

## Statusartikel

# Direkte orale antikoagulantia til behandling af cancerassocieret trombose

Maja Hellfritsch Poulsen<sup>1, 2</sup>, Thomas Kümler<sup>3, 4</sup>, Morten Kjøbek Lamberts<sup>3, 5</sup>, Christina Halgaard Ruhlmann<sup>6</sup> & Erik Lerkevang Grove<sup>1, 7</sup>

1) Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital, 2) Hjertesygdomme, Regionshospitalet Gødstrup, 3) Hjertesygdomme, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital, 4) Steno Diabetes Center Copenhagen, 5) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet, 6) Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 7) Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet

Ugeskr Læger 2024;186:V04240299. doi: 10.61409/V04240299

## HOVEDBUDSKABER

- Lavmolekylært heparin (LMH) har tidligere været førstevalgsbehandling ved cancerassocieret trombose (CAT).
- Direkte orale antikoagulantia (DOAK) er mindst lige så effektive som LMH til at forebygge ny venøs trombose efter CAT.
- DOAK er førstevalg i behandlingen af hovedparten af patienter med CAT.

Cancerassocieret trombose (CAT) omfatter venøs tromboemboli (VTE), hyppigst lungeemboli (LE) og dyb venetrombose (DVT), hos patienter med cancer. Trombose og cancer er tæt forbundne; 20% af patienterne med nydiagnosticeret VTE har eksisterende cancer [1], og blandt patienter med VTE uden oplagte udløsende risikofaktorer vil knap 5% få diagnosticeret cancer det følgende år [2]. Antikoagulationsbehandling (AK-behandling) af patienter med cancer er derfor en hyppig problemstilling. Grundet udfordringer med vitamin K-antagonist (VKA)-behandling til patienter med cancer [3, 4] har man i de seneste 10-15 år anbefalet behandling med lavmolekylært heparin (LMH) ved CAT. Nyere randomiserede studier har dog vist mindst ligeværdig effekt og sikkerhed af direkte orale antikoagulantia (DOAK) af typen orale faktor Xa-hæmmere (dvs. apixaban, edoxaban og rivaroxaban) og LMH hos patienter med CAT [5-7]. Trombinhæmmeren dabigatran er utilstrækkeligt undersøgt i denne population, og i det følgende anvendes akronymet DOAK som samlebetegnelse for faktor Xa-hæmmerne alene. I flere nationale og internationale guidelines anbefales nu DOAK som førstevalg ved CAT [8-12]. Siden 2023 har DOAK på lige fod med LMH kunnet udleveres vederlagsfrit fra hospitalerne til patienter med CAT [13].

Formålet med denne artikel er at gennemgå baggrunden for de opdaterede anbefalinger for AK-behandling af CAT og bidrage til implementering af anbefalingerne i klinisk praksis. Artiklen dækker ikke cancerudredning ved uproverket VTE og forebyggelse af VTE hos patienter med cancer. Her henvises til den nationale CAT-retningslinje fra Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase [11]. Hverken DOAK eller LMH er undersøgt i kliniske studier med patienter med cancer og indikation for AK-behandling pga. atrieflimren eller atrieflagren. Understøttet af guidelines [8, 11] og den tilgængelige evidens på området [14] finder forfatterne det dog acceptabelt at ekstrapolere viden om sikkerhed af DOAK-behandling ved CAT til patienter med cancer og atrieflimren eller atrieflagren.

## Evidens for brug af direkte orale antikoagulantia ved cancerassocieret trombose

Effekt og sikkerhed af DOAK er sammenlignet med LMH hos patienter med aktiv cancer og akut VTE i en række randomiserede, ublindede multicenterstudier (Tabel 1) [5-7, 15-17]. Samlet er der i studierne randomiseret knap 4.000 patienter til behandling med enten DOAK eller LMH, overvejende apixaban og dalteparin. Omkring en tredjedel af de inkluderede VTE-tilfælde var incidentelle. Patienterne blev fulgt i 6-12 mdr. mht. udvikling af blødning og ny VTE, vurderet separat eller kombineret og overvejende analyseret ift. non-inferiority. Studieresultaterne fremgår af Tabel 1. I en nylig metaanalyse fandtes samlet en signifikant bedre effekt af DOAK end af LMH ved behandling af CAT i form af 33% lavere relativ risiko (RR) for at udvikle ny VTE inden for 6 mdr. (RR 0,67; 95% konfidensinterval (KI): 0,52-0,85) [18]. Mens risikoen for alvorlig blødning er sammenlignelig for DOAK og LMH (RR 1,17; 95% KI: 0,82-1,67), er risikoen for klinisk relevant ikkealvorlig blødning størst ved behandling med DOAK (RR 1,66; 95% KI: 1,31-2,09) [18].

