



NOAK

bra alternativ till
låg molekylärt heparin vid
**cancerassocierad venös
tromboembolism**

Venös tromboembolism är den näst vanligaste dödsorsaken hos patienter med cancer efter cancerprogression. De senaste åren har flera studier visat att NOAK är ett bra alternativ till LMH för patienter med cancerassocierad VTE, framför allt till patienter utan gastrointestinal eller urologisk cancer, med låg blödningsrisk och utan risk för läkemedelsinteraktioner. Interaktioner mellan NOAK och cancerläkemedel är vanligt förekommande och bör beaktas. NOAK ska inte användas hos patienter under behandling med TKI, doxorubicin eller endokrinterapi med abiraterone eller enzalutamid, skriver här **Tania-Mihaela Nicolaescu**, ST-läkare i onkologi och specialist i internmedicin och **Andreea Sima**, specialistläkare i internmedicin, hematologi och onkologi, båda vid Västmanlands sjukhus i Västerås.

Det föreligger en förhöjd risk för venös tromboembolism (VTE) hos patienter med aktiv cancer¹. VTE är den näst vanligaste dödsorsaken hos cancerpatienter efter cancerprogression¹.

VTE i form av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE) behandlas med antikoagulantia. Tillståndet är komplext eftersom cancerpatienter har en ökad blödningsbenägenhet och samtidigt en högre risk för återkommande tromboembolier under antikoagulantibehandling jämfört med cancerfria patienter¹.

Nya orala direktverkande antikoagulantia (NOAK) är förstahandsval för behandling av VTE hos cancerfria patienter och hos cancerpatienter är lågmolekylärt heparin (LMH) fortfarande standardbehandling.

LMH blev standardbehandling för VTE hos cancerpatienter efter att resultaten från stora kliniska studier som CLOT (Comparison of Low-molecular-weight heparin versus Oral anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer) och CATCH (Comparison of Acute Treatments in Cancer Haemostasis) visade att de är mer effektiva än vitamin K-antagonister i att reducera återkommande VTE utan att öka blödningsrisken^{2,3}.

De senaste åren har flera studier visat att NOAK är minst lika bra som LMH avseende behandlingseffektivitet och som förebyggande av återkommande tromboembolier hos patienter med cancer⁴⁻⁹.

SAMMANFATTNING AV HUVUDSTUDIERN

• Hokusai VTE Cancer – Edoxaban vs Dalteparin (Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism)

Hokusai var en fas 3-randomiserad men inte blindad non-inferiority studie som utvärderade effekten av edoxaban 60 mg dagligen jämfört med dalteparin 200 IE/kg dagligen för 30 dagar följt av 150 IE/kg dagligen för behandling av akut DVT i patienter med cancer. Edoxaban startades efter 5 dagars behandling med LMH och var reducerat till 30 mg dagligen vid eGFR 30–50 ml/min, vikt ≤60kg eller konkomitant behandling med P-glykoproteinhämmare. Studien inkluderade 1 050 patienter med cancer och akut VTE som fick antikoagulantibehandling i sex till tolv månader. Cirka 90 procent av patienterna hade en solid cancer och metastatisk sjukdom hittades hos 60 procent och 57 procent av patienterna i dalteparin-armen respektive edoxaban-armen.

De primära utfallsmåtten var återkommande tromboembolier och större blödningar. Resultaten visade att edoxaban var non-inferior till dalteparin avseende de primära utfallsmåtten (HR 0.97, 95% CI 0.7–1.36, P = 0.006 för non-inferiority).

När dessa två utfallsmått analyserades individuellt noterades en numerisk minskning av risken för återkommande VTE med edoxaban jämfört med dalteparin (7.9% vs 11.3%, P=0.09). Risken för större blödningar var högre med edoxaban (6.9% vs 4.0%, P=0.04). Denna skillnad

••• venös tromboembolism

berodde främst på en högre frekvens av övre gastrointestinal (GI) blödning med edoxaban och den inträffades mest hos patienter med GI-cancer⁵.

Sammanfattningsvis visade resultaten från Hokusai-studien att edoxaban var likvärdig med dalteparin avseende återkommande VTE eller större blödningar.

• SELECT-D Rivaroxaban vs Dalteparin (Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor with Low Molecular Weight Heparin in Patients with Cancer with Venous Thromboembolism)

SELECT-D var en randomiserad men inte blindad non-inferiority-studie som utvärderade effekten av Rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen för tre veckor i följd av 20 mg dagligen jämfört med dalteparin 200 IE/kg dagligen för 30 dagar följt av 150 IE/kg dagligen för behandling av akut DVT⁶. Studien inkluderade 406 patienter med cancer och akut VTE, mer än 95 procent av patienterna i båda armarna hade solida maligniteter, 58 procent i båda armarna hade metastaserad sjukdom.

