

Behandling efter

TROMBOS OCH LUNGEMBOLI

Behandlingen av cancerrelaterad trombos, som ofta är komplicerad, har en hel del brister. Vilket blodförtunnande medel ska vi använda vid blodpropp? Och hur länge ska vi behandla? **Hans Johnsson**, docent, överläkare, Akutkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, resonerar och rekommenderar behandling nedan.

Sedan närmare 70 år har behandling av venös trombos och lungemboli med heparin, sedan 25 år i form av lågmolekylärt heparin tillsammans med warfarin, varit standard.

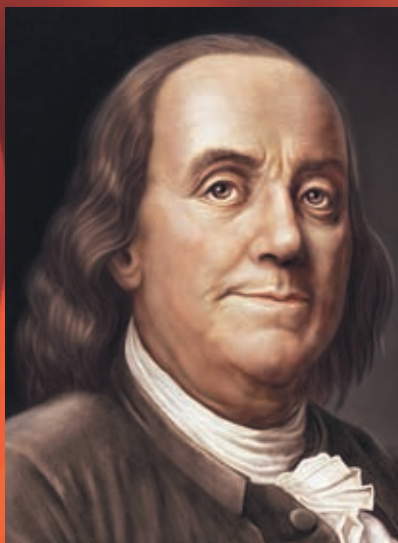
Nya orala, direktverkande antikoagulantia (NOAK) har successivt tillkommit under det senaste årtiondet. De används nu i behandlingen av venös trombos i benen (DVT) och för

lungemboli (LE). För många patienter är NOAK säkrare, enklare och lika effektiva som warfarin.

För närvarande finns tre NOAK godkända för behandling och ytterligare ett par beräknas bli registrerade inom de närmaste åren. De har vissa likheter gemensamt men också olikheter och begränsningar vilket man måste ta hänsyn till!

Acetylsalicylsyra (ASA) i låg dos (75 mg) har visat en viss förbyggande effekt mot venös tromboemboli (VTE), men effekten är sämre än för antikoagulantia (AK) och mindre utprövad².

Att kombinera ASA med ett AK kan hypotetiskt låta tilltalande för patienter med trombos eller trombostillväxt, trots "optimal" AK behandling. Kombinationen ökar emellertid risken för blödning signifikant och någon positiv effekt av denna kombination finns ännu inte visad vid VTE.



"... an ounce of prevention is worth a pound of cure"³

Benjamin Franklin 1706- 1790, framträdande amerikansk statsman och fysiker.

VTE ÄR ETT GLOBALT PROBLEM

Mindre tromber och subsegmentella lungembolier kan förekomma fysiologiskt. De löses upp spontant utan att bli symtomgivande.

Större tromber i buk- och iliakärkl och i mer centrala lungartärer som påträffas tillfälligtvis i samband med CT eller MR undersökningar som gjorts av helt annan anledning (3-5%), kräver däremot vanligtvis behandling.

Endast 10-15 % av all DVT och LE som upptäcks vid screeningundersökningar, till exempel i kliniska behandlingsstudier, har varit symtomgivande.

Förekomsten av symtomgivande diagnostiserad VTE (2/3 DVT, 1/3 LE) uppskattas till närmare 2,5/1000/år med stark relation till stigande ålder och 25-30 % är recidiv.

Dödlighet relaterad till VTE (diagnostiserad, upptäckt accidentellt eller vid obduktion) har uppskattats till närmare 1 % / år varav 60-70 % är relaterad till sjukhusvård och en betydande andel (>20%) till cancer^{4,5}.

Detta ställer krav på att rekommendationer för förebyggande behandling verkligen fullföljs, vilket inte alltid är fallet.

Behandlingen av cancerrelaterad trombos, som ofta är komplicerad, har en hel del brister.

