

BEHANDLING AV CANCERASSOCIERAD VENÖS TROMBOEMBOLISM

Faktor Xa-hämmare likvärdiga med lågmolekylärt heparin

Venös tromboembolism (VTE), i form av djup ventrombos eller lungemboli, utgör en vanlig orsak till morbiditet och mortalitet vid många former av cancer [1]. Cancerpatienter har en 4 till 7 gånger ökad risk för VTE [1]. Behandling av cancerassocierad VTE kompliceras av att grundsjukdomen medför ökad risk för blödning och samtidigt risk för recidiv [1]. Behandling med cytostatika, strålning eller hormoner kan påverka risken för VTE samt komplicera behandling med antikoagulantia.

Traditionellt har behandling med lågmolekylärt heparin (LMH) i minst 3–6 månader varit standard som behandling av manifest VTE hos patienter med cancer eller så länge cancer anses aktiv [2]. LMH innebär dock dagliga subkutana injektioner, vilket kan upplevas besvärande av patienten och ofta kräver resurser från vårdpersonal. Behandlingen blir ofta långvarig, och lokala hudblödningar är vanliga. Förenklad behandling skulle därför sannolikt förbättra följsamheten.

Direktverkande orala antikoagulantia (NOAK) är välbeprövade som emboliprofylax vid förmaksflimmer och som behandling vid VTE [1]. Emellertid har tidigare studier inte specifikt värderat behandling av cancerassocierad VTE.

NOAK vid cancerassocierad VTE

Det finns några randomiserade kontrollerade prövningar där NOAK jämförts med LMH avseende behandling av VTE hos



Peter Magnusson, med dr, överläkare, VO kardiologi, Gävle sjukhus; Centrum för forskning och utveckling, Uppsala universitet/Region Gävleborg; institutionen för medicin, Karolinska institutet, Stockholm



Gustav Mattsson, ST-läkare, VO internmedicin, Gävle sjukhus; Centrum för forskning och utveckling, Uppsala universitet/Region Gävleborg
● gustav.mattsson@regiongavleborg.se

patienter med cancer (Tabell 1).

Hokusai VTE Cancer är en studie med non-inferiority-design med 1 050 cancerpatienter, vilka randomiserades till behandling med antingen edoxaban eller LMH i 6–12 månader [3]. Primärt utfall (recidiv av VTE eller allvarlig blödning) inträffade hos 12,8 procent i edoxabangruppen och hos 13,5 procent i LMH-gruppen (hazardkvot [HR] 0,97, 95 percent konfidensintervall [95KI] 0,70–1,36; $P = 0,006$ för non-inferiority, $P = 0,87$ för superiority). I edoxabangruppen fick 7,9 procent recidiv av VTE, jämfört med 11,3 procent i LMH-gruppen. Allvarlig blödning inträffade hos 6,9 procent i edoxabangruppen jämfört med 4,0 procent i LMH-gruppen.

Skillnaden i blödningar drevs huvudsakligen av fler övre gastrointestinala blödningar hos de patienter som behandlades med edoxaban.

SELECT-D är en studie med 406 cancerpatienter, vilka randomiserades till behandling med antingen rivaroxaban eller LMH under 6 månader [4]. Detta var en pilotstudie, vilket reflekteras i en relativt liten studiepopulation. Primärt utfallsmått var recidiv av VTE under denna period. I rivaroxabangruppen fick 4 procent recidiv av VTE inom 6 månader jämfört med 11 procent i LMH-gruppen (HR 0,43, 95KI 0,19–0,99; P -värde anges ej). Numeriskt fler allvarliga blödningar inträffade hos patienter behandlade med rivaroxaban (6 procent) jämfört med patienter som fick LMH (4 procent) (HR 1,83, 95KI 0,68–4,96). Fler kliniskt relevanta icke-allvarliga blödningar inträffade i rivaroxabangruppen, 13 procent jämfört med 4 procent i LMH-gruppen (HR 3,76, 95KI 1,63–8,69; P -värde anges ej). Det noterades en särskild risk för blödning vid gastrointestinal cancer, varför inklusion av dessa patienter avbröts under studiens gång.