**TABEL 1** Randomiserede studier der har undersøgt effekt og sikkerhed af direkte orale antikoagulantia vs. lavmolekylære hepariner hos patienter med aktiv cancer og venøs tromboemboli.

Reference Akronym	Studiekaraktistika				Resultater: intervention vs. komparator, n (%) HR (95% KI)		
	intervention vs. komparator (n)	opfølgningstid, mdr.	hyppigste cancertyper (% af total)	ekskluderede cancertyper	effekt: ny trombose	sikkerhed: blødning alvorlig blødning	klinisk relevant ikkealvorlig blødning
Young et al [6] SELECT-D	Rivaroxaban (203) vs. dalteparin (203)	6	Kolorektal (25), lunge (12), bryst (10)	NMHC	8 (4) vs. 18 (9) IO	11 (5) vs. 6 (3) IO	25 (12) vs. 7 (3) IO
Raskob et al [7] HOKUSAI VTE Cancer	Edoxaban (522) vs. dalteparin (524)	12	Kolorektal (15), lunge (15), urogenital (13)	NMHC	41 (8) vs. 59 (11) 0,71 (0,48-1,06)	36 (7) vs. 21 (4) 1,77 (1,03-3,04)	76 (15) vs. 58 (11) 1,38 (0,98-1,94)
McBane et al [17] ADAM-VTE	Apixaban (150) vs. dalteparin (150)	6	Lunge (17), kolorektal (16), pancreas (16)	NMHC	1 (1) vs. 9 (6) 0,1 (0,01-0,78)	0 (0) vs. 2 (1) IO	9 (6) vs. 9 (6) IO
Agnelli et al [5] CARAVAGGIO	Apixaban (576) vs. dalteparin (579)	6	Kolorektal (20), lunge (17), bryst (13)	NMHC, intrakranielle tumorer inkl. metastaser, akut leukæmi	32 (6) vs. 46 (8) 0,63 (0,37-1,07)	22 (4) vs. 23 (4) 0,82 (0,40-1,69)	52 (9) vs. 35 (6) 1,42 (0,88-2,30)
Schrag et al [15] CANVAS	DOAK (330) vs. heparin (308)*	6	Gastrointestinal (35), lunge (18), bryst (15)	Akut leukæmi	IO (6) vs. IO (9) IO	IO (5) vs. IO (6) IO	IO (6) vs. IO (3) IO

DOAK = direkte orale antikoagulantia; HR = hazard ratio; IO = ikke oplyst; KI = konfidensinterval; NMHC = nonmelanomhudcancer.

a) Blandt de randomiserede til DOAK var fordelingen mellem præparaterne: apixaban 58%, rivaroxaban 37%, dabigatran 2,5% og edoxaban 2%; blandt de randomiserede til heparin var fordelingen mellem præparater: enoxaparin 90%, fondaparinux 7,5% og dalteparin 2,5%.

## Overvejelser ved valg af antikoagulationsbehandling ved cancerassocieret trombose

De fleste patienter med CAT vil kunne behandles med DOAK. Visse karakteristika relateret til patienten og cancersygdommen, som uddybet herunder, kan dog gøre, at ét DOAK-præparat er mere attraktivt end de øvrige, eller at LMH foretrækkes frem for DOAK, vedvarende eller i en periode. Patientens præferencer skal ligeledes tages i betragtning.