Sambandet mellan cancer och trombosjukdom är komplext. Vissa

••• komplikation

maligna cancertyper frisätter kontinuerligt prokoagulativa substanser och mikropartiklar. Aktiva koagulationsfaktorer som vävnadsfaktor och trombin kan i sin tur stimulera till cancertillväxt⁶.

Inte sällan sviktar behandling med AK i doseringar som i andra fall är tillfyllest. Samtidigt innebär AK en extra ökad blödningsrisk och ytterligare försämrad livskvalitet. Förhoppningar om att långtidsbehandling med AK kan påverka överlevnaden för patienter med cancer, har hittills inte infriats.

KONSEKVENSER AV DVT OCH LE^{7,8}

Posttrombotisk claudikatio och venös insufficiens drabbar cirka 5-10% efter proximal DVT. VTE får betraktas som ett kroniskt tillstånd där vissa individer har större andra mindre, bestående risk för återfall (< 1 % - > 10 % per år).

I genomsnitt är dödligheten inom ett år efter en venös trombos eller lungemboli 10-20 %, den är starkt relaterad till ålder och annan samtidig sjukdom.

Pulmonell hypertension på grund av kronisk lungemboli är ytterligare en konsekvens som förekommer hos 3-5 % av patienterna efter en lungemboli.

avslutas under förutsättning att risken för ny VTE är eliminerad eller åtminstone mindre än risken för allvarlig blödning med fortsatt behandling.

REKOMMENDERADE BEHANDLINGSNATIV MED AK^{7,8}.

- LMH i terapeutisk dos s.c. x 1 tills uppnådd terapeutisk effekt av warfarin (PK INR 2-3).

- LMH i terapeutisk dos s.c. x 1 under 1 månad och sedan antingen fortsatt full eller med 75 % reducerad dos.

NOAK

- LMH minst 5 dagar följt av dabigatran (Pradaxa®) 150 mg x 2

- Rivaroxaban (Xarelto®) 15 mg x 2 i tre veckor följt av 20 mg x 1

- Apixaban (Eliquis®) 10 mg x 2 i en vecka följt av 5 mg x 2 som kan reduceras till 2,5 mg x 2, med lägre risk för blödning efter sex månader vid tills vidare behandling.

NOAK har prövats i kliniska studier i jämförelse med warfarin, huvudsakligen

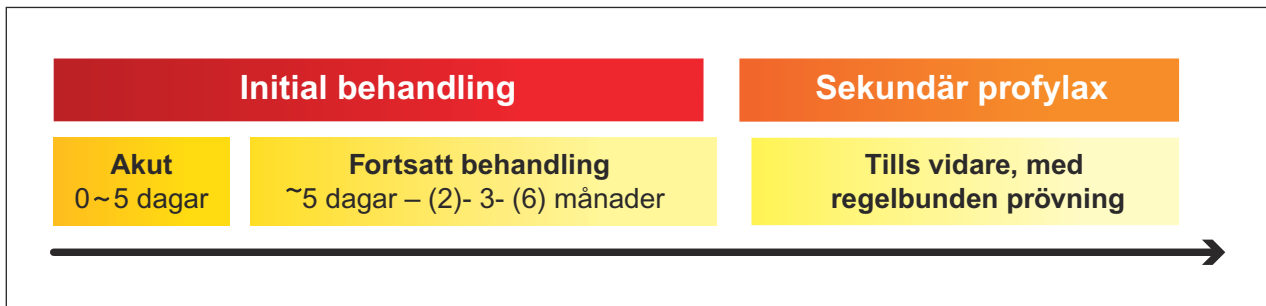
Risken för återfall i VTE och död har varit likvärdig, oavsett vilket NOAK medan risken för blödning genomgående har varit lägre Fig.⁹

NOAK är ett bra alternativ vid okomplicerad VTE, med lägre blödningsrisk men bör, åtminstone tills vidare inte användas vid:

- Nedsatt njurfunktion, eGFR < 50 ml/min, låg kroppsvikt och hög ålder (osäker dosering)
- Tillsammans med interagerande läkemedel (p-glykoprotein, Cyp 3A4)
- Nedsatt leverfunktion/levercirrhos
- Mekanisk hjärtklaffprotes
- Under graviditet och amning
- Kronisk lungemboli med pulmonell hypertension eller VTE i ovanlig lokalisation (inte prövat)
- Potentiell allvarlig blödningsrisk, uttalad anemi eller trombocytopeni (antidoter finns ännu inte tillgängliga)

BEHANDLINGSTIDENS LÄNGD¹⁰.