Dessa nya data inkorporerades i rekommendationer från International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) 2018

avseende behandling av cancerassocierad VTE [2]. Rekommendationen i riktlinjerna var i första hand edoxaban eller rivaroxaban till patienter med låg blödningsrisk och utan risk för läkemedelsinteraktioner, medan patienter med hög blödningsrisk (till exempel patienter med gastrointestinal cancer) i första hand skulle erhålla LMH enligt tidigare riktlinjer. Vikten av en individuell bedömning för varje patient underströks.

I den nyligen publicerade studien ADAM VTE randomiserades 300 patienter med cancerassocierad VTE till behandling med apixaban eller LMH under 6 månader [5]. Primärt utfallsmått var allvarlig blödning. Sekundärt utfallsmått var recidiv av VTE samt ett kombinerat utfallsmått av allvarlig blödning och kliniskt relevant icke-allvarlig blödning. Totalt 287 patienter inkluderades i den primära analysen. I apixabangruppen drabbades ingen av allvarlig blödning jämfört med 1,4 procent i LMH-gruppen. Ny VTE inträffade hos 0,7 procent i apixabangruppen jämfört med 6,3 procent i LMH-gruppen (HR 0,099, 95KI 0,013–0,780; $P = 0,028$). Förekomsten av allvarliga blödningar samt kliniskt relevanta icke-allvarliga blödningar låg på 6 procent i båda grupperna. Studien var förhållandevis liten och utmärker sig även med en låg andel allvarliga blödningar.

Caravaggio är den senast presenterade studien, i vilken 1 170 patienter med cancerassocierad VTE randomiserades till 6 månaders behandling med apixaban eller LMH [6]. Primärt utfallsmått var recidiv av VTE, medan säkerhetsutfallsmått var allvarlig blödning. Ny VTE inträffade hos 5,6 procent i apixabangruppen jämfört med 7,9 procent i LMH-gruppen (HR 0,63, 95KI 0,37–1,07), signifikant för non-inferiority ($P < 0,001$), men inte för superiority ($P = 0,09$). Allvarlig blödning inträffade hos 3,8 procent i apixabangruppen jämfört med 4,0 procent i LMH-gruppen (HR 0,82, 95KI 0,40–1,69; $P = 0,60$). Det förekom ingen skillnad avseende gastrointestinala blödningar mellan behandlingsgrupperna. Studiens slutsats är att apixaban är lika effektivt som LMH för att förebygga recidiv av VTE utan ökad risk för allvarlig blödning.

HUVUDBUDSKAP

- Venös tromboembolism (VTE) associerad till cancer är vanligt och grundsjukdomen ökar ofta recidivrisk och risk för blödning vid behandling med antikoagulantia.
- Faktor Xa-hämmare har visat sig vara minst lika effektiva som lågmolekylärt heparin för att förhindra recidiv vid cancerassocierad VTE samt medför en liknande blödningsrisk.

TABELL 1. Fyra randomiserade studier som jämför faktor Xa-hämmare med LMH (dalteparin) i doseringen 200 IE/kg/dygn den första månaden och därefter 150 IE/kg/dygn [3-6].