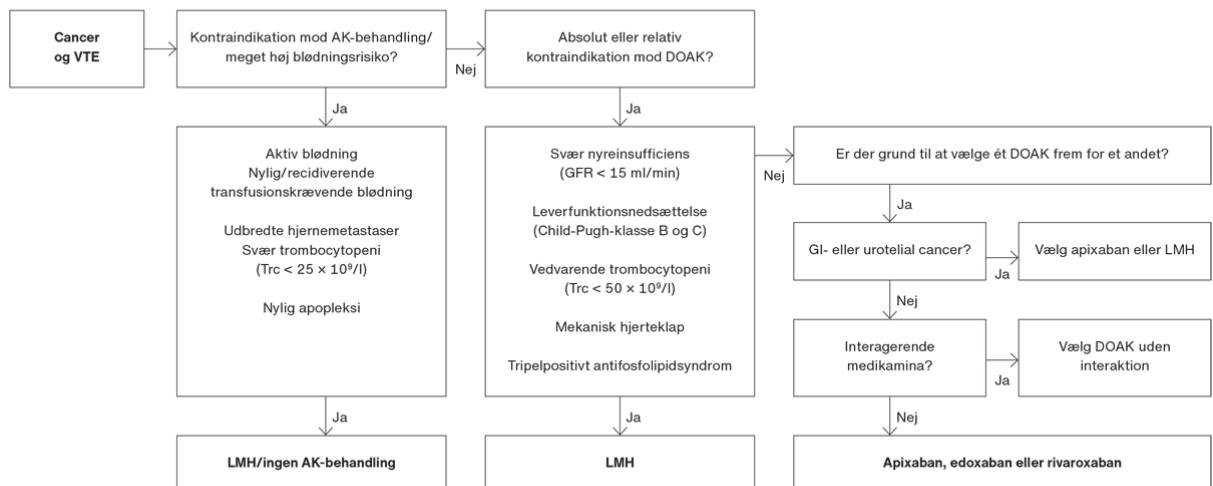
Tabel 2 beskriver de forskellige DOAK- og LMH-præparater, der kan anvendes ved CAT, og et forslag til valg af behandlingsstrategi ved CAT er givet i Figur 1. VKA frarådes grundet inferior effekt og øget risiko for mindre blødninger sammenlignet med LMH [3, 4]. VKA er dog ikke kontraindiceret ved cancer eller pågående antineoplastisk behandling og kan anvendes ved absolut indikation for VKA (oftest mekanisk hjerteklap).

**TABEL 2** Antikoagulantia til behandling af cancerassocieret trombose. Indholdet er baseret på lægemidlernes produktresuméer samt den nationale kardiologiske behandlingsvejledning i antikoagulationsbehandling.

	Direkte orale antikoagulantia			Lavmolekylære hepariner		
	apixaban	edoxaban	rixaroxaban	dalteparin	enoxaparin	tinzaparin
<b>Dosering</b>						
Standard	10 mg × 2 dgl. i 7 dage, herefter 5 mg × 2 dgl.	60 mg × 1 dgl., forudgået af LMH i 5 dage Vægt ≤ 60 kg, brug af potent P-gp hæmmer: 30 mg × 1 dgl.	15 mg × 2 dgl. i 3 uger, herefter 20 mg × 1 dgl.	200 IE/kg s.c. × 1 dgl., maks. 18.000 IE/ dagn i 30 dage, herefter 150 IE/kg s.c. × 1 dgl.	100 IE/kg s.c. × 2 dgl. i 10 dage, herefter 150 IE/kg s.c. × 1 dgl.	175 IE/kg s.c. × 1 dgl.
Nedsat nyrefunktion	GFR < 30 ml/min: 2,5 mg × 2 dgl.	GFR < 50 ml/min: 30 mg × 1 dgl.	GFR < 50 ml/min: evt. 15 mg × 1 dgl.	GFR < 20 ml/min: dosis reduceres med 50%, gives s.c. × 1 dgl.	GFR 15-30 ml/min: 100 IE/kg s.c. × 1 dgl. GFR < 15 ml/min: kontraindiceret	GFR < 30 ml/min: dosis reduceres med 50%, gives s.c. × 1 dgl.
Trombocytopeni	Trombocytalt < 50 × 10 <sup>9</sup> /l: frarådes			Trombocytalt 30-50 × 10 <sup>9</sup> /l: dosis halveres, ved livstruende trombose, dog fuld dosis og trombocyttransfusion til trombocytalt > 50 × 10 <sup>9</sup> /l Trombocytalt < 30 × 10 <sup>9</sup> /l: pauser behandlingen, ved nylig trombose inden for 30 dage optransfunderes til trombocytalt > 30 × 10 <sup>9</sup> /l og der gives halv dosis LMH		
<b>Interagerende lægemidler</b>						
Bør undgås	Stærke induktorer/ induktorer af både CYP3A4 og P-gp	-	Stærke induktorer af både CYP3A4 og P-gp Stærke induktorer af CYP3A4	Ingen kendte farmakokinetiske interaktioner		
Kan anvendes med forsigtighed	-	Stærke P-gp-hæmmere: 30 mg × 1 dgl. Induktorer af P-gp	Stærke og moderate induktorer af CYP3A4			
Varighed af pause inden procedurer ved GFR > 50 ml/min	1-3 døgn, afhængigt af procedurens blødningsrisiko	1-3 døgn, afhængigt af procedurens blødningsrisiko	1-2 døgn, afhængigt af procedurens blødningsrisiko	12-24 t., afhængigt af procedurens blødningsrisiko		
Tilgængelighed af antidot	Der findes ingen direkte antidot Protrombinkomplekskoncentrat er »indirekte« antidot			Protaminsulfat		
Særlige opmærksomhedspunkter:	-	-	Indtages i forbindelse med et måltid	Antitrombinafhængig virkningsmekanisme, antitrombinsubstitution kan være nødvendig Kontrol af trombocytter på dag 0, 7 og 30 pga. risiko for heparininduceret trombocytopeni kan overvejes Heparininduceret trombocytopeni kan overvejes		
Kan anvendes ved vægt > 120 kg eller BMI > 40 kg/m <sup>2</sup> ?	Ja	Nej	Ja	Nej	Ja	Ja