Behandlingstidens längd får avgöras utifrån om VTE varit provocerad (40- 60 %) eller inte, lokalisering och svårighetsgrad, blödningsrisk och patientens egen inställning. Sekundärprofylax, tills vi-



Akut behandling vid massiv DVT/LE sker på akut- eller intensivvårdsavdelning, med möjlighet till kontinuerlig övervakning av vitala funktioner, trombolys, endovaskulär intervention eller kirurgi. I det akuta skedet är den trombogena aktiviteten i tromben hög med hög risk för tillväxt och embolisering utan AK behandling (> 40 %).

Successivt avtar den trombogena aktiviteten och därmed risken för tillväxt. Denna akuta fas varar vanligen i 3-6 månader. AK behandling kan därefter

på patienter med okomplicerad VTE. Behandlingen har inletts antingen med en högre dos under de första dagarna eller att NOAK påbörjas först efter några dagars initial behandling med LMH. Endast 3-5 % av studerade patienter har samtidigt haft cancersjukdom eller massiv VTE som krävt inläggande sjukhusvård. Patienter med nedsatt njurfunktion, nedsatt leversjukdom, annan allvarlig sjukdom och speciell blödningsrisk har exkluderats.

dare med regelbunden omprövning är starkt indicerad hos patienter med provocerad VTE, samtidig cancer eller med tidigare VTE episoder.

AK minskar effektivt risken för ny VTE (>90 %). Risken för ny VTE under AK behandling är generellt sett låg (5 %) och förekommer huvudsakligen vid samtidig cancer.

Risken för allvarlig blödning under AK behandling varierar mellan 2-5 %/år varav 5-10 % kan vara fatal. Risken är genomgående 30-50% lägre med NOAK.

Resultat av studier med NOAK vid akut venös trombos eller lungemboli

VS Waran	VTE återfall %	Hazard Ratio*	Blödning %	HR*
dabigatran	2,3 – 2,4	1,1	1,2 – 1,9	0,7 – 0,8
rivaroxaban	2,1 – 2,1	0,7 – 1,1	0,8 – 1,1	0,7 – 0,5
apixaban	2,3	0,8	0,6	0,3
edoxaban	3,2	0,9	1,4	0,3

Valierade score för att värdera risken för allvarlig blödning hos den enskilde patienten under AK behandling saknas. Risken får därför bedömas individuellt.

Betydelsen av ärftlig koagulationsrubbning (trombofili) hos personer över 40 år, har jämförelsevis låg betydelse för ny VTE (<5%).

Förvärvad hyperkoagulation; kardiopilin syndrom, cancer, graviditet, inflammatorisk tarmsjukdom (IBD), nefrotiskt syndrom, östrogenbehandling, metabolt syndrom och andra kardiovaskulära riskfaktorer är mer betydande riskfaktorer.

Symtomgivande LE recidiverar i 60 % som LE medan DVT endast i 20 % recidiverar som LE.

Oprovocerad VTE recidiverar dubbelt så ofta som provocerad VTE efter avslutad AK.

Dödlighet vid ny DVT är låg (<5%) och långtidsbehandling, efter 3-6 månader med AK efter DVT, har inte påverkat dödligheten. Däremot är dödlighet vid ny LE hög. Uppskattningsvis 10 % i form av plötslig död och i 5 % som sjukhusdöd efter diagnos.