Studie	Hokusai VTE Cancer	SELECT-D	ADAM VTE	Caravaggio
Faktor Xa-hämmare	Edoxaban	Rivaroxaban	Apixaban	Apixaban
Dosering	LMH i 5 dagar; därefter 60 mg × 1, 30 mg × 1 vid eGFR 30-50 ml/min eller kroppsvikt <60 kg	15 mg × 2 i 3 veckor; därefter 20 mg × 1	10 mg × 2 i 7 dagar; därefter 5 mg × 2	10 mg × 2 i 7 dagar; därefter 5 mg × 2
Inklusionskriterier	Solid eller hematologisk cancer, antingen aktiv cancer eller <2 år sedan diagnos. Symtomatisk eller incidental LE/DVT i nedre extremitet.	Solid eller hematologisk aktiv cancer. Symtomatisk DVT i nedre extremitet eller symtomatisk/incidental LE.	Solid eller hematologisk aktiv cancer. DVT övre eller nedre extremitet, LE, buk- eller cerebral VTE.	Solid eller hematologisk cancer (ej primär hjärntumör/hjärnmetastaser eller akut leukemi), antingen aktiv cancer eller <2 år sedan diagnos. Symtomatisk eller incidental LE/proximal DVT i nedre extremitet.
Exklusionskriterier	Pågående blödning eller kontraindikation för edoxaban/LMH. Pågående behandling med NSAID, acetylsalicylsyra eller P-glykoproteinhämmare. Okontrollerad hypertoni, eGFR <30 ml/min eller trombocyter <50 × 10 ⁹ /l.	Pågående blödning eller kontraindikation för rivaroxaban/LMH. Behandling med acetylsalicylsyra eller inducerare/hämmare av cytokrom P-450 3A4/P-glykoprotein. Okontrollerad hypertoni. Tidigare VTE.	Pågående blödning eller kontraindikation för apixaban/LMH. Tidigare recidiv av VTE under pågående behandling med antikoagulantia. Behandling med cytokrom P-450 3A4-hämmare, eGFR <30 ml/min eller trombocyter <50 × 10 ⁹ /l.	Pågående blödning eller kontraindikation för apixaban/LMH. Behandling med trombocythämmare eller inducerare/hämmare av cytokrom P-450 3A4/P-glykoprotein, eGFR <30 ml/min eller trombocyter <75 × 10 ⁹ /l.
Antal patienter (intention to treat)	n = 1050	n = 406	n = 300	n = 1170
Behandlingstid	6-12 månader	6 månader	6 månader	6 månader
Faktor Xa-hämmare vs LMH				
Incidens av VTE efter 6 månader	7,9 vs 11,3 procent, P = 0,09 (non-inferiority)	4 (95KI 2-9) vs 11 procent (95KI 7-16)	0,7 vs 6,3 procent, P = 0,028 (superiority)	5,6 vs 7,9 procent, P < 0,001 (non-inferiority), P = 0,09 (superiority)
Incidens av allvarlig blödning efter 6 månader	6,9 vs 4,0 procent, P = 0,04 (non-inferiority)	6 (95KI 3-11) vs 4 procent (95KI 2-8)	0,0 vs 1,4 procent, P = 0,138 (superiority)	3,8 vs 4,0 procent, P = 0,60 (non-inferiority)

DVT: djup ventrombos; LE: lungemboli; LMH: lågmolekylärt heparin; VTE: venös tromboembolism.

En ny systematisk översiktsartikel och metaanalys [7] finns nu tillgänglig och inkluderar dessa fyra ovan nämnda studier (2 894 patienter) [3-6]. De NOAK som studerades var faktor Xa-hämmarna apixaban, edoxaban och rivaroxaban. Recidiv av VTE inträffade hos 5,2 procent bland de patienter som behandlades med NOAK och hos 8,2 procent av patienterna behandlade med LMH (relativ risk 0,62, 95KI 0,43-0,91). Allvarlig blödning noterades hos 4,3 procent av patienterna behandlade med NOAK jämfört med 3,3 procent av patienterna behandlade med LMH (relativ risk 1,31, 95KI 0,83-2,08).