CYP3A4 = cytokrom P450 3A4; GFR = glomerulær filtrationsrate; IE = internationale enheder; LMH = lavmolekylært heparin; P-gp = P-glykoprotein; s.c. = subkutant.

**FIGUR 1** Overvejelser ved valg af antikoagulerende behandling ved cancerassocieret trombose.



AK = antikoagulations; DOAK = direkte orale antikoagulantia; GFR = glomerulær filtrationsrate; GI = gastrointestinal; LMH = lavmolekylært heparin; Trc = trombocytalt; VTE = venøs tromboemboli.

## Lokalisation af primærtumoren

Fraset nonmelanom hudcancer indgik alle cancertyper, herunder hæmatologiske, i de randomiserede studier (Tabel 1) [5-7, 15-17]. De sjældnere cancertyper (f.eks. primær hjerne cancer og malignt melanom) var dog kun repræsenterede med få inkluderende patienter. Mens effekten af DOAK vs. LMH ved CAT synes konsistent på

tværs af cancertyper, har subgruppeanalyser fra studierne vist øget risiko for alvorlig blødning hos patienter, som havde gastrointestinal (GI)-cancer eller urotelialcancer og var blevet behandlet med rivaroxaban eller edoxaban. I SELECT-D [6] og HOKUSAI VTE Cancer [7, 18] var hyppigheden af alvorlig blødning i opfølgningstiden blandt patienter, som havde GI-cancer og var blevet behandlet med rivaroxaban eller edoxaban hhv. 9% (8/91) og 13% (21/165) mod 6% (5/86) og 4% (5/140) i studierne dalteparinarme. Blandt patienter med urotelialcancer var risikoen for alvorlig blødning 10% (1/10) og 13% (2/16) ved behandling med hhv. rivaroxaban og edoxaban vs. 0% (0/4) og 0% (0/14) i dalteparinarmene. I CARAVAGGIO [5, 19] observerede man ikke en øget risiko for alvorlig blødning blandt patienter med GI- eller urotelialcancer behandlet med apixaban sammenlignet med dalteparin (hhv. 5% (9/188) og 5% (9/187) ved GI-cancer og 8% (1/13) og 6% (1/17) ved urotelialcancer).

Den højere risiko for klinisk relevant ikkealvorlig blødning ved behandling med DOAK viser sig klinisk som en højere forekomst af GI-blødning, hæmaturi og epistaxis [5, 6, 18].

Der er ingen cancertyper, hvor behandling med DOAK er kontraindiceret, men pga. ovenstående anbefales apixaban eller LMH frem for edoxaban og rivaroxaban ved GI-cancer og urotelial cancer. Ved recidiverende mindre blødninger (særligt hæmaturi og epistaxis) på apixaban anbefales skift til LMH [19].