Det primära utfallsmåttet var återkommande tromboembolier över en sexmånadersperiod. De sekundära utfallsmåtten var större blödningar och kliniskt relevanta icke större blödningar.

Studien visade att rivaroxaban minskade risken för återkommande VTE 4 % vs 11 % (HR 0.43; 95% CI 0.19–0.99). Kliniskt relevanta icke större blödningar var däremot vanligare med rivaroxaban 13 % vs 4 % med dalteparin (HR 3.76; 95% CI, 1.63–8.69). Risken för större blödningar var högre med rivaroxaban 6 % vs 4 % med dalteparin (HR 1.83; 95% CI 0.68–4.96). De flesta blödningar var från GI-trakten och de inträffade hos patienter med övre GI-cancer. De två primära cancertyperna som hade flest kliniskt relevanta icke större blödningar i rivaroxaban-armen var urinblåsecancer och kolorektalcancer.

Sammanfattningsvis visade resultaten från SELECT-D att rivaroxaban minskade risken för återkommande VTE men det ökade risken för kliniskt relevanta icke större blödningar. Det fanns en statistisk tendens för ökad risk för större blödningar men den har inte uppnått tröskeln för statistisk signifikans.

• ADAM-VTE Apixaban vs Dalteparin (Apixaban and Dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism)

ADAM-VTE var en fas 3-randomiserad men inte blindad studie som utvärderade effekten av apixaban 10 mg två gånger dagligen i sju dagar följt av en dos på 5 mg två gånger dagligen jämfört med dalteparin 200 IE/kg dagligen för 30 dagar följt av 150 IE/kg dagligen för behandling av akut VTE, total behandlingstid sex månader⁷.

Studien inkluderade 300 patienter med cancer och akut VTE, 66 procent av dem med metastatisk sjukdom.

Det primära utfallsmåttet var återkommande VTE. De sekundära utfallsmåtten var större blödningar och kliniskt relevanta icke större blödningar.

Studien visade att apixaban minskade signifikant risken för återkommande tromboembolier jämfört med dalteparin

0.7 % vs 6.3 % (HR 0.099, 95% CI, 0.013-0.780, P = 0.0281). Risken för större blödningar var låg i båda armarna, 0 % av 145 patienter som fick apixaban och 1.4 % av 142 patienter som fick dalteparin (P = 0.138; HR kan ej beräknas pga. noll blödningar). Risken för kliniskt relevanta icke större blödningar var liknande i båda armarna, 6.2 % för apixaban och 6.3% för dalteparin (P = 0.8816).

Det bör observeras att studien inkluderade enbart 300 patienter och det registrerades för få blödningar för att kunna beräkna HR för större blödningar. ADAM VTE inkluderade färre patienter med GI-cancer jämfört med Select-D och Hokusai VTE Cancer.

Sammanfattningsvis visade resultaten av ADAM-VTE studien att apixaban var associerad med både låg risk för större blödningar och mindre risk för återkommande VTE än dalteparin.

• CARAVAGGIO Apixaban vs Dalteparin (Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer)

Caravaggio var en fas 3-randomiserad men inte blindad non-inferiority studie som utvärderade effekten av apixaban 10 mg två gånger dagligen i sju dagar följt av en dos på 5 mg två gånger dagligen jämfört med dalteparin 200 IE/kg dagligen för 30 dagar följt av 150 IE/kg dagligen för behandling av akut VTE, total behandlingstid sex månader⁸.

Studien inkluderade 1 155 patienter med cancer och akut VTE över en medianuppföljningstid på 178 dagar för apixaban. Cirka 68 procent av patienterna i varje arm hade återkommande lokalt avancerad eller metastaserad sjukdom och 60 procent av patienterna från varje arm fick samtidig cancerbehandling.

Det primära utfallsmåttet var återkommande VTE och det sekundära utfallsmåttet var större blödningar.

Studien visade att apixaban minskade risken för återkommande tromboembolism, 5.6% för apixaban vs 7.9% för dalteparin (HR, 0.63; 95% CI 0.37 to 1.07; P <0.001 för non-inferiority). Risken för större blödningar var liknande, 3,8% med apixaban vs 4.0% med dalteparin (HR=0.82, 95% CI 0.40-1.69, P = 0.60).

Sammanfattningsvis visade resultaten från Caravaggio-studien att apixaban är likvärdig med dalteparin (non-inferior) avseende återkommande venös tromboembolism eller större blödningar.

I november 2020 publicerades en subanalys av Caravaggio-studien för analys av alla blödningshändelser "Bleeding with Apixaban and Dalteparin in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Caravaggio Study"⁹.

Större blödningar inträffade hos 22 patienter som fick apixaban och 23 patienter som fick dalteparin. Det inträffade 16 större blödningar hos patienter med cancer i magtarmkanalen, sju av dessa i patienter som fick apixaban och nio i patienter som fick dalteparin.