Recidivrisken efter oprovocerad VTE är hög efter avslutad AK behandling, ca 30 % efter 5 år. Detta oavsett om behandling pågått under 3, 6, 12 eller 24 månader^{4,7,8}.

Möjligen kan sex månaders behandling innebära en något lägre recidivrisk än tre månaders, men innebär samtidigt högre blödningsrisk. Praxis varierar i Sverige.

REKOMMENDATIONER (7-12).

Standardbehandling

Standardbehandling av VTE är AK behandling i 3-6 månader. Efter 3-6 månader görs en bedömning om fortsatt behandling eller inte. Misstänker man kronisk lungemboli och proximal trombos med invalidiserande claudicatio som kan kräva endovaskulär behandling eller vidare utredning, ges fortsatt AK.

”För många patienter är anti-koagulantia (NOAK) säkrare, enklare och lika effektiva som warfarin.”

Provocerad VTE

Risken för ny VTE efter avslutad AK behandling som provocerats av exempelvis kirurgi, trauma eller benbrott är låg, < 3 % /år och motiverar inte fortsatt, sekundär preventiv behandling med AK.

Patienter med svagare provokation såsom VTE i samband med graviditet, östrogenbehandling, lång (> 3 timmar) flygresa, lång tids stillsittande och liknade har en lägre risk för recidiv än helt oprovocerad, men högre än VTE efter

kirurgi. Cirka 5 % första året efter avslutad behandling och cirka 15 % efter 5 år. Fortsatt AK behandling får vägas mot dess risker och patientens egen inställning.

Andra riskfaktorer som motiverar fortsatt AK är, IBD, nefrotiskt syndrom och kardiopilinsyndrom.

Övervikt, sömnapne, högt blodtryck, KOL och metabolt syndrom bör i görligaste mån åtgärdas.

Oprovocerad VTE

Oprovocerad symtomgivande lungemboli¹¹, framför allt massiv LE bör enligt de flesta rekommendationer ges AK behandling tills vidare och i minst ett år⁷

Risken för återfall vid oprovocerad DVT motiverar fortsatt behandling tills vidare under förutsättning att den sker utan påtagligt ökad blödningsrisk.

Alternativt förlängs behandlingen efter proximal DVT 6 månader till ett år och efter distal DVT till minst tre månader. Därefter bör en ny bedömning göras där patientens egen inställning har betydelse.

Många gånger (cirka 10 %) framkommer under det första halvåret efter en VTE en bakomliggande orsak, t ex cancer.

Cancerrelaterad VTE

Risken för ny VTE efter avslutad behandling är hög hos patienter med aktiv cancer (10-20 % redan under första året) och behandling bör fortsätta tills vidare eller tills canceren är behandlad.¹²

••• komplikation

I första hand ges vid cancerrelaterad VTE initialt sex månaders behandling med LMH. Risken för recidiv under denna tid är dubbelt så hög med warfarin. Långtidsbehandling med AK som sekundärprofylax får bedömas individuellt utifrån typ av cancer, tumörmassa, metastaser, förekomst av direkt utlösande moment till VTE, blödningsrisk och patientens egen inställning.

För många patienter blir fortsatta injektioner med LMH besvärande. Behandling med warfarin kan bli svårstyrd och behandling med NOAK kan bli omöjlig att genomföra p g a illamående, viknedgång, interaktion med läkemedel mot cancer, strålterapi och operationer. NOAK kan emellertid vara ett behandlingsalternativ efter avslutad cancerbehandling. I de relativt små subgruppsanalyser från gjorda studier har NOAK visat likvärdig effekt som warfarin även hos patienter med cancer.

Vid recidiv eller trombostillväxt under behandling med LMH får man pröva att stegvis öka dygnsdosen 25 % och/eller temporärt fördela dygnsdosen på två injektioner dagligen och se över och, om möjligt intensifiera pågående cancerbehandling.

”NOAK är ett bra alternativ vid okomplicerad venös tromboemboli (VTE).”