### Patientkarakteristika

Trombocytopeni, nyreinsufficiens og leverfunktionspåvirkning kan påvirke valg og dosis af AK-præparat ved CAT. De specifikke anbefalinger er angivet i Figur 1 og Tabel 2 og er beskrevet i detaljer i [20].

Hvis opkastning og diarré under antineoplastisk behandling har et omfang, der vurderes at kompromittere absorptionen af perorale lægemidler, herunder DOAK, anbefales LMH.

### Patienter med øget blødningsrisiko

Patienter med cancer har to-tre gange højere risiko for blødning, end patienter uden cancer har [21]. Optimering af modificerbare risikofaktorer for blødning er derfor særligt vigtig, dvs. seponering af NSAID og trombocythæmmere, hvis muligt, samt behandling af hypertension. Fraset forskellene beskrevet i ovenstående afsnit om cancertyper, er den øgede blødningsrisiko ved cancer uafhængig af typen af AK-behandling. DOAK frarådes ved trombocytopeni under  $50 \times 10^9/l$  [8, 11], og hos udvalgte patienter med særlig stor risiko for alvorlig blødning kan LMH være at foretrække frem for DOAK pga. kortere halveringstid og tilgængeligheden af en antidot (Tabel 2). Dette gælder patienter med nylig apopleksi, udbredte hjernemetastaser og nylig alvorlig blødning. Hos patienter med recidiverende transfusionskrævende blødning bør dosisreduktion eller ophør af AK-behandling overvejes under hensyntagen til tidspunkt og sværhedsgrad af VTE-tilfældet. Brug af vena cava-filter frarådes [10, 12].

### Lægemiddelinteraktioner

Bekymring for lægemiddelinteraktion (DDI) mellem DOAK og den antineoplastiske behandling har udfordret implementeringen af DOAK til behandling af CAT [22]. Viden på området er dog øget de seneste år, og risikoen for klinisk betydende DDI ved behandling af patienter med cancer med DOAK vurderes generelt lav. I Tabel 2 angives de lægemiddelegenskaber, der potentielt kan føre til DDI med DOAK. Kun få lægemidler har de omtalte egenskaber. I en nylig gennemgang vurderede man, at 18 ud af 100 udvalgte antineoplastiske lægemidler (Figur 2) havde potentiale for klinisk relevant DDI med DOAK (overvejende rivaroxaban), og heraf var der blot ét lægemiddel (ciclosporin) med risiko for DDI med alle tre DOAK [23]. I subgruppeanalyser af de randomiserede studier, hvor 60-70% fik aktiv behandling i studieperioden, fandt man ligeledes sammenlignelig effekt og sikkerhed af DOAK og LMH hos patienter i behandling med potentielt interagerende antineoplastisk behandling [7, 24].

**FIGUR 2** Risiko for klinisk relevant lægemiddelinteraktion mellem antineoplastiske lægemidler og DOAK klassificeret som sandsynlig (■), mindre sandsynlig men mulig (■) og usandsynlig (■). Vurderingen er baseret på de listede antineoplastiske lægemidlers egenskaber som angivet i produktresuméerne [21].

Lægemiddel	Lægemiddelegenskaber		Sandsynlighed for interaktion med DOAK <sup>a</sup>		
	CYP3A4	P-gp	apixaban	rivaroxaban	edoxaban
Abirateron	Mulig inhibitor	Ingen effekt	■	■	■
Apalutamid	Stærk induktor	Mild induktor	■	■	■
Bortezomib	Mulig inhibitor	Ingen effekt	■	■	■
Ceritinib	Stærk inhibitor	Mulig inhibitor	■	■	■
Ciclosporin	Stærk inhibitor	Stærk inhibitor	■	■	■
Crizotinib	Moderat inhibitor	Mulig inhibitor	■	■	■
Encorafenib	Mulig inhibitor og induktor	Mulig inhibitor	■	■	■
Enzalutamid	Stærk induktor	Mild inhibitor	■	■	■
Idelalisib	Moderat inhibitor	Ingen effekt	■	■	■
Imatinib	Moderat inhibitor	Mulig inhibitor	■	■	■
Lorlatinib	Moderat induktor	Moderat induktor	■	■	■
Mitotan	Stærk induktor	Ingen effekt	■	■	■
Nilotinib	Moderat inhibitor	Mulig inhibitor	■	■	■
Olaparib	Mulig inhibitor og induktor	Mulig inhibitor	■	■	■
Ribociclib	Moderat inhibitor	Ingen effekt	■	■	■
Tacrolimus	Mulig inhibitor	Mulig inhibitor	■	■	■
Tamoxifen	Mulig inhibitor	Ingen effekt	■	■	■
Temsirolimus	Mulig inhibitor	Mulig inhibitor	■	■	■