Sammanfattningsvis visade subanalysen av Caravaggio-studien att apixaban är ett säkert alternativ till LMH för behandling av patienter med cancerassocierad trombos. Inga signifikanta skillnader i GI-blödning observerades hos

••• venös tromboembolism

patienter som fick apixaban jämfört med de som fick dalteparin, inklusive patienter med mag-tarmcancer.

Enligt de fyra nämnda randomiserade studierna som jämför NOAK med LMH för behandling av VTE hos patienter med cancer, är NOAK likvärdiga med LMH avseende återkommande VTE och större blödningar⁴⁻⁹. Enligt Hokusai och Select D-studierna var GI-blödningar vanligare hos patienter med GI-malignitet som fick edoxaban och rivaroxaban jämfört med dem som fick LMH. GI-blödningar var däremot inte vanligare i gruppen som fick apixaban jämfört med dem som fick LMH⁷⁻⁹. Det är viktigt att påpeka att det saknas direkt jämförande studier mellan dessa tre NOAK-preparat. Det bör observeras att samtliga NOAK-studier har exkluderat patienter med basalcellscancer, skivepitelcancer och ECOG-status>2. I Caravaggio-studien exkluderades dessutom patienter med primära hjärntumörer, kända intracerebrala metastaser och akut leukemi⁸.

En metaanalys av de fyra studierna visade att NOAK minskar risken för återkommande VTE jämfört med LMH utan en signifikant ökning av risken för större blödningar¹².

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) och American Society of Clinical Oncologys riktlinjer för behandling av cancer-associerad trombos uppdaterades år 2020.

De rekommenderar NOAK som alternativ till LMH för behandling av cancerassocierad trombos¹⁰. NOAK rekommenderas för patienter med låg blödningsrisk, utan GI eller urologiska maligniteter och utan läkemedelsinteraktioner. LMH är att föredra hos patienter med GI eller urologisk cancer.

Enligt NCCN är apixaban, edoxaban eller rivaroxaban att föredra före LMH för patienter utan GI-malignitet. Apixaban och Edoxaban har kategori 1-rekommendation och Rivaroxaban kategori 2A¹¹.

Svenska Sällskapet för Trombos och Hemostas rekommenderar NOAK som förstahandsbehandling vid cancerassocierad VTE. Vid primär hjärntumör, hjärnmetastaser, esofagus- och ventrikeltumörer eller akut leukemi rekommenderas LMH¹³.

KLINISKA TILLÄMPNINGAR

Val av preparat styrs av patientens blödningsrisk, cancerlokalisering, njur- och leverfunktion samt av patientens önskemål, subkutant eller peroral terapi.

LMH administreras subkutant och det är en fördel vid behandling hos patienter med illamående, kräkningar, mukositet eller påverkad absorption (diarré, sondmatning, tarm- eller ventrikelsektioner). LMH har en kortare halveringstid, (två–fyra timmar för dalteparin jämfört med cirka 12–15 timmar för NOAK) något som är positivt vid blödning under pågående antikoagulantibehandling. Behandlingen med LMH kan justeras med hjälp av faktor anti Xa, som är en fördel vid behandling av patienter med njursvikt. Nackdelarna med LMH är lokal smärta och låg följsamhet vid långtidsbehandling.

NOAK ska ej användas vid eGFR <15 ml/min och ska användas med försiktighet vid eGFR 15–50 ml/min (tabell

Preparat	Dosering	Njurfunktion
Dalteparin (Fragmin®) 25 000 E/ ml	200 E/kg x 1 s.c. de första 4 veckorna följd av 150 E/kg X 1; 100 E/kg x 2 kan användas hos patienter med högre risk för blödning, äldre multisjuka patienter	Vid kreatinin nivå >3 X ULN ska dosen justeras med dosering av anti Xa nivå (se fass.se)
Apixaban (Eliquis®) 2,5 mg eller 5 mg	10 mg x 2 i 7 dagar därefter 5 mg x 2	Försiktighet vid eGFR 15–30 ml/min men ingen dosjustering krävs.
Rivaroxaban (Xarelto®) 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg	15 mg x 2 i 21 dagar, därefter 20 mg x 1	Vid eGFR 15–49 ml/min dosjustering till 15 mg x 1
Edoxaban (Lixiana®) 15 mg, 30 mg, 60 mg	60 mg x 1, påbörjas efter minst 5 dagars behandling med LMH	Vid eGFR <50 ml/min dosjustering till 30 mg x 1

Tabell 1. Alla NOAK bör undvikas vid eGFR <15 ml/min och eller leversvikt Child Pugh klass C.

Vid GFR <30 ml/min rekommenderas i första hand Apixaban.

