–9. [PubMed][CrossRef]
20. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 601–9. [PubMed][CrossRef]

21. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 711–9. [PubMed][CrossRef]
  22. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 720–8. [PubMed][CrossRef]
  23. van Es N, Di Nisio M, Cesarman G et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. *Haematologica* 2017; 102: 1494–501. [PubMed][CrossRef]
  24. Lyman GH, Carrier M, Ay C et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021; 5: 927–74. [PubMed][CrossRef]
  25. Streiff MB, Abutalib SA, Farge D et al. Update on Guidelines for the Management of Cancer-Associated Thrombosis. *Oncologist* 2021; 26: e24–40. [PubMed][CrossRef]
  26. Raskob GE, van Es N, Verhamme P et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378: 615–24. [PubMed][CrossRef]
  27. Young AM, Marshall A, Thirlwall J et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018; 36: 2017–23. [PubMed][CrossRef]
  28. Agnelli G, Becattini C, Meyer G et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 1599–607. [PubMed][CrossRef]
  29. Kraaijpoel N, Di Nisio M, Mulder FI et al. Clinical Impact of Bleeding in Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Hokusai VTE Cancer Study. *Thromb Haemost* 2018; 118: 1439–49. [PubMed][CrossRef]
  30. Ageno W, Vedovati MC, Cohen A et al. Bleeding with Apixaban and Dalteparin in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Caravaggio Study. *Thromb Haemost* 2021; 121: 616–24. [PubMed][CrossRef]
- 

Publisert: 28. desember 2022. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.22.0228

Mottatt 15.3.2022, første revisjon innsendt 18.6.2022, godkjent 5.7.2022.

Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 5. februar 2023.