CYP3A4 = cytokrom P450 3A4; DOAK = direkte orale antikoagulation, P-gp = P-glykoprotein.

a) Undersøgte antineoplastiske lægemidler, der ikke vurderes at kunne forårsage klinisk relevant lægemiddelinteraktion med hverken apixaban, edoxaban eller rivaroxaban: abemaciclib, afatinib, alectinib, acalabrutinib, anastrozol, axitinib, bendamustin, bicalutamid, binimetinib, bleomycin, bosutinib, brigatinib, busulfan, cabozantinib, capecitabin, carboplatin, carfilzomib, carmustin, chlorambucil, cisplatin, cobimetinib, cyclophosphamid, cytarabin, dabrafenib, dacarbazin, dactinomycin, dasatinib, daunorubicin, dexamethason, docetaxel, doxorubicin, erlotinib, etoposid, everolimus, fluoruracil, flutamide, fulvestrant, gefitinib, gilteritinib, ibrutinib, idarubicin, ifosfamid, irinotecan, lapatinib, larotrectinib, lenvatinib, letrozol, leuporelin, lomustin, mephalan, mercaptopurin, methotrexate, mitomycin, mitoxantron, neratinib, nintedanib, niraparib, osimertinib, oxaliplatin, paclitaxel, palbociclib, pemetrexed, ponatinib, prednisolon, procarbazine, regorafenib, ruxolitinib, sirolimus sorafenib, sunitinib, talazoparib, temozolomid, tivozanib, topotecan, trametinib, vandetanib, vemurafenib, venetoclax, vinblastin, vincristin, vinorelbin.

Der findes flere digitale værktøjer, der kan anvendes som støtte i vurderingen af DDI-risikoen ved behandling af patienter med cancer med DOAK, herunder CAT-app.dk.

## Særlige udfordringer under antikoagulationsbehandling af cancerassocieret trombose

Nedenfor gennemgås udvalgte erfaringsmæssigt udfordrende problemstillinger ved behandling af patienter med cancer med såvel DOAK som LMH. Der gives overordnede anbefalinger for håndtering, men ikke sjældent vil der være behov for case by case-drøftelse i multidisciplinære team.

### Recidiv af venøs tromboemboli under igangværende antikoagulationsbehandling

I de randomiserede studier, hvor man sammenlignede DOAK og LMH ved CAT, var hyppigheden af recidiv af VTE i opfølgningstiden (6-12 mdr.) på hhv. 5,4% og 8,3% [25]. Hvis et recidiv kan forklares af nylig pausering, underdosering eller suboptimal complians, optimeres den vanlige AK-behandling. Håndteringen af et uforklaret recidiv afhænger af patientens aktuelle AK-behandling. Anbefalingerne er baseret på observationelle studier af patienter med CAT med recidiv VTE trods LMH- eller VKA-behandling [26]. For patienter i behandling med dalteparin 150 IE/kg øges dosis til 200 IE/kg. Ved andre doser eller andre typer LMH anbefales dosisøgning til 125% af aktuelle dosis i 4-6 uger alt efter patientens blødningsrisiko. Ved recidiv af VTE under DOAK-behandling anbefales skift til LMH i terapeutisk dosis i 4-6 uger, hvorefter DOAK kan genoptages [12, 25, 27].

Recidiv af VTE trods igangværende AK-behandling er ofte et dårligt prognostisk tegn [28] relateret til en højtrombogen tilstand forårsaget af faktorer som stor tumorbyrde, aktiv kræftbehandling og intravenøse katetre.