Rivaroxaban bör undvikas även vid leversvikt Child Pugh B

1). Av aktuella NOAK är apixaban är minst beroende av njurfunktion.

NOAK är kontraindicerade i kombination med starka hämmare och inducerare av CYP3A4 och P-glykoprotein (P-Gp) på grund av farmakokinetiska interaktioner som påverkar NOAK plasmakoncentration.

Starka hämmare av P-Gp och CYP3A4 som till exempel enzalutamid, abiraterone och vissa tyrosinkinashämmare ökar NOAK plasmakoncentration och blödningsrisken¹⁴. Starka inducerare som doxorubicin, vinblastin, sunitinib, vandetanib och dexamethasone minskar betydligt NOAK plasmakoncentration¹⁴.

Europeiska hjärtförbundet (ESC) anger i sina riktlinjer en lista över läkemedelsinteraktioner med NOAK¹⁴.

KONKLUSION

NOAK är ett bra alternativ till LMH för patienter med cancerassocierad VTE, framförallt till patienter utan GI eller urologisk cancer, med låg blödningsrisk och utan risk för läkemedelsinteraktioner.

REFERENSER

1. Streiff MB. Thrombosis in the setting of cancer. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016 Dec 2;2016(1):196-205.

••• venös tromboembolism

	HOKUSAI VTE Cancer		SELECT-D		ADAM-VTE		CARAVAGGIO	
	Dalteparin	Edoxaban	Dalteparin	Rivaroxaban	Dalteparin	Apixaban	Dalteparin	Apixaban
N	524	522	203	203	142	145	579	576
Återkommande VTE	11.3%	7.9%	11%	4%	6.3%	0.7%	7.9%	5.6%
	P = 0.09		HR 0.43 95% CI 0.19–0.99		HR 0.099, 95% CI 0.013-0.780 P = 0.0281		HR 0.63; 95% CI 0.37 to 1.07 P < 0.001	
Större blödningar	4%	6.9%	4%	6%	1.4%	0%	4%	3.8%
	P = 0.04		HR 1.83 95% CI 0.68–4.96		P = 0.138 HR kan ej beräknas		HR=0.82 95% CI 0.40-1.69 P = 0.60	

Tabell 2. Randomiserade studier som jämför LMH med NOAK för behandling av cancerassocierad VTE.

CANCERLÄKEMEDEL	NOAK
Vinblastin Dexametazone	Kontraindicerad pga. minskad NOAK blodkoncentration
Doxorubicin	Kontraindicerad pga. minskad NOAK blodkoncentration
TKI: Vandetanib, Sunitinib, Imatinib, Crizotinib Abiraterone, Enzalutamide	Absolut kontraindikation
Tamoxifen	Kan användas konkomitant NOAK dosjustering rekommenderas vid >2 riskfaktorer för blödning

Tabell 3.

- Lee AY, 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;349:146-53.
- Lee AY, 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;314:677-86.
- Raskob GE, 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 Feb 15;378(7):615-624
- 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.

6. 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 Jul 10;36(20):2017-2023.

7. McBane RD 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *Thromb Haemost*. 2020 Feb;18(2):411-421

8. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):1599-1607.

9. 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*. 2020 Nov 17.

10. Streiff MB, Abutalib SA, Farge D, et al. Update on Guidelines for the Management of Cancer-Associated Thrombosis. *The Oncologist*. 2021 Jan;26(1):e24-e40.

11. NCCN guideline on Cancer-Associated Venous Thromboembolic disease. Version 1 [citerat 31 december 2020] https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf.

12. Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera et al. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism Associated with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost*. 2020 Jul;120(7):1128-1136.

13. Rekommendationer för behandling av cancerassocierad venös tromboembolism, Svenska Sällskapet för Trombos och Hemostas [Citerat 15 Februari 2021] <https://www.ssth.se/wp-content/uploads/2021/01/SSTH-cVTE.pdf>

14. Jan Steffel, Peter Verhamme, Tatjana S Potpara, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation, *European Heart Journal*, 2018 Apr 21;39(16):1330–1393.

TANIA-MIHAELA NICOLAESCU, SPECIALISTLÄKARE I INTERNMEDICIN, ST-LÄKARE ONKOLOGI, ONKOLOGIKLINIKEN, VÄSTMANLANDS SJUKHUS, VÄSTERÅS, TANIA-MIHAELA.NICOLAESCU@REGIONVASTMANLAND.SE



ANDREEA SIMA, SPECIALISTLÄKARE I INTERNMEDICIN, HEMATOLOGI OCH ONKOLOGI, DOKTORAND, ONKOLOGIKLINIKEN, VÄSTMANLANDS SJUKHUS, VÄSTERÅS, ANDREEA.SIMA@REGIONVASTMANLAND.SE