DVT i arm

Venös trombos i vena axillaris, subclavia eller mer proximal ven behandlas i tre månader oavsett förekomst av till exempel pacemaker kabel.

Vid kvarvarande, fungerande central kateter för infusion/injektioner bör AK behandling fortsätta tills vidare.

Venös trombos med annan lokalisering

Vid akut trombos i cerebrala ven sinus, bukvenor (mesenterial ven, vena porta, lever- mjält- eller njurven)¹⁴ är standardbehandling AK (LMH/ warfarin) 3- 6 månader, ibland kombinerad med trombolys eller endovaskulär intervention. Fortsatt behandling styrs sedan utifrån individuella riskfaktorer.

REFERENSER

1. Gómez-Outes R, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira AL and Vargas-Constrillón E (2015) Direct-acting oral anticoagulants: pharmacology, indications, management and future perspectives. *Eur J Haematol*. June 19. doi: 10.1111/ejh. 12610 (Epub ahead of print).

2. Sobieraj DM, Coleman CI, Pasupuleti V, Deshpande A, Kaw R and Hernandez AV (2015). Comparative efficacy and safety of anticoagulants and aspirin for extended treatment of venous thromboembolism: A network metaanalysis. *Thromb Res* 135, 888-896.

3. Goldhaber SZ and Ageno W (2015). Venous thromboembolism: “ ... an ounce of prevention is worth a pound of cure”. *Thromb Haemost* 113, 1174-1175.

4. Cohen A, Agnelli G, Anderson F, Arcelus J, Bergqvist D, Brecht J, Greer I, Heit J, Hutchinson J, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM and Spannagl M (2007) for the VTE Impact Assessment Group In Europe (VI-TAE). *Thromb Haemost* 98,756-764.

5. Khalil J, Bensaïd B, Elkacemi H, Afif M, Bensaïd Y, Kebdani T and Benjaafar N (2015). Venous thromboembolism in cancer patients: an underestimated major health problem *World J Surg Oncol*. 13, 204-221.

6. D’Asti E, Magnus M, Meehan B, Garnier D and Rak J (2014). Genetic basis of thrombosis and cancer. *Semin Thromb Hemost* 40, 284-295.

7. Konstantinidis S and Torbicki A (2014) Management of venous thrombo-embolism: an update. *Eur Heart J* 35, 2855-2863.

8. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M and Kahn SR (2012). Antithrombotic Therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 141, (2 Suppl), 19S-94S

9. Fontana P, Goldhaber SZ and Bounameaux H (2014). Direct oral anticoagulants in the treatment and long-term prevention of venous thrombo-embolism. *Eur Heart J*, 35, 1836-43

10. Kearon C and Akl E (2014). Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: *Blood*, 123, 1794-1801.

11. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, Mismetti P, Jego P, Duhamel E, Provost K, dit Sollier CB, Presles E, Castellant P, Parent F, Salaun PY, Bressolette L, Nonent M, Lorillon P, Girard P, Lacut K, Giégan M, Bosson JL, Laporte S, Décousus H, Meyer G and Mottier D, PADISA-PE investigators (2015). Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: The PADIS-PE randomized clinical trial. *JAMA*, 314,31-40

12. Carriet M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Gross PL, Blais N, Butts CA and Crowther M (2015). Clinical challenges in patients with cancer-associated thrombosis: Canadian expert consensus recommendations. *Current oncology* 22, 49-59

13. Décousus H, Bertoletti L and Frappe P (2015) Spontaneous acute superficial vein thrombosis of the legs: do we really need to treat? *J Thromb Hamostas*, 13 (Suppl 1), S230-S237

14. Tait C, Baglin T, Watson H, Laffan M, Makris M, Perry D and Keeling D (2012) on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *BJH*, 159, 28-38.

HANS JOHNSON, DOCENT, ÖVERLÄKARE, AKUTKLINIKEN, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA, HANS.JOHNSON@KAROLINSKA.SE