Hos patienter, hvor man ikke finder nogen forklaring, bør underliggende recidiv eller progression af cancersygdommen overvejes [27, 28].

## Varighed af antikoagulationsbehandlingen

Aktiv cancer og igangværende antineoplastisk behandling er stærke risikofaktorer for recidiv, og patienter med cancer anbefales at fortsætte AK-behandlingen frem til de anses som frie for cancer og er ophørt med antineoplastisk behandling [11, 12]. Forlænget AK-behandling ud over 6 mdr. er som udgangspunkt ikke indiceret ved incidentel VTE eller trombose i relation til et intravenøst kateter, ofte centralt venekateter. Ved sidstnævnte gives minimum 3 mdr.s AK-behandling med forlængelse hvis kateteret lades in situ [11].

Der er begrænset erfaring med dosisreduktion af DOAK efter 6 mdr. hos patienter med cancer, hvorfor det som udgangspunkt anbefales, at terapeutisk dosering fastholdes ved forlænget behandling efter CAT [10].

Dosisreduktion af apixaban til 2,5 mg × 2 dagl. efter 6 mdr. medførte i et mindre randomiseret klinisk studie uændret forebyggelse af ny VTE og let nedsat risiko for ikkealvorlig blødning i de efterfølgende 12 mdr. [29]. Dette regime kan derfor overvejes hos patienter med høj blødningsrisiko, herunder patienter med blødning under DOAK i terapeutisk dosering.

## Incidentel venøs tromboemboli

Tilfældigt opdaget eller incidentel VTE, på billeddiagnostiske undersøgelser udført af anden årsag end mistanke om VTE, udgør en betydelig del af VTE-tilfældene, særligt LE, blandt cancerpatienter. Patienter med cancer og incidentel VTE behandles på lige fod med symptomatiske patienter med VTE, dvs. i 6 mdr. [11, 12]. I modsætning til symptomatiske patienter, anbefales patienter med incidentel VTE som udgangspunkt at ophøre med AK-behandling efter 6 mdr., særligt ved mindre og helt asymptomatiske VTE-tilfælde (f.eks. perifer LE) [12, 30]. Hvis de incidentelle VTE-tilfælde er et recidiv, enten på eller efter ophørt AK-behandling, anbefales AK-behandling, så længe patienten har aktiv cancer.

## Konklusion

DOAK (apixaban, rivaroxaban og edoxaban) er mindst lige så effektive som LMH til behandling af VTE hos patienter med cancer. DOAK anbefales derfor som førstevalgsbehandling, og størstedelen af patienter med CAT vil være egnet til DOAK-behandling. Valg af DOAK-præparat afhænger af cancerlokalisering og eventuelt interagerende farmaka. Apixaban eller LMH anbefales ved GI-cancer og uroteliale tumorer. LMH anbefales ved kontraindikationer mod DOAK og bør overvejes hos patienter med særlig høj blødningsrisiko. Hos de fleste patienter med cancer og VTE anbefales langvarig AK-behandling.

**Korrespondance** *Maja Hellfritzsch Poulsen*. E-mail: [maja.h.poulsen@rm.dk](mailto:maja.h.poulsen@rm.dk)

Antaget 23. juli 2024

Publiceret på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk) 14. oktober 2024

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk)

**Taksigelser** Karen Elise Jensens Fond for støtte af *Morten Kjøbek Lamberts*

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2024;186:V04240299.

doi [10.61409/V04240299](https://doi.org/10.61409/V04240299)

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

## SUMMARY

### Direct oral anticoagulants for the treatment of cancer-associated thrombosis

Cancer-associated thrombosis (CAT) remains a challenging aspect of managing patients with cancer. This review discusses evidence regarding anticoagulants in the treatment of CAT, with particular emphasis on direct oral anticoagulants (DOAC). Apixaban, rivaroxaban and edoxaban have proven attractive alternatives to low-molecular weight heparins, and interactions with medical cancer treatment does not pose a major challenge. The majority of guidelines have endorsed the use of DOAC, and we highlight points to consider when choosing the optimal anticoagulant for the individual patient.