Diskussion

NOAK är minst lika effektiva som LMH för att förebygga recidiv hos patienter med cancerassocierad VTE [1, 7]. Behandlingen med NOAK, bedömd på gruppnivå, förefaller också ha liknande säkerhet avseende allvarlig blödning som LMH, särskilt om man väljer bort patienter med gastrointestinala tumörer [1, 7]. Skillnaden i förekomsten av allvarliga blödningar med NOAK jämfört med LMH varierade mellan studierna, vilket kan vara viktigt att beakta vid val av NOAK till den enskilda patienten. Det saknas dock studier som direkt jämför olika faktor Xa-hämmare.

NOAK innebär en enklare och bekvä-

mare behandling för patienten [5] och är mindre resurskrävande för sjukvården. Detta medför troligen bättre följsamhet till behandling hos patienten, vilket är särskilt viktigt eftersom behandlingen ofta kan bli långvarig. Dessutom är priset för NOAK lägre än för LMH. LMH bör dock vara ett alternativ hos vissa patienter, exempelvis de med gastrointestinal cancer där primärtumören är kvar och de som har svårt att inta eller behålla orala läkemedel. Val av behandling, speciellt i det akuta skedet, bör ta hänsyn till blödningsrisk, kroppsvikt, aktuell njurfunktion, leverfunktion, trombocyt nivå samt interaktioner med andra läkemedel. Preparatval och uppföljning bör vid samtidig cellgiftsbehandling eller vid speciellt hög blödningsrisk av annan anledning (till exempel kroppsvikt under 60 kg) ske i samråd med läkare förtrogen med detta.

Riktlinjer från brittiska National Institute for Health and Care Excellence (NICE) från 2020, vilka betonar vikten av en individualiserad behandling med hänsyn till patientens preferenser, samsjuklighet och kontraindikationer, rekommenderar att behandling med NOAK övervägs, och om detta bedöms olämpligt övervägs LMH [8]. Nyligen publicerades även rekommendationer från National Comprehensive Cancer Network (NCCN) som rekommenderar

NOAK i första hand, men LMH till patienter med gastrointestinal cancer [9]. Vi välkomnar därför en svensk uppdatering på området. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Peter Magnusson har erhållit föreläsningssarvode eller forskningsmedel från Abbott, Alnylam, Amicus Therapeutics, Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Internetmedicin, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Octopus Medical, Orion Pharma, Pfizer, Vifor Pharma och Zoll. Gustav Mattsson har erhållit arvode från Alnylam, MSD och Internetmedicin.

Citera som: *Läkartidningen. 2021;118:20224*

REFERENSER

1. Li A, Garcia D, Lyman G, 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;173:158-63.
2. Khorana A, Noble S, Lee A, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16(9):1891-4.
3. Raskob G, van Es N, Verhamme P, et al; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018;378(7):615-24.
4. Young A, 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(20):2017-23.
5. McBane R, Wysokinski W, Le-Rademacher J, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism: the ADAM VTE Trial. *J Thromb Haemost.* 2020;18(2):411-21.
6. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1599-607.
7. Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, et al. Direct oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism associated with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2020;120(7):1128-36.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolic disease: diagnosis, management and thrombophilia testing. NICE Guideline 158. 26 mar 2020. www.nice.org.uk/guidance/ng158
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Cancer-associated venous thromboembolic disease. Version 1.2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf

SUMMARY

Factor Xa inhibitors – equivalent to low molecular weight heparin for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism

Venous thromboembolism (VTE) is a common cause of morbidity and mortality in cancer patients. Cancer-associated VTE has an increased risk of recurrence and often cancer confers an increased risk of bleeding, which complicates treatment with anticoagulation. Traditionally, patients with cancer-associated VTE was treated with low molecular weight heparin (LMH). In total, 4 randomized controlled trials have compared non-vitamin K antagonist oral anticoagulantia (NOAC) with LMH. The NOACs studied are the factor Xa inhibitors apixaban, edoxaban, and rivaroxaban. A metaanalysis of these 4 trials have shown at least similar efficacy for prevention of new VTE and a similar risk of bleeding.