## REFERENCER

- Jensvoll H, Severinsen MT, Hammerstrøm J et al. Existing data sources in clinical epidemiology: the Scandinavian Thrombosis and Cancer Cohort. *Clin Epidemiol*. 2015;7:401-410. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S84279>
- Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S et al. Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2015;373(8):697-704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506623>
- Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(7):677-686. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.9243>
- Lee AYY, Levine MN, Baker RI et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(2):146-153. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa025313>
- 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):1599-1607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915103>
- 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(20):2017-2023. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.8034>
- Raskob GE, van Es N, Verhamme P et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378(7):615-624. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711948>
- Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-4361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
- Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til behandling af venøs tromboembolisme hos patienter med kræft. <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/behandlingsvejledninger-og-laegemiddelrekommandationer/behandling-af-venose-tromboembolier-hos-kræftpatienter> (1. feb 2024).
- Kragholm K, Hellfritsch M, Pareek M et al. National behandlingsvejledning: Antikoagulationsbehandling. <https://www.cardio.dk/ak> (1. feb 2024).
- Rasmussen M, Dorff M, Holt MI et al.: Cancer og venøs tromboembolisme. Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase, 2020. [https://dsth.dk/03e\\_rapporter.html](https://dsth.dk/03e_rapporter.html) (1. feb 2024).
- 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(4):927-974. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003442>
- Danske Regioner. Vederlagsfri udlevering af medicin. <https://www.regioner.dk/sundhed/medicin/vederlagsfri-udlevering-af-medicin/> (26. apr 2024).
- Russo V, Bottino R, Rago A et al. Atrial fibrillation and malignancy: the clinical performance of non-vitamin K oral anticoagulants-a systematic review. *Semin Thromb Hemost*. 2019;45(2):205-214. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1661386>
- Schrag D, Uno H, Rosovsky R et al. Direct oral anticoagulants vs low-molecular-weight heparin and recurrent VTE in patients

- with cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;329(22):1924-1933. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.7843>
16. Planquette B, Bertoletti L, Charles-Nelson A et al. Rivaroxaban vs dalteparin in cancer-associated thromboembolism: a randomized trial. *Chest*. 2022;161(3):781-790. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.09.037>
  17. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*. 2020;18(2):411-421. <https://doi.org/10.1111/jth.14662>
  18. 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(8):1439-1449. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1667001>
  19. Agnelli G, Muñoz A, Franco L et al. Apixaban and dalteparin for the treatment of venous thromboembolism in patients with different sites of cancer. *Thromb Haemost*. 2022;122(5):796-807. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1735194>
  20. Egholm G, Olesen J, Leinøe E et al. Antikoagulationsbehandling til særlige patientpopulationer. *Ugeskr Læger* 2024;186:V05240367.
  21. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100(10):3484-3488. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0108>
  22. Nouhravesh N, Sindet-Pedersen C, Hellfritsch M et al. Infrequent transition to direct oral anticoagulants in patients with cancer. *Dan Med J*. 2024;71(2):A05230278. <https://doi.org/10.61409/A05230278>
  23. Hellfritsch M, Henriksen JN, Holt MI, Grove EL. Drug-drug interactions in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism with direct oral anticoagulants. *Semin Thromb Hemost*. 2024;50(3):489-498. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1762596>
  24. Verso M, Munoz A, Bauersachs R et al. Effects of concomitant administration of anticancer agents and apixaban or dalteparin on recurrence and bleeding in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Eur J Cancer*. 2021;148:371-381. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.02.026>
  25. Frere C, Farge D, Schrag D et al. Direct oral anticoagulant versus low molecular weight heparin for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 2022 updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):69. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01289-1>
  26. Carrier M, Le Gal G, Cho R et al. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost*. 2009;7(5):760-765. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03326.x>
  27. Schulman S. How I treat recurrent venous thromboembolism in patients receiving anticoagulant therapy. *Blood*. 2017;129(25):3285-3293. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-742304>
  28. Schulman S, Zondag M, Linkins L, et al. Recurrent venous thromboembolism in anticoagulated patients with cancer: management and short-term prognosis. *J Thromb Haemost*. 2015;13(6):1010-1018. <https://doi.org/10.1111/jth.12955>
  29. McBane RD, Loprinzi CL, Zemla T, et al. Extending venous thromboembolism secondary prevention with apixaban in cancer patients. *J Thromb Haemost*. 2024;22(6):1704-1714. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.03.011>
  30. 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(5):496-520. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01